

УДК 616.13-085

П. О. ЛАЗАРЄВ

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

На допомогу сімейному лікарю: кому й як призначити лерканідипін

Резюме

Блокатори кальцієвих каналів широко використовують лікарі в повсякденній клінічній практиці. У статті наведено огляд досліджень з застосування антигіпертензивного лікування і на підставі їх аналізу надані рекомендації щодо призначення такої терапії, з конкретними вказівками, яким саме препаратом і при якій патології слід надавати перевагу. Особлива увага приділена лерканідипіну як сучасному перспективному і доступному препарату.

Ключові слова: блокатори кальцієвих каналів, лерканідипін, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, лікування

Блокатори кальцієвих каналів (БКК), зокрема, препарати дигідропіридинового ряду (ДГБКК), відіграють важливу роль у лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ), як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з іншими антигіпертензивними засобами. Велика кількість досліджень та мета-аналізів продемонстрували, що БКК є ефективними та безпечними антигіпертензивними засобами, які знижують захворюваність і смертність від серцево-судинних захворювань. ДГБКК значно знижують ризик інсульту [1]. Саме тому сьогодні ці препарати широко використовують лікарі в повсякденній клінічній практиці.

Лерканідипін є високоліпофільним ДГБКК третього покоління, що характеризується високою судинною селективністю та тривалою дією завдяки накопиченню в мембранах судинних гладком'язових клітин. Лерканідипін знижує артеріальний тиск і зменшує загальний периферичний опір судин подібно до інших БКК. При цьому, як препарат третього покоління, він має певні відмінності від ДГБКК першої та другої генерації. Так, препарат практично не викликає активації симпатичної нервової системи, та значно рідше викликає таку побічну реакцію як периферичні набряки. Зменшення кількості периферичних набряків зазвичай пов'язують зі здатністю препарату блокувати не тільки L-, але й T-тип кальцієвих каналів [2]. Завдяки цьому механізму дії лерканідипін також розширює як аферентну, так і еферентну клубочкові артерії нирок, не збільшуючи при цьому внутрішньоклубочковий тиск. Крім того, лерканідипін запобігає пошкодженню нирок, спричиненому ангіотензином II, завдяки наявності протизапальних та антиоксидантних властивостей, які пов'язують зі здатністю підвищувати біодоступність ендотеліального оксиду азоту [3]. Ефективність лерканідипіну була продемонстрована у пацієнтів із різним ступенем АГ у різних вікових групах, а також при ізольованій систолічній АГ. Отже при виборі БКК практичний лікар повинен знати, яким категоріям пацієнтів призначення саме лерканідипіну може надати певні переваги.

До першої групи належать пацієнти, в яких ДГБКК ефективно знижують артеріальний тиск (АТ), але їх застосування обмежене через виникнення периферичних набряків як побічної дії антигіпертензивної терапії. Таким пацієнтам варто відмінити БКК на 2 тижні та

утримувати АТ на рівні цільових значень за допомогою інших засобів. Інколи бувають випадки, коли пацієнту знадобиться два препарати для досягнення тих самих значень АТ, що спостерігалися на монотерапії БКК. Після такого періоду «відмивки» від БКК доцільно спробувати замінити попередній препарат з класу БКК на лерканідипін. У дослідженні Borghi С. зі співавторами було продемонстровано, що у пацієнтів, які приймали раніше амлодипін, фелодипін, ніфедипін GITS або нітрэндипін і мали при цьому периферичні набряки, після переведення на лерканідипін ризик виникнення цієї побічної реакції зменшився на 46 % [4]. У таких «скомпрометованих» пацієнтів краще застосовувати дозу лерканідипіну 10 мг на добу, а в разі недосягнення цільового рівня АТ – додавати блокатор ренін – ангіотензинової системи. Зокрема, можна призначити фіксовану комбінацію лерканідипін/еналаприл (10 мг/10 мг або 10 мг/20 мг).

Про зменшення ризику виникнення периферичних набряків при прийомі лерканідипіну свідчать результати ще одного дослідження, в якому було продемонстровано, що на фоні терапії лерканідипіном об'єм нижніх кінцівок у пацієнтів майже не змінювався (+5 мл), тоді як при застосуванні амлодипіну цей показник збільшувався на 60 мл, тобто різниця була у 12 разів більшою, порівняно з лерканідипіном [5].

Другу групу складають пацієнти з ізольованою систолічною АГ (ІСАГ), у яких потрібно знижувати систолічний тиск значно більшою мірою, ніж діастолічний. Розглянемо дослідження, в якому лерканідипін застосовували як монотерапію один раз на день у пацієнтів літнього віку з ІСАГ (багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження 83 пацієнтів з ІСАГ, середній вік (66,7±5,4) років). Після періодів відмивання та плацебо-періоду всі пацієнти були випадковим чином поділені на групи прийому плацебо або лерканідипіну (10 мг один раз на добу) протягом 4 тижнів. Пацієнтам з групи лерканідипіну, у яких не було достатньої відповіді на терапію, дозу збільшували до 20 мг один раз на добу протягом 4 наступних тижнів. Наприкінці дослідження зниження систолічного АТ було значно більшим у пацієнтів, які отримували лерканідипін, порівняно зі зниженням, що спостерігалось в групі плацебо, і склало

-32,4 мм рт. ст. Діастолічний АТ у групі лерканідипіну при цьому знижувався на 4 мм рт. ст. через 4 тижні і на 6 мм рт. ст. через 8 тижнів, з урахуванням того, що через 8 тижнів частина пацієнтів отримувала максимальну дозу лерканідипіну 20 мг на добу. Наприкінці лікування лерканідипіном АТ нормалізувався у 62 % пацієнтів [6]. Слід також звернути увагу на те, що у пацієнтів з АГ І-ІІ ст., старших за 65 років, у великому дослідженні ELLE терапію лерканідипіном починали з дози 5 мг на добу. Хоча в офіційній інструкції рекомендована доза складає 10 мг на добу (яку можна підвищити до 20 мг, залежно від індивідуальної чутливості пацієнта) власний досвід та дані дослідження ELLE свідчать про можливість застосування в осіб похилого віку також і 5 мг препарату на добу в якості моно- або у складі комбінованої терапії. В комбінованій терапії осіб похилого віку з легкою та помірною АГ добре зарекомендувала себе комбінація лерканідипін 5 мг / еналаприл 10 мг (півтаблетки препарату Леркамен АПФ 10/20).

Третя група, на яку слід звернути увагу, – це пацієнти, які паралельно з антигіпертензивною терапією приймають нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Як відомо, протизапальні НПЗЗ при курсовому застосуванні (більше 2 тижнів) здатні збільшити середній артеріальний тиск приблизно на 5 мм рт. ст [7]. М. Luque зі співавт. включили до дослідження пацієнтів віком >18 років з підвищеним АТ та наявністю остеоартритичних захворювань в анамнезі, з приводу яких вони отримували НПЗЗ (прийом НПЗЗ повинен був бути припинений щонайменше за 3 місяці до початку цього дослідження). Загалом до дослідження було включено 334 пацієнти віком (61±10) років. У положенні сидячи їхній вихідний (до лікування) систолічний тиск становив (157±10) мм рт. ст., діастолічний – (92±6) мм рт.ст. При цьому 39,8 % пацієнтів раніше не знали про наявність у них АГ. Через перші 4 тижні терапії лерканідипіном систолічний та діастолічний тиск знизилися на 11 та 6 мм рт. ст. відповідно. Через наступні 4 тижні зниження стало ще більш вираженим – 18 та 10 мм рт. ст. відповідно. Починаючи з 8 тижня пацієнтам призначали НПЗЗ на фоні продовження терапії лерканідипіном. 43 % хворих отримували диклофенак натрію та його похідні, 25 % – напроксен, решта пацієнтів – НПЗЗ інших груп. Через наступні 4 тижні було продемонстровано, що прийом НПЗЗ не впливав на рівень АТ, який до того був досягнутий на терапії лерканідипіном [8].

І, нарешті, четверта, і мабуть найбільша група, це пацієнти з АГ та супутнім ЦД 2-го типу. Відомо, що АГ та цукровий діабет сприяють ураженню нирок. Тому, обираючи антигіпертензивну терапію для цього контингенту, слід надавати перевагу препаратам з максимально доведеними нефропротекторними властивостями. Крім того, ці пацієнти практично завжди належать до групи високого ризику розвитку ускладнень і потребують у переважній більшості випадків застосування комбінованої терапії.

У дослідженні PAIT була проведена оцінка змін поширеності альбумінурії у пацієнтів з АГ та ЦД 2-го типу, які отримували кілька різних комбінацій блокаторів РААС із БКК. На початку спостереження альбумінурія була виявлена у 310 осіб (46,4 %) (мікроальбумінурія – у 263 (84,8 %), макроальбумінурія – у 15,2 %). Через 6 місяців терапії кількість пацієнтів з альбумінурією значно знизилася ($p<0,01$) – на 23,5 % сумарно в усіх групах. Кількість осіб із мікроальбумінурією (МАУ) 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%, лер-

канідипін – еналаприл – 41,3 % та верапаміл – трандолаприл – 19,2%. При цьому АТ достовірно знижувався на фоні лікування ($p<0,01$), порівняно з початковими цифрами, однаково в усіх групах [9]. Таким чином вперше було продемонстровано, що лерканідипін у комбінації з еналаприлом зменшує альбумінурію, визнаний фактор ризику виникнення серцево-судинних ускладнень при АГ, більшою мірою, ніж інші аналогічні фіксовані комбінації.

Автори дослідження зробили наступний висновок: «Антигіпертензивна терапія зменшує поширеність суб'єктів з альбумінурією, виявляючи значну різницю між різними комбінаціями лікарських засобів. Отримані результати свідчать на користь застосування нових блокаторів кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду, таких як лерканідипін у поєднанні з інгібіторами РААС, для контролю альбумінурії у пацієнтів з цукровим діабетом».

Висновки

На вибір терапії при лікуванні АГ в окремих групах пацієнтів впливають результати досліджень, що доводять переваги певних препаратів у певних клінічних ситуаціях.

Лерканідипіну – ДГ БКК третього покоління – слід надавати перевагу перед іншими БКК у таких ситуаціях:

1. У пацієнтів з наявністю або високим ризиком розвитку побічних реакцій, пов'язаних із розширенням судин, звертаючи особливу увагу на набряки ніг.
2. У пацієнтів з ізольованою систолічною АГ з урахуванням доведеного меншого впливу на зниження діастолічного АТ, порівняно з систолічним, при даній патології.
3. У пацієнтів, які мають приймати НПЗЗ на фоні антигіпертензивної терапії.
4. У пацієнтів з АГ та супутнім ЦД 2-го типу з урахуванням особливих нефропротекторних властивостей.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Long-Term Anti-Hypertensive Therapy and Stroke Prevention: A Meta-Analysis / B. N. Mukete, M. Cassidy [et al.] // Am. J. Cardiovasc Drugs. – 2015. – No. 15 (4). – P. 243–257.
2. Cerbai E. Lercanidipine and T-type calcium current / E. Cerbai, A. Mugelli // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2018. – No. 22 (12). – P. 4025–4031.
3. Lercanidipine in the Management of Hypertension: An Update / G. Grassi, N. R. Robles, G. Seravalle, F. Fici // J. Pharmacol Pharmacother. – 2017. – No. 8 (4). – P. 155–165.
4. Study Group of the Regional Unit of the Italian Society of Hypertension. Improved tolerability of the dihydropyridine calcium-channel antagonist lercanidipine: the lercanidipine challenge trial / C. Borghi, M. G. Prandin [et al.] // Blood Press Suppl. – 2003. – No. 1. – P. 14–21.
5. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or amlodipine / P. Lund-Johansen, E. Strandén [et al.] // J. Hypertens. – 2003. – No. 21 (5). – P. 1003–1010.
6. Barbagallo M. Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension / M. Barbagallo, G. Barbagallo Sangiorgi // Aging (Milano). – 2000. – No. 12 (5). – P. 375–379.
7. Regular Acetaminophen Use and Blood Pressure in People With Hypertension: The PATH-BP Trial / I. M. MacIntyre [et al.] // Circulation. – 2022. – No. 145. – P. 416–423.
8. Luque M. Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Does Not Modify the Antihypertensive Effect of Lercanidipine in Essential Hypertension / M. Luque, A. Navarro, N. Martell // British Journal of Cardiology. – 2006. – Vol. 13, No 5.
9. 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.

Summary

To help the family doctor: who and how to prescribe lercanidipine

P. O. Lazarev

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

Calcium channel blockers are widely used by doctors in everyday clinical practice. The article provides an overview of studies on the use of antihypertensive treatment and, based on their analysis, provides recommendations for the appointment of such therapy, with specific instructions on which drugs and in which pathology should be preferred. Special attention is paid to lercanidipine as a modern promising and affordable drug.

Key words: calcium channel blockers, lercanidipine, hypertension, diabetes, treatment