

Плейотропные свойства дигидропиридиновых антагонистов кальциевых каналов

Г.С.Аникин

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России; ФГБУ Поликлиника №3 Управления делами Президента РФ

Резюме

Современную медицину трудно представить без надежных и безопасных лекарственных средств. Зачастую нежелательные лекарственные реакции являются поводом для отмены средства, которое в целом эффективно. Так, у дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов основными нежелательными лекарственными реакциями, служащими поводом для отмены данных препаратов, являются отеки голеней и тахикардия. Лерканидипин – относительно новый представитель данного класса, это высоколипофильное соединение, которое долго ингибирует кальциевые каналы L-типа благодаря сохранению высокой внутримембранной концентрации. В обзоре представлены данные об эффективности и безопасности лерканидипина, а также о его плейотропных свойствах.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, нежелательные лекарственные реакции, лерканидипин.

Pleiotropic features of dihydropyridine calcium channel antagonists

G.S.Anikin

Summary

It is hard to imagine modern medicine without safe drugs (D). Often, adverse drug reactions (ADR) are the reason for drug withdrawal, which is quite effective as a whole. The main dihydropyridine calcium channel antagonists (DCCA) ADR are the edema of shins and tachycardia, causing this drug withdrawal. Lercanidipine is quite new member of this class; it is a highly lipophilic compound, which blocking the influx of calcium ions through L-type calcium channels, by maintaining the high intramembrane concentration. This review provides the data on the efficacy and safety of lercanidipine and its pleiotropic features.

Key words: arterial hypertension, dihydropyridine calcium channel antagonists, adverse drug reactions, lercanidipine.

Сведения об авторе

Аникин Георгий Станиславович – канд. мед. наук, ассистент каф. клин. фармакологии и профилактики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, врач – клинический фармаколог ФГБУ Поликлиника №3

В настоящее время основной задачей врача при лечении артериальной гипертензии (АГ) стало не только снижение цифр артериального давления (АД) до целевых значений, но и влияние на факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Врачи стремятся использовать минимум препаратов для prolongации жизни больных и улучшения ее качества. При этом важно применять лекарственные средства (ЛС) с низкой частотой развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР).

Среди препаратов, обладающих помимо гипотензивного широкого спектром благоприятных эффектов, выделяются дигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов (ДБМКК).

Начиная с 1960-х годов, ДБМКК широко применяются в лечении АГ и ишемической болезни сердца. Если вспомнить развитие ДБМКК, можно заметить, что вначале появились быстро- и короткодействующие ДБМКК (нифедипин), однако быстрое и высокое нарастание концентрации нифедипина наряду с его коротким периодом полувыведения ($T_{1/2}$) и необходимостью дозирования при длительном лечении АГ 3–4 раза в сутки осложнялось большим количеством НЛР и низкой приверженностью пациентов лечению. Поэтому были разработаны формы нифедипина с замедленным высвобождением, что позволяло снизить частоту дозирования до 1–2 раз в сутки. Однако одним важным недостатком такой формы оставался быстрый внутренний метаболизм нифедипина, что у ряда пациентов приводило к снижению его концентрации до субтерапевтических доз и ослаблению его терапевтического эффекта [1]. Этому недостатку были лишены ДБМКК с длительным $T_{1/2}$ (например, фелодипин, амлодипин), что позволяло их также дозировать 1 раз в сутки. Сравнительно с недавнего времени в арсенале врача имеется новый тип ДБМКК III поколения, характеризующийся длительным ингибированием рецепторов (лерканидипин). Впервые он зарегистрирован в 1997 г. в Нидерландах и в настоящее время доступен в большинстве стран Европы, Азии, Австралии, Южной Америки [2].

По сравнению с другими ДБМКК лерканидипин не обладает длительным $T_{1/2}$ – он составляет 8–10 ч (для сравнения, у амлодипина – 35–50 ч), однако, несмотря на это, эффект лерканидипина сохраняется в течение суток. Это связано с высокой липофильностью молекулы, что позволяет ей, накапливаясь внутри клеточных мембран, длительно связываться с рецепторами и сохранять высокий примембранный уровень, оказывая ингибирующее влияние на кальциевые каналы L-типа [3]. В связи с этим лерканидипин обладает высокой селективностью к сосудам и реже вызывает рефлекторную тахикардию по сравнению с амлодипином, фелодипином, лацидипином и нитрендипином.

