

УДК 616.12-008.331.1:616-08-035

П. О. ЛАЗАРЄВ

/Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна/

Фіксована комбінація лерканідипіну з еналаприлом – фармакологічні особливості, клінічна доцільність, переваги в терапії артеріальної гіпертензії

Резюме

Згідно з сучасними міжнародними та національними рекомендаціями, при лікуванні артеріальної гіпертензії перевага надається застосуванню фіксованих комбінацій антигіпертензивних засобів різних класів, завдяки чому ефективність терапії збільшується шляхом впливу на різні патогенетичні ланки розвитку АГ, а частота побічних ефектів знижується. Фіксована комбінація лерканідипіну та еналаприлу містить антигіпертензивні засоби, що мають взаємодоповнювальні механізми дії. Ця комбінація ефективно знижує АТ, має високу ефективність та переносимість, може забезпечити сприятливий вплив на макро- та мікросудинні структури, еластичність артерій та окислювальний стрес, сприятливо впливає на функцію нирок, насамперед при їх супутній патології.

Ключові слова: амлодипін, лерканідипін, фіксована комбінація, артеріальна гіпертензія, хронічна хвороба нирок

Згідно з усіма сучасними міжнародними та національними рекомендаціями з терапії артеріальної гіпертензії (АГ), перевага в більшості клінічних випадків надається застосуванню фіксованих комбінацій (ФК) антигіпертензивних засобів (АГЗ) різних класів. При цьому завдяки сучасним раціональним комбінаціям ефективність терапії збільшується шляхом впливу на різні патогенетичні ланки розвитку АГ, а частота побічних ефектів знижується.

Сьогодні дуже широко застосовують ФК, що містять інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) разом з антагоністами кальцію (АК) дигідропіридинового ряду. Так, ІАПФ пригнічують активність ренін-ангіотензинової і симпатoadреналової систем, активація яких пов'язана зі зменшенням ефективності кальцієвих антагоністів. У свою чергу, негативний баланс натрію, що викликається дигідропіридинами, підсилює антигіпертензивну дію ІАПФ. Крім ефективного зниження артеріального тиску (АТ), застосування подібних комбінацій чітко асоціюється зі зниженням ризику ускладнень, порівняно з деякими іншими видами комбінованої терапії. Докази цього були отримані в дослідженні ASCOT, в якому комбінація ІАПФ з дигідропіридиновим АК продемонструвала більше зниження ризику загальної і серцево-судинної смертності, порівняно з комбінацією невазодилатуючого бета-блокатора і тiazидного діуретика (ТД) [1]. Інше велике рандомізоване дослідження ACCOMPLISH продемонструвало, що комбінація ІАПФ з амлодипіном при зіставному зниженні АТ на 20 %, краще знижувала ризик несприятливих серцево-судинних подій, ніж комбінація ІАПФ і ТД [2].

Саме тому, згідно з сучасними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ЄТК) з лікування АГ, комбінація блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) із АК застосовується з першого кроку призначення антигіпертензивної терапії, як при неускладненій АГ, так і при лікуванні пацієнтів з супутніми ЦД 2-го типу, хронічною хворобою нирок

(ХХН), а також при ізольованій систолічній АГ [3]. У пацієнтів із супутніми ІХС, фібриляцією передсердь та хронічною серцевою недостатністю ці ФК широко використовують на другому кроці медикаментозної терапії АГ (через необхідність застосування подвійних комбінацій, що включають бета-блокатори на першому кроці терапії).

Усі ФК блокаторів РААС з АК мають приблизно однакову здатність знижувати АТ при застосуванні в зіставних дозах у зіставних групах пацієнтів з АГ. Тому особливу увагу лікарів завжди привертала препарати, що мають додаткові, незалежні від зниження АТ, органопротекторні механізми, (наприклад, зменшення опосередкованої ангіотензином II вазоконстрикції, тромбозу, затримки солі / рідини, зменшення проявів окисного стресу та запалення, а також сприяння ремоделюванню судин та міокарда). Прийнято вважати, що ці допоміжні механізми сприяють додатковому зниженню серцево-судинного ризику. Сьогодні особливу увагу клініцистів привертають додаткові можливості захисту органів-мішеней при використанні фіксованої комбінації лерканідипіну з еналаприлом, для якої характерні висока антигіпертензивна ефективність, низький рівень побічних дій, доведена органопротективна (насамперед нефропротективна) дія, а також відсутність негативного впливу на обмін ліпідів і глюкози. Тому вважають, що застосування цієї ФК є ефективним (зокрема, у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом 2-го типу та/або порушеннями функції нирок). Для того, щоб краще зрозуміти клінічну доцільність комбінації саме цих двох активних речовин, спочатку розглянемо властивості кожної з молекул окремо.

