

DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.180117

Плейотропная органопротекция при артериальной гипертензии 2–3-й степени

И.И.Афоничева^{1,2}, М.В.Мельник¹, С.А.Князева¹, А.А.Казюлин²¹ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;²ГУЗ «Щекинская районная больница». 301240, Россия, г. Щекино, ул. Болдина, д. 1

✉ melnik.m.v@gmail.com

Актуальность. Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным социально значимым заболеванием. Несмотря на многолетний опыт изучения заболевания, вопросы выбора антигипертензивной терапии с плейотропными органопротективными эффектами до настоящего времени остаются актуальными.

Цель – оценить терапевтическую эффективность и плейотропную органопротективную способность антагониста кальция III поколения лерканидипина у пациентов с АГ 2–3-й степени.

Материалы и методы. В исследование были включены 92 пациента в возрасте от 31 до 84 лет, из них: 72 пациента исследуемой группы с установленным диагнозом АГ 2–3-й степени и 20 практически здоровых лиц контрольной группы. В начале исследования и через 6 мес у всех пациентов исследуемой группы определялись: биохимические показатели [общий холестерин (ОХС), триглицериды, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), мочевая кислота, мочевины, креатинин, глюкоза]; выполнялось суточное мониторирование артериального давления – АД (СМАД); проводилась эхокардиография для оценки размеров и объема камер сердца, толщины стенок и индекса массы миокарда левого желудочка; исследовался маркер эндотелиальной дисфункции и раннего поражения почек – микроальбуминурия (МАУ); оценивалось состояние сосудистой стенки по показателям лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) и пульсового давления (ПД). В качестве антигипертензивной терапии назначался лерканидипин в дозе 10–20 мг/сут, при недостижении целевого уровня АД к терапии добавлялся ингибитор ангиотензинпревращающего фермента эналаприл в дозе 5–20 мг 2 раза в день.

Результат. Все пациенты к концу исследования достигли целевого уровня АД ($p \leq 0,001$), достоверно улучшились ($p \leq 0,01$) показатели эндотелиальной дисфункции и раннего маркера поражения почек МАУ, показатели эластических свойств сосудистой стенки ЛПИ ($p \leq 0,05$) и ПД ($p = 0,01$). Достоверно положительную динамику претерпели лабораторные показатели: снизилась концентрация креатинина ($p \leq 0,001$), увеличилась скорость клубочковой фильтрации ($p \leq 0,001$), уменьшились уровни ОХС ($p \leq 0,01$) и ХС ЛПНП ($p \leq 0,001$).

Выводы. Терапия лерканидипином у пациентов с АГ 2–3-й степени является высокоэффективной, хорошо переносимой, метаболически нейтральной с плейотропными органопротективными свойствами в виде улучшения состояния сосудистой стенки, коррекции эндотелиальной дисфункции, нефропротекторного действия.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лерканидипин, антагонист кальция III поколения, плейотропные эффекты.

Для цитирования: Афоничева И.И., Мельник М.В., Князева С.А., Казюлин А.А. Плейотропная органопротекция при артериальной гипертензии 2–3-й степени. Системные гипертензии. 2018; 15 (4): 47–52. DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.180117

Organoprotection with arterial hypertension 2–3 degrees

[Clinical trial]

I.I.Afonicheva^{1,2}, M.V.Melnik¹, S.A.Knyazeva¹, A.A.Kazyulin²¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2;²Shchekino Regional Hospital. 301240, Russian Federation, g. Shchekino, ul. Boldina, d. 1

✉ melnik.m.v@gmail.com

For citation: Afonicheva I.I., Melnik M.V., Knyazeva S.A., Kazyulin A.A. Organoprotection with arterial hypertension 2–3 degrees. Systemic Hypertension. 2018; 15 (4): 47–52.

DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.180117

Abstract

Objective. Arterial hypertension (AH) is one of the most common and socially significant diseases worldwide. Despite years of experience gained in studying hypertension, the problems concerning selection of antihypertensive therapy with pleiotropic organ-protecting effects are still of current importance.