В настоящее время на животных моделях исследуются противовоспалительные свойства лерканидипина, которые сопоставимы с противовоспалительным эффектом диклофенака [4].

Лерканидипин зарегистрирован для лечения умеренной и легкой АГ как в монотерапии, так и при комбинированном лечении.

Крупным исследованием, доказавшим эффективность и безопасность лерканидипина, было исследование ELYPSE [5]. В него были включены 9059 пациентов с 1 и 2-й степенью АГ, ранее получавших ДБМКК и в ходе исследования переведенных на лерканидипин в дозе 10 мг 1 раз в сутки. В начале исследования систолическое АД (САД) составило $160,1 \pm 10,2$ мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) – $95,6 \pm 6,6$ мм рт. ст., частота сердечных сокращений – $77,3 \pm 9,3$ уд/мин. Срок наблюдения составил 3 мес. Рассматривалась также подгруппа пациентов, у которых ранее зафиксировано развитие НЛР на прием других ЛС. В ходе лечения статистически значимое снижение АД достигалось через 1 мес терапии с дополнительным небольшим снижением в течение оставшихся 2 мес (САД $141,4 \pm 11,3$ мм рт. ст., ДАД $83,1 \pm 6,9$ мм рт. ст., частота сердечных сокращений $75,2 \pm 8,2$ уд/мин). По завершении исследования у 64% пациентов отмечалась нормализация ДАД (менее 90 мм рт. ст.), а у 32% АД составляло менее 140/90 мм рт. ст. В подгруппе больных сахарным диабетом (1269 пациентов) целевых цифр (менее 130/85 мм рт. ст.) достигли лишь 16,4%. Также оценивалось и разви-

тие НЛР. В целом НЛР наблюдались у 6,5% пациентов. Чаще всего встречались головная боль – 2,9%, отек лодыжек – 1,2%, гипертермия – 1,1% и сердцебиение – 0,6%. В ходе исследования препарат был отменен менее чем у 1% пациентов.

По сравнению с препаратами других групп для лечения АГ лерканидипин также показал равную эффективность в снижении АД и сравним по частоте развития НЛР. Так, I. James и соавт. сравнивали эффективность монотерапии лерканидипином и лозартаном у пациентов с мягкой и умеренной АГ [6]. Всего в исследовании участвовали 465 пациентов, у которых ДАД в положении лежа было 95–115 мм рт. ст.: 234 получали лерканидипин в начальной дозе 10 мг 1 раз в сутки и 231 – лозартан в начальной дозе 50 мг/сут. При неэффективности терапии возможно было титровать препараты до удвоенной дозы через 8 нед после начала исследования. Длилось исследование около 16 нед. По окончании исследования 71% пациентов, получающих лерканидипин, достигли нормальных значений ДАД. В группе лозартана нормальных значений ДАД достигли 65% пациентов. Причем у тех пациентов, которым титровали дозы ЛС, ответ был больше в группе лерканидипина. И то и другое ЛС хорошо переносилось и имело низкую частоту НЛР.

Эффективность лерканидипина по сравнению с атенололом также оказалась сопоставимой [7]. В 16-недельное исследование включали пациентов с мягкой и умеренной гипертензией. Всего в исследовании участвовали 217 пациентов, которых рандомизировали на 2 группы: основная (107 человек) получала лерканидипин в дозе 10 мг/сут, контрольная (110 человек) – атенолол в дозе 50 мг 1 раз в сутки. После 4 нед при отсутствии эффекта допускалось удвоение начальных доз, а через 8 нед при отсутствии эффекта допускалось комбинированное применение двух ЛС. В ходе исследования статистически значимое снижение АД наблюдалось в двух группах ($p < 0,01$). Нормальных значений АД достигли 65% пациентов в основной группе и 75% – в контрольной. По завершении исследования, учитывая удвоение доз ЛС, нормотензивными оказались 82,2% в основной группе и 85,7% в контрольной, что не является достоверным различием и позволяет признать лерканидипин и атенолол равноэффективными. Так же статистически значимо не различались они и по частоте НЛР.