Еналаприл

Еналаприл належить до проліків, він гідролізується до активно-го метаболіту – еналаприлату, який здатний знижувати рівень АТ-II

у плазмі крові, блокуючи останній етап його активації та забезпечуючи гіпотензивну дію. Після перорального прийому пік концентрації еналаприлу в плазмі настає протягом приблизно 1 години. Відповідні концентрації активного метаболіту – еналаприлату досягаються через 4–6 годин. Період напіввиведення еналаприлу становить 1,3 години, але період напіввиведення активної субстанції – еналаприлату – становить 11 годин, що зіставно з лізиноприлом та периндоприлом.

Еналаприл, окрім ефективного зниження АТ, здатен забезпечувати:

- кардіопротективні ефекти (дослідження CATCH, PRESERVE) [4, 5];
- уповільнення потовщення комплексу intima media каротидних артерій [6];
- зниження вироблення багатьох медіаторів фіброзу, включаючи колаген IV типу [7];
- послаблення процесів апоптозу [8];
- мінімізацію тромбозу за рахунок зменшення агрегації тромбоцитів та зменшення рівня активатора плазміногену-1 та тканинного активатора плазміногену [9];
- контроль як системного, так і внутрішньоклубочкового капілярного тиску, тим самим зменшуючи фільтрацію білків через гломерулярну мембрану та зменшуючи протеїнурію [10, 11];
- запобігання розвитку дисфункції нирок у хворих на цукровий діабет 2-го типу з мікросальбумінурією [12].

Мета-аналіз 14 рандомізованих контрольованих досліджень 2020 року (1098 пацієнтів) уперше продемонстрував, що при нормотензивній діабетичній нефропатії монотерапія еналаприлом виявилася найефективнішим засобом терапії для зменшення альбумінурії [13].

Лерканідипін

На відміну від амлодипіну, фелодипіну та ніфедипіну, механізм дії лерканідипіну пов'язаний не тільки з блокадою трансмембранного току кальцію через канали L-типу (повільні кальцієві канали), але й з блокадою T-типу кальцієвих каналів [14]. На підставі фармакологічних досліджень з'ясувалося, що канали T-типу беруть участь у скороченні ниркових резистентних судин і, таким чином, впливають на функцію нирок. Передбачається, що канали T-типу також грають роль у звуженні інших типів кровоносних судин. Блокатори T-типу Са каналів пригнічують скоротливість брижових, церебральних і базиллярних артерій [15]. Крім того, препарати з впливом саме на T-тип Са каналів сприяють розширенню еферентних артеріол нирки. Цікаво, що деякі клінічні дослідження з використанням комбінованих блокаторів L- і T-типів показали більший вплив на високий АТ, протеїнурію, жорсткість артерій та ендотеліальну дисфункцію, порівняно з селективними блокаторами L-типу [16, 17].

Лерканідипін повільно проникає в ліпідний подвійний шар гладком'язових судинних мембран, де накопичується у високих концентраціях. Там він утворює своєрідне депо і взаємодіє з кальцієвими каналами [18]. Вміст лерканідипіну в клітинних мембранах у 10–15 разів вищий, ніж у амлодипіну. Лерканідипін повільно вивівається з ліпідного бішару, що обумовлює його тривалу дію. Таким чином, тривалість антигіпертензивної дії лерканідипіну визначається

як його вмістом у клітинних мембранах, а не концентрацією в плазмі (tissue compartment controlled).

Основні фармакологічні властивості дигідропіридинового АК III покоління лерканідипіну [19]:

- висока ліпофільність;
- тривалий час взаємодії з рецептором;
- стійка дилатація судин (захист органів-мішеней);
- мінімальна активація симпатичної нервової системи;
- низька схильність до типових для дигідропіридинів побічних дій у всіх вікових групах (менше випадків набряків ніг та рефлекторної тахікардії, ніж при застосуванні старіших дигідропіридинових АК).

Основні клінічні властивості лерканідипіну як антигіпертензивного засобу [20]:

- ефективне плавне зниження АТ протягом доби, зазвичай без активації симпатосудинної системи;
- зменшення проявів гіпертрофії лівого шлуночка [21, 22];
- виражений нейропротекторний ефект, опосередкований через послаблення окисного стресу, запалення судин та гальмування процесів апоптозу [23];
- захист нейронів головного мозку від ішемії [24];
- позитивний вплив на біоелектричну активність головного мозку [25];
- забезпечення регресу мікросудинних структурних змін у пацієнтів з АГ [26];
- нефропротекторна дія із значним зменшенням мікросальбумінурії та покращенням кліренсу креатиніну [27, 28].