Purpose – to assess therapeutic efficacy and pleiotropic organ-protective capability of third-generation calcium antagonist lercanidipine in patients with stage 2–3 hypertension.

Materials and methods. Our study enrolled a total of ninety-two 31-to-84-year-old patients. Of these, 72 patients diagnosed as having stage 2 or 3 AH composed the Study Group and 20 apparently healthy subjects were included into the Control Group. At baseline and after 6 months, all patients of the Study Group underwent examinations consisting in measuring biochemical parameters [total cholesterol (TCH), triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol (LDL CH), uric acid, urea, creatinine, glucose], 24-hour ambulatory BP monitoring, echocardiography in order to assess the dimensions and volume of the cardiac chambers, thickness of the left ventricular posterior wall (LVPW) and left-ventricular myocardium mass index (LVMMI), studying microalbuminuria (MAU), a known marker of endothelial dysfunction and early renal lesion; assessing the state of the vascular wall by the ankle-brachial index (ABI) and pulse pressure (PP). Antihypertensive therapy consisted in lercanidipine alone taken at a dose of 10–20 mg/day, failure to thereby achieve the target BP level was followed by additionally prescribing an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, enalapril, given at a dose of 5–20 mg twice daily.

Results. All patients by the end of the study achieved the target level of AP ($p \leq 0,05$), also demonstrating significantly improved ($p \leq 0,01$) parameters of endothelial dysfunction and an early marker of renal damage (MAU), indices of elastic properties of the vascular wall ABI ($p \leq 0,05$) and PP ($p = 0,01$). Significantly positive dynamics was observed for the following parameters: decreased creatinine concentration ($p \leq 0,001$), increased GFR ($p \leq 0,001$), decreased levels of TCH ($p \leq 0,01$) and LDL CH ($p \leq 0,001$).

Conclusion. Lercanidipine therapy of patients with stage 2–3 AH proved highly efficient, well tolerated, metabolically neutral with pleiotropic organprotecting properties in the form of improved condition of the vascular wall, correction of endothelial dysfunction, nephroprotective action.

Key words: arterial hypertension, lercanidipine, third-generation calcium antagonist, pleiotropic effects.

Несмотря на успехи мировой медицины в открытии механизмов развития артериальной гипертензии (АГ), ее возможных осложнений, появление множества новых препаратов для антигипертензивной терапии, АГ является самым распространенным и социально значимым заболеванием. По данным популяционных эпидемиологических исследований, 40% взрослого населения страдают АГ [1], распространенность АГ среди пожилых увеличивается до 60–70%, 30–40% пациентов с АГ знают о своем заболевании и не более 10% получают и привержены подобранной антигипертензивной терапии [2]. Длительная неконтролируемая АГ приводит к грозным осложнениям, таким как инсульт, инфаркт миокарда, терминальная почечная недостаточность, деменция. Начальными этапами развития данных осложнений являются бессимптомные поражения органов-мишеней с субклиническими проявлениями (гипертрофия миокарда левого желудочка – ЛЖ, повышение пульсового давления – ПД > 60 мм рт. ст.,

снижение лодыжечно-плечевого индекса – ЛПИ < 0,9, микроальбуминурия – МАУ, когнитивные нарушения) [3]. При ведении пациентов с АГ следует обращать особое внимание как на домашний контроль величины АД, так и на проведение обследования, направленного на раннюю диагностику начального поражения органов-мишеней, включающего определение показателей МАУ, ЛПИ, ПД, суточного мониторирования артериального давления – СМАД (для оценки суточного профиля АД), эхокардиографию – ЭхоКГ (для оценки начальных структурных изменений сердца). При выявлении начальных признаков поражения органов-мишеней у таких больных необходимо назначать антигипертензивную терапию с возможностью разносторонней защиты органов-мишеней. Перспективной группой препаратов в решении данной задачи являются антагонисты кальциевых каналов III поколения.