Проводились исследования, сравнивающие лерканидипин и с другими ДБМКК. Так, в многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании ELLE (the ELderly and LErcanidipine study) с участием 324 пожилых (старше 65 лет) пациентов с умеренной и мягкой АГ сравнивалась эффективность монотерапии лерканидипином в дозе 5 мг/сут, лацидипином 2 мг/сут и пролонгированной формы нифедипина 30 мг/сут в течение 24 нед [8]. Если в течение 2 нед АД не снижалось, дозу препарата удваивали. За период исследования из него выбыли 32 пациента. По окончании исследования во всех группах отмечалось статистически значимое снижение САД и ДАД (САД: 26,8±13,1 мм рт. ст. – в группе лерканидипина, 25,8±15,0 мм рт. ст. – в группе лацидипина и 28,6±11,2 мм рт. ст. – в группе нифедипина; ДАД: 18,3±7,6, 16,6±8,1 и 17,7±6,3 мм рт. ст. соответственно). По прошествии 24 нед число пациентов, у которых отмечалась нормализация цифр АД, была наибольшей в группе лерканидипина и нифедипина по сравнению с группой лацидипина ($p < 0,001$).

В ходе исследования большое внимание уделялось безопасности проводимой терапии. Так, оценивалась частота развития НЛР. При сравнении групп оказалось, что частота НЛР в группе лерканидипина по сравнению с группами лацидипина и нифедипина была наименьшей (19,4, 27,1 и 28,4% соответственно). В группе лерканидипина реже наблюдались отеки, а также не было зафиксировано случаев гипертермии. Основные НЛР представлены на рисунке.

Вывод: лерканидипин – эффективный препарат для лечения АГ у пожилых, обладающий хорошим профилем безопасности.

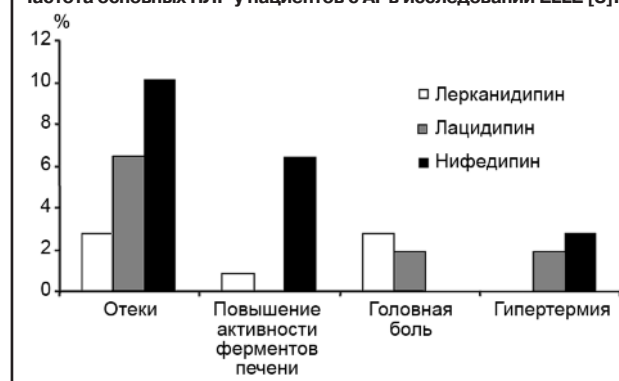
Данное исследование показало, что лерканидипин реже других ДБМКК вызывает отеки – НЛР, появление которой зачастую приводит к отмене препарата лечащим врачом. В связи с этим в другом исследовании прицельно изучалось преимущество лерканидипина в фокусе развития отеков голеней. Так, R. Pedrinelli и соавт. в слепом перекрестном исследовании показали, что при приеме лерканидипина реже развиваются отеки по сравнению с амлодипином [9]. Сходные данные получил и R. Fogari и соавт. при сравнении лерканидипина с пролонгированной формой нифедипина [10].

В 2009 г. опубликован подробный метаанализ, посвященный безопасности применения лерканидипина [11]. По результатам 8 рандомизированных клинических исследований, включавших 2034 пациента с умеренной АГ, лерканидипин не уступал по эффективности другим ДБМКК. Одновременно с этим отмечался минимальный риск развития отека лодыжек при приеме лерканидипина по сравнению с амлодипином, фелодипином и нифедипином, а также не уступал лацидипину и манидипину по риску развития данной НЛР.