Особливості фіксованої комбінації лерканідипіну з еналаприлом

Наведені вище дані демонструють, що ФК комбінація лерканідипіну / еналаприлу містить антигіпертензивні засоби, що мають взаємодоповнювальні механізми дії.

Вибір еналаприлу в цій ФК не є випадковим. До уваги були взяті не тільки дані доказової бази щодо виражених нефропротективних властивостей, а й те, що для забезпечення високого рівня безпеки подібних комбінацій у пацієнтів із порушенням функції нирок доцільнішим є використання інгібіторів АПФ, тривалість дії яких не перевищує 24 годин. Це пов'язано з існуванням даних про те, що частота індукованої інгібіторами АПФ гострої ниркової недостатності вища в умовах стійкої блокади АПФ препаратами з тривалістю дії понад 24 години у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю [29].

Отже, препарат містить підбір оптимальних компонентів для забезпечення максимального захисту нирок. Кожен із компонентів цієї ФК може зменшувати серцево-судинний ризик більше, ніж це можна пояснити лише зниженням АТ.

У ряді клінічних досліджень продемонстровано, що комбінація лерканідипін / еналаприл ефективно знижує АТ, демонструючи при цьому кращу ефективність та переносимість, ніж монотерапія кожним із препаратів окремо. Комбінація лерканідипіну з еналаприлом є особливо корисною, оскільки вона може забезпечити сприятливий вплив на макро- та мікросудинні структури, еластичність артерій та окислювальний стрес як за рахунок АК, так і завдяки наявності цих властивостей і в еналаприлу, і в лерканідипіну. Ці переваги перетворюються на сприятливі клінічні результа-

ти терапії при застосуванні у пацієнтів із певною супутньою патологією, насамперед при супутній патології нирок [30, 31].

Оскільки вказана ФК відрізняється від багатьох аналогічних в першу чергу потужнішими нефропротекторними властивостями, наведемо результати лише одного з останніх досліджень PAIT-Survey Follow-Up [31]. У 668 пацієнтів з АГ і цукровим діабетом 2-го типу була проведена оцінка змін поширеності альбумінурії протягом 6 місяців терапії різними ФК блокаторів РААС із АК в зіставних дозах. На початку спостереження альбумінурія була наявна в 310 осіб (46,4 %) (мікроальбумінурія – в 263 (84,8 %), макроальбумінурія – в 47 (15,2 %)), а нормаальбумінурія – в 358 осіб (53,6 %). Через 6 місяців кількість осіб із альбумінурією значно знизилася ($p < 0,01$) – на 23,5 %. Кількість осіб із мікроальбумінурією зменшувалась при всіх видах лікування. При цьому ступінь впливу різних комбінацій на зменшення кількості пацієнтів з МАУ значно відрізнявся залежно від обраної комбінації, а саме: амлодипін + валсартан – 15,6 %, амлодипін + периндоприл – 11,8 %, лерканідипін + еналаприл – 41,3 % і верапаміл + трандолаприл – 19,2 % (рис. 1).

Таким чином, комбінація лерканідипін / еналаприл може бути рекомендована для терапії АГ з метою запобігання пошкодженню органів-мішеней та захисту функції нирок від прогресування погіршення їх функції.

Висновки

1. ФК лерканідипін / еналаприл ефективно знижує АТ на фоні гарної переносимості терапії.

2. У клінічних дослідженнях ФК лерканідипін / еналаприл продемонструвала найбільший вплив на покращення функції нирок серед комбінацій блокаторів РААС з антагоністами Са.

3. ФК лерканідипін / еналаприл може надати переваги в терапії пацієнтів з АГ та супутнім цукровим діабетом 2-го типу, оскільки найефективніше запобігає прогресуванню нефропатії.