Цель исследования – оценка терапевтической эффективности и плейотропной органопротективной способности

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика пациентов исследуемой и контрольной группы

Показатель	Исследуемая группа	Контрольная группа
	n=72	n=20
Мужчины, абс. (%)	25 (35)	30 (30)
Женщины, абс (%)	47 (65)	14 (70)
Возраст, лет	66±12	58,8±5,6
Среднее дневное САД, мм рт. ст.	148±7,4	124±10,4**
Среднее дневное ДАД, мм рт. ст.	94,5±5,95	75,25±8,36**
Среднее ночное САД, мм рт. ст.	129,3±6,21	107,4±11,35**
Среднее ночное ДАД, мм рт. ст.	81,1±5,6	62,25±7,28**
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	140,6±5,73	126,95±7,94**
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	87±5,35	81,1±5,82**
ПД, мм рт. ст.	53,5±5,38	46,25±4,32**
Утреннее домашнее САД, мм рт. ст.	169,3±15,6	122,75±7,34**
Утреннее домашнее ДАД, мм рт. ст.	96,2±11,16	73±8,18**
Вечернее домашнее САД, мм рт. ст.	169,1±40,57	121,15±6,08**
Вечернее домашнее ДАД, мм рт. ст.	93,96±11,1	70±7,07**

**p<0,001, *p<0,05 – при сравнении с контрольной группой.

Таблица 2. Исходная лабораторная и инструментальная характеристика пациентов исследуемой и контрольной группы

Группа	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	Глюкоза крови, ммоль/л	Мочевая кислота, мкмоль/л	ОХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л	МАУ, мг/ммоль	МЖП, мм	ЗСЛЖ, мм	ИММЛЖ, г/м ²	ЛПИ
Исследуемая	8,3±3,7	123,7±79,3	5,1±1,9	369,8±105,2	5,56±1,5	1,95±1,4	2,9±0,9	28,97±61,55	12,88±3,9	13,1±16,9	156,13±61,1	0,92±0,11
Контрольная	5,895±1,09	82,7±10,18	4,7±0,65	328,85±68,76	4,95±0,86	1,304±0,38	2,05±0,9	0,74±0,27	9,14±1,18	8,65±1,56	95,4±11,3	0,95±0,05

антагониста кальция III поколения лерканидипина у пациентов с АГ 2–3-й степени.

Материалы и методы исследования

В проспективное 6-месячное когортное исследование были включены 92 человека в возрасте от 31 до 84 лет, из них 72 пациента исследуемой группы с установленным диагнозом АГ 2–3-й степени, из которых 25 мужчин и 47 женщин (средний возраст 66,3±12,1 года), и 20 человек контрольной группы – практически здоровые лица, из которых 14 женщин и 6 мужчин (средний возраст 58,8±5,6 года).

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, включающее сбор анамнеза, оценку объективного статуса, определение офисного уровня АД, биохимический анализ крови с определением: липидного спектра (уровней общего холестерина – ОХС, триглицеридов – ТГ, холестерина липопротеинов низкой плотности – ХС ЛПНП), мочевой кислоты, глюкозы; определялась фильтрационная способность почек (концентрация мочевины, креатинина) с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ. В качестве маркера эндотелиальной дисфункции и раннего поражения почек оценивали показатель МАУ. Для определения структуры камер сердца выполнялась визуализирующая методика ЭхоКГ и оценивались: толщина задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), межжелудочковая перегородка (МЖП), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Состояние сосудистой стенки оценивалось с

помощью показателей ЛПИ и ПД. Для оценки эффективности антигипертензивной терапии выполнялось СМАД, целевыми значениями служили дневной уровень систолического АД (САД)<135 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД)<85 мм рт. ст., ночные показатели САД<120 мм рт. ст., ДАД<70 мм рт. ст. Проводилась оценка динамики показателей уровня АД по данным дневника самоконтроля (СКАД) на 2 и 4-й неделе лечения.

По прошествии 7 дней после отмены ранее принимаемой гипотензивной терапии («отмывочный период») назначался и титровался лерканидипин в дозе 10–20 мг/сут, при контрольных визитах оценивалась эффективность терапии по показателям СКАД, при недостижении целевого уровня АД 135/85 мм рт. ст. на монотерапии по данным дневника СКАД к терапии добавлялся ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) эналаприл в стартовой дозе 5 мг 2 раза в день с последующим увеличением дозы до 40 мг/сут (максимально).

Критерии исключения: побочные действия со стороны препарата, острые сердечно-сосудистые заболевания или декомпенсация хронических заболеваний. Все пациенты, включенные в программу наблюдения, успешно завершили исследование, ни у одного не наблюдалось побочных реакций.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы SPSS Statistics, версия 23. При анализе достоверности различий средних значений между группами для независимых выборок использовались t-критерий Стьюдента и

Таблица 3. Показатели возраста и уровня домашнего АД у пациентов с АГ 2–3-й степени

Показатель	АГ 2-й степени	АГ 3-й степени
	n=26	n=46
Возраст, лет	58,8±12,1	70,8±10
САД, мм рт. ст.	153,5±6,5	178,3±11,6
ДАД, мм рт. ст.	88,6±8,6	100,5±10,1

Таблица 4. Распределение пациентов исследуемой группы по наличию ассоциированных клинических состояний

Ассоциированные клинические состояния, общее число пациентов	Мужчины		Женщины		АГ 2-й степени		АГ 3-й степени	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ишемическая болезнь сердца (n=45)	18	40	27	60	13	29	32	71
ХБП (n=24)	11	46	13	54	7	29	17	71
Перенесенное ранее острое нарушение мозгового кровообращения (n=9)	1	11	8	89	–	–	9	100
СД 2-го типа (n=17)	3	18	14	82	2	12	15	88

Таблица 5. Динамика уровня АД в исследуемой группе в целом на фоне антигипертензивной терапии на 2 и 4-й неделе лечения по данным СКАД

Показатель, мм рт. ст.	На 2-й неделе	На 4-й неделе	p
Домашнее САД, утро	149,6±18,7	135,3±9,9	<0,001
Домашнее САД, вечер	147,9±15,9	134,9±10,7	<0,001
Домашнее ДАД, утро	88,5±15,9	81,1±8,1	<0,001
Домашнее ДАД, вечер	87±8,8	81,7±7,4	<0,001

95% доверительный интервал (ДИ), для сравнения значений, отличных от нормального распределения, использовался критерий Манна–Уитни. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$, среднее значение и стандартное отклонение применялись для описания количественных показателей.

В табл. 1, 2 представлены данные клинического обследования контрольной и исследуемой группы до начала лечения, из которых видно, что группы были сопоставимы по полу и возрасту. Показатели исследуемой группы достоверно отличались от показателей контрольной, что свидетельствует о том, что АГ является независимым фактором риска развития гипертрофии миокарда ЛЖ, эндотелиальной дисфункции, поражения почек, повышения жесткости сосудистой стенки, а в сочетании с нарушением липидного спектра – мощным предиктором развития атеросклероза сосудов разной локализации.

Результаты исследования

В исследуемой группе преобладали пациенты с АГ 3-й степени – 46 (63,9%) человек, с АГ 2-й степени были 26 (36,1%) человек. В табл. 3 представлена частота встречаемости АГ 2–3-й степени в зависимости от возраста, из которой видно: пожилые люди чаще страдают АГ 3-й степени, что увеличивает риски поражения органов-мишеней и развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений.

По данным СМАД у пациентов с АГ 2-й степени среднесуточное значение САД составляло 137,9±4,56 мм рт. ст., ДАД – 84,5±5,3 мм рт. ст., среднедневное значение САД/ДАД 141,7±3,81/90,4±2,9, средненочное – 124,6±3,94/75,8±4,9 мм рт. ст. У пациентов с АГ 3-й степени среднесуточное значение САД было 142,1±5,81, ДАД – 88,5±4,86 мм рт. ст., среднедневное значение САД/ДАД – 151,5±6,56/96,8±5,96, средненочное – 131,9±5,69/84,1±8,77 мм рт. ст.

Ранжирование исследуемой группы по ассоциированным клиническим состояниям представлено в табл. 4, из которой видно, что тяжелая степень АГ значительно чаще встречается у пациентов с ассоциированными клиническими состояниями, что автоматически относит этих пациентов к группе очень высокого риска развития осложнений АГ.

В качестве антигипертензивного препарата всем пациентам исследуемой группы после «отмывочного периода» был назна-

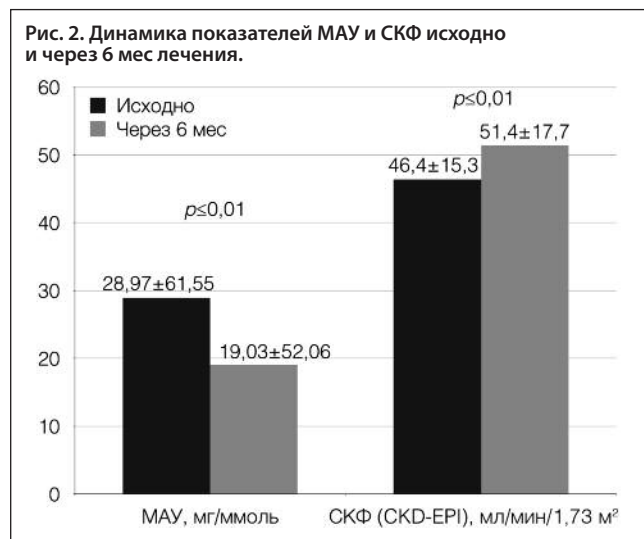
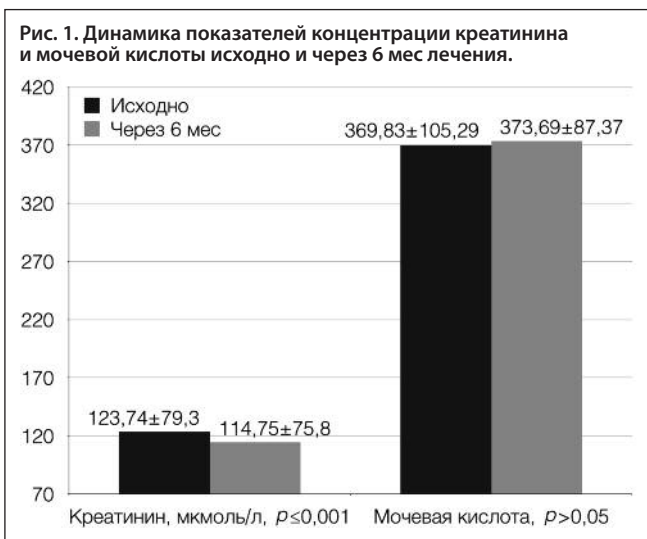
чен антагонист кальция III поколения лерканидипин. Средняя доза лерканидипина на 2-й неделе лечения составила 17,8±4,2 мг/сут, на 4-й неделе – 18,3±3,75 мг/сут, к концу исследования пациенты получали препарат в дозе 18,3±3,75 мг/сут. При недостижении целевого уровня АД к терапии лерканидипином добавляли эналаприл. Средняя доза эналаприла составила: на 2-й неделе 18,4±5,54 мг/сут, на 4-й неделе 24,4±10,46 мг/сут, к концу исследования – 26,4±10,6 мг/сут. С учетом титрации дозировки на 2-й неделе 50% и на 4-й неделе 88% пациентов достигли целевого уровня АД (табл. 5), при этом 33 (45,8%) пациента получали лерканидипин в качестве монотерапии, 39 (54,2%) – в составе комбинированной терапии. Необходимо также отметить, что 100% пациентов вели дневник СКАД.

С высокой степенью достоверности к моменту завершения исследования, по данным СМАД и дневника СКАД, все пациенты достигли целевого уровня АД, не превышающего 135/85 мм рт. ст. Уровень среднесуточного значения САД в исследуемой группе через 6 мес после начала лечения составил 122,5±5,4 мм рт. ст., среднесуточного значения