Показана безопасность лерканидипина при хронической почечной недостаточности (ХПН) N. Robles и соавт. в исследовании ZAFRA с участием 203 пациентов, страдающих ХПН (клиренс креатинина – $\text{КК} > 1,4$ мг/дл для мужчин и более 1,2 мг/дл для женщин или $\text{КК} < 70$ мл/мин) [12]. Все пациенты получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), однако АД было выше целевых значений (130/85 мм рт. ст.). К терапии добавляли лерканидипин в дозе 10 мг 1 раз в сутки. По истечении срока наблюдения (6 мес) исследование завершили 175 пациентов (большая часть больных выбыли из-за плохой приверженности терапии и сохраняющихся высоких цифр АД и всего один – из-за НЛР). Среди пациентов, завершивших исследование, отмечалось снижение АД в среднем на 29,8/14,5 мм рт. ст. (18/15,1% соответственно), при этом целевых значений АД достигли 42,3 и 41,5%, понадобилось назначение 3-го ЛС. Через 6 мес КК статистически значимо увеличился и составил 45,8±18,0 мл/мин (в начале исследования КК составлял 41,8±16,0 мл/мин; $p = 0,019$). Также отмечалось статистически значимое снижение уровня холестерина (221±47 мг/дл vs 211±35 мг/дл; $p = 0,001$) и триглицеридов (140±51 мг/дл vs 134±45 мг/дл; $p = 0,018$). Данное исследование подтвердило безопасность применения лерканидипина у пациентов с ХПН, а также, что интересно, вызвало снижение уровня холестерина и триглицеридов.

Благоприятное сочетание лерканидипина и ИАПФ или БРА оценивалось в другом исследовании, проведенном также под руководством доктора N. Robles в 2009 г. с участием 68 пациентов с протеинурией более 500 мг/сут [13]. Пациенты уже находились на терапии

Частота основных НЛР у пациентов с АГ в исследовании ELLE [8].



ИАПФ или БРА, а лерканидипин назначался дополнительно. Как и в предыдущем исследовании, на монотерапии указанными ранее препаратами не удавалось достичь целевых значений, и лерканидипин назначался дополнительно в дозе 10 мг/сут. Оценивались его эффективность и безопасность у данных пациентов. Через 6 мес было показано, что, кроме статистически значимого снижения АД ($152 \pm 15/86 \pm 11$ мм рт. ст. vs $135 \pm 12/77 \pm 10$ мм рт. ст.; $p < 0,001$), происходило и снижение уровня холестерина (210 ± 48 vs 192 ± 34 мг/дл; $p < 0,001$) и триглицеридов (151 ± 77 vs 134 ± 72 мг/дл; $p = 0,022$). Кроме того, снизился уровень протеинурии ($1,63 \pm 1,39$ vs $1,09 \pm 1,26$; $p < 0,001$). В этом исследовании также подтвердились плейотропные свойства лерканидипина.

Подводя итог, можно заключить, что лерканидипин представляет собой высоколипофильный селективный блокатор кальциевых каналов L-типа, гипотензивный эффект которого заключается в периферической вазодилатации. Липофильность определяет его высокую тропность к мембранам гладкомышечных клеток и длительную блокаду кальциевых каналов за счет длительного сохранения внутримембранной концентрации препарата. Эти свойства определяют сравнительно мягкое и медленное начало эффекта и снижают риск развития рефлекторной тахикардии, отеков голеней и других НЛР, характерных для ДБМКК. У лерканидипина отмечается дозозависимый антипролиферативный и антиоксидантный эффект, что в итоге определяет его антиатерогенные свойства. Выявленные ренопротективные свойства лерканидипина (уменьшение протеинурии и увеличение КК) позволяют назначать его пациентам с ХПН. В целом препарат хорошо переносится и в настоящее время показан пациентам с умеренной и мягкой гипертензией. Возможно, дальнейшие исследования откроют перед нами новые горизонты его применения.

Литература

1. Grundy JS, Foster RT. The nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS). Evaluation of pharmaceutical, pharmacokinetic and pharmacological properties. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30 (1): 28–51.
2. Epstein M. Lercanidipine: a novel dihydropyridine calcium channel blocker. *Heart Disease* 2001; 3: 398–407.
3. Herbet LG, Vecchiarelli M, Sartani A et al. Lercanidipine: short plasma half-life, long duration of action and high cholesterol tolerance. Updated molecular model to rationalize its pharmacokinetic properties. *Blood Press* 1998; Suppl. 2: 10–7.
4. Vasigar P, Batmanabane M. Anti-inflammatory activity of calcium channel blocker lercanidipine hydrochloride. *J Pharmacol Pharmacother* 2013; 4 (4): 238–42.
5. Barrios V, Navarro A, Esteras A et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE study. *Blood Press* 2002; 11: 95–100.
6. James IG, Jones A, Davies P. A randomised, double-blind, double-dummy comparison of the efficacy and tolerability of lercanidipine tablets and losartan tablets in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 605–1.
7. Morisco C, Trimarco B. Efficacy and tolerability of lercanidipine in comparison to and in combination with atenolol in patients with mild to moderate hypertension in a double-blind controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 2): S26–30.
8. Cherubini A, Fabris F, Ferrari E et al. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: the ELDERLY and LERCANIDIPINE (ELLE) study. *Arch Gerontol Geriatr* 2003; 37: 203–12.
9. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Nuti M et al. Heterogeneous effect of calcium antagonists on leg oedema: a comparison of amlodipine versus lercanidipine in hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; 21: 1969–73.
10. Fogari R, Malamani GD, Zoppi A et al. Comparative effect of lercanidipine and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on ankle volume and subcutaneous interstitial pressure in hypertensive patients: a double-blind, randomised, parallel-group study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2000; 61: 850–62.
11. Makarounas-Kirchmann K, Glover-Koudounas S, Ferrari P. Results of a meta-analysis comparing the tolerability of lercanidipine and other dihydropyridine calcium channel blockers. *Clin Ther* 2009; 31 (8): 1652–63.
12. Robles NR, Ocon J, Gomez CF et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Ren Fail* 2005; 27 (1): 73–80.
13. Robles NR, Romero B et al. Treatment of Proteinuria with Lercanidipine Associated with Renin-Angiotensin Axis-Blocking Drugs. *Ren Fail* 2010; 32 (2): 192–7.

Статья представляет собой независимое авторское мнение и не спонсируется компанией «Берлин-Хеми/АМенапин»

Небиволол при лечении больных артериальной гипертензией

О.М.Михеева, И.А.Комиссаренко

ГБУЗ Московский клинический научный центр Департамента здравоохранения г. Москвы

Резюме

β -Адреноблокаторы (β -АБ) входят в группу препаратов первого ряда для лечения больных артериальной гипертензией (АГ). В патогенезе АГ одной из ведущих причин, приводящих к повышению артериального давления (АД), является эндотелиальная дисфункция. Коррекция эндотелиальной дисфункции является стратегической задачей в терапии АГ. Невиволол – кардиоселективный β -АБ III поколения с вазодилатирующими свойствами, который, кроме β -адреноблокирующего действия, способен увеличить эндогенную продукцию оксида азота (NO) в эндотелии вследствие уменьшения его окислительной деградации. Благодаря этим свойствам небиволол обеспечивает положительные гемодинамические эффекты при АГ, вызывая снижение общего периферического сопротивления и АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, β -адреноблокаторы, эндотелиальная дисфункция, небиволол.

Nebivolol for treatment patients with arterial hypertension

O.M.Mikheeva, I.A.Komisarenko

Summary

Beta-adrenergic blocking agent is included in the group of primary agents for treatment of patients with AH. In the pathogenesis of AH, one of the main causes leading to raising the blood pressure is endothelial dysfunction. Correction of endothelial dysfunction is AH treatment strategic aim. Nebivolol is a cardioselective third-generation vasodilating β -adrenergic blocking agent, which is in addition to β -adrenergic blocking effect, can also increase endogenous production of NO in the endothelial cells due to the decreasing of oxidative degradation. As a result, nebivolol provides positive hemodynamic effects on patients with AH, decreasing peripheral resistance and blood pressure.

Key words: arterial hypertension, β -adrenergic blocking agent, endothelial dysfunction, nebivolol.

Сведения об авторах

Михеева Ольга Михайловна – проф., зав. отд-нием диагностики, реабилитации и апитератии ГБУЗ МКНЦ Департамента здравоохранения г. Москвы

Комиссаренко Ирина Арсеньевна – проф., вед. науч. сотр. отд-ния диагностики, реабилитации и апитератии ГБУЗ МКНЦ Департамента здравоохранения г. Москвы