4. ФК лерканідипін / еналаприл може розглядатися як препарат вибору при АГ з супутньою патологією нирок.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

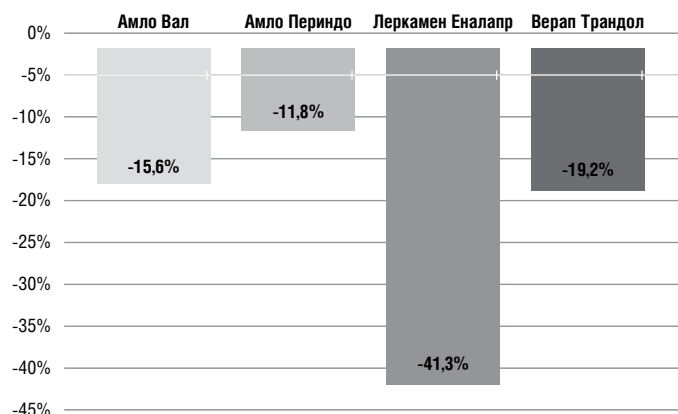


Рис. 1. Зменшення випадків мікроальбумінурії у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та хронічною хворобою нирок на фоні терапії різними фіксованими комбінаціями (668 пацієнтів з АГ та супутнім ЦД, терапія протягом 6 міс.). Адаптовано з посилання [31].

Список використаної літератури

- Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial / B. Dahlöf, P. S. Sever, N. R. Poulter [et al.] // Lancet. – 2005. – No. 366. – P. 895–906.
- ACCOMPLISH Trial Investigators Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients / K. Jamerson, M. A. Weber, G. L. Bakris [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – No. 359. – P. 2417–2428.
- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management Of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension / B. Williams, G. Mancia [et al.] // J. Hypertens. – 2018. – No. 36. – P. 1953–2041.
- Comparative effects of candesartan and enalapril on LVH in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study / C. Cuspidi, M. L. Muiesan, L. Valagussa [et al.] // J. Hypertens. – 2002. – No. 20. – P. 2293–2300.
- Devereux R. Comparison of enalapril versus nifedipine to decrease LVH in systemic hypertension (the PRESERVE trial) / R. Devereux, B. Dahlöf, D. Levi // Am. J. Cardiol. – 1996. – No. 78. – P. 61–65.
- Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition With Enalapril Slows Progressive Intima-Media Thickening of the Common Carotid Artery in Patients With Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus / Naohisa Hosomi [et al.] // Stroke. – 2001. – No. 32. – P. 1539–1545.
- Enalapril prevents cardiac fibrosis and arrhythmias in hypertensive rats // M. Pahor [et al.] // Hypertension. – 1991. – No. 18 – P. 148–157.
- Duguay David. Title Role les et me canines mole culaire de l'apoptose cardiovasculaire en reponse a des antihypertenseurs / David Duguay, 2007. – 386 p.
- Jansson J. H. Enalapril related changes in the fibrinolytic system in survivors of myocardial infarction / J. H. Jansson, K. Boman, T. K. Nilsson // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1993. – No. 44 (5). – P. 485–488.
- Ahmad J. Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria / J. Ahmad, M. A. Siddiqui, H. Ahmad // Diabetes Care. – 1997. – No. 20. – P. 1576–1581.
- Renal protective effects of enalapril in hypertensive NIDDM: role of baseline albuminuria / H. E. Lebovitz, T. B. Wiegmann, A. Cnaan [et al.] // Kidney. Int. Suppl. – 1994. – No. 45 – P. S150–S155.
- Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus – M. Ravid, D. Brosh, Z. Levi [et al.] // Ann. Intern. Med. – 1998. – No. 128 (12). – P. 982–988.
- Comparative proteinuria management of different angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for normotensive patients with CKD: a Bayesian network metaanalysis / H. Ye, Z. Huo, P. Ye [et al.] // Peer J. – 2020. – No. 8. – P. e8575.
- Cerbaei E. Lercanidipine and T-type calcium current / E. Cerbaei, A. Mugelli. // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2018. – No. 22 (12). – P. 4025–4031.
- Hansen P. B. L. Functional importance of T-type voltage-gated calcium channels in the cardiovascular and renal system: news from the world of knockout mice / P. B. L. Hansen // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2015. – No. 308. – P. R227–R237.
- Renal-protective effect of T- and L-type calcium channel blockers in hypertensive patients: an amlodipine-to-benidipine changeover (ABC) study / M. Ohishi, T. Takagi [et al.] // Hypertens. Res. – 2007. – No. 30. – P. 797–806.
- Beneficial effect of T-type calcium channel blockers on endothelial function in patients with essential hypertension / T. Oshima, R. Ozono [et al.] // Hypertens. Res. – 2005. – No. 28. – P. 889–894.
- Herbette L. G. Lercanidipine: Short plasma half-life, long duration of action / L. G. Herbette, M. Vecchiarelli, A. Leonardi // J. Cardiovascul. Pharmacol. – 1997. – No. 29 (suppl 1). – P. S19–S24.
- Borghesi C. Lercanidipine in hypertension / C. Borghesi // Vascular Health and Risk Management. – 2005. – No. 1(3) – P. 173–218.
- Lercanidipine in the Management of Hypertension / G. Grassi [et al.] // Update J. Pharmacol. Pharmacother. – 2017. – No. 8 (4). – P. 155–165.
- Efficacy of lercanidipine vs losartan on left ventricular hypertrophy in hypertensive type 2 diabetic patients / R. Fogari, A. Mugellini, L. Corradi [et al.] // J. Hypertens. – 2000. – No. 18 (Suppl 2) – P. s65.
- Temporal profile of antihypertensive drug-induced regression of cardiac and vascular structural alterations in hypertension [abstract] / G. Seravalle, M. L. Stella, G. Foglia [et al.] // J. Hypertens. – 2002. – No. 20. – P. S190.
- Neuroprotective effect of lercanidipine in middle cerebral artery occlusion model of stroke in rats / S. Gupta [et al.] // Exp. Neurol. – 2017 – No. 288. – P. 25–37.
- Sakurai-Yamashita Y. Lercanidipine rescues hippocampus pyramidal neurons from mild ischemia-induced delayed neuronal death in SHRSP / Y. Sakurai-Yamashita, N. Harada, M. Niwa // Cell. Mol. Neurobiol. – 2011. – Vol. 31 (4). – P. 561–567.
- Клинические аспекты применения антагониста кальция / С. М. Кузнецова

- [и соавт.] // Журнал неврології ім. Б. М. Маньковського. – 2021. – Т. 9, № 1–2. – P. 45–55.
26. Lercanidipine in the Management of Hypertension / G. Grassi, N. R. Robles [et al.] // J. Pharmacol. Pharmacother. – 2017. – No. 8 (4) – P. 155–165.
27. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (Diabete, Iperensione, Albuminuria, Lercanidipina) / M. D. Vestra, G. Pozza, A. Mosca [et al.] // Diab. Nutr. Metab. – 2004. – No. 17. – P. 259–266.
28. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study / N. R. Robles, J. Ocon, C. F. Gomez [et al.] // Ren. Fail. – 2005. – No. 27 (1). – P. 73–80.
29. Zannad F. Duration of action of angiotensin converting enzyme inhibitors / F. Zannad // American Journal of Hypertension. – 1995. – Vol. 8, No. 10, Suppl 1. – P. 75S–81S.
30. Lercanidipine valuable effect on urine protein losses: the RED LEVEL study / N. R. Robles [et al.] // Current Medical Research And Opinion. – 2016. – Vol. 32, No. S2. – P. 29–34.
31. PAIT-Survey Follow-Up: Changes in Albuminuria in Hypertensive Diabetic Patients with Mild-Moderate Chronic Kidney Disease / F. Fici [et al.] // High Blood Press Cardiovasc Prev. – 2020. – No. 27 (1). – P. 43–49.

Резюме

Фиксированная комбинация лерканидипина с эналаприлом – фармакологические особенности, клиническая целесообразность, преимущества в терапии артериальной гипертензии

П. А. Лазарев

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

Согласно современным международным и национальными рекомендациям, при лечении артериальной гипертензии предпочтение отдается применению фиксированных комбинаций антигипертензивных средств различных классов, благодаря чему эффективность терапии увеличивается путем воздействия на различные патогенетические звенья развития АГ, а частота побочных эффектов снижается. Фиксированная комбинация лерканидипина и эналаприла содержит антигипертензивные средства, имеющие взаимодополняющие механизмы действия. Эта комбинация эффективно снижает АД, имеет высокую эффективность и переносимость, может обеспечить благоприятное воздействие на макро- и микрососудистые структуры, эластичность артерий и окислительный стресс, благотворно влияет на функцию почек, прежде всего при их сопутствующей патологии.

Ключевые слова: амлодипин, лерканидипин, фиксированная комбинация, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек

Summary

Fixed combination of lercanidipine with enalapril - pharmacological features, clinical feasibility, advantages in the treatment of hypertension

P. O. Lazarev

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

According to current international and national guidelines for the management of arterial hypertension preference is given to the use of fixed combinations of antihypertensive drugs of different classes, thus increasing the effectiveness of therapy acting in a complementary manner to affect different pathogenic mechanisms of arterial hypertension and reducing the frequency of side effects. A fixed combination of lercanidipine and enalapril contains antihypertensive drugs that have complementary mechanisms of action. This combination effectively reduces blood pressure, has high efficacy and tolerability, it may provide an additive effect on macro- and microvascular structures, arterial stiffness and oxidative stress. It has a beneficial influence on renal function, especially in patients with comorbidities.

Key words: amlodipine, lercanidipine, fixed combination, hypertension, chronic kidney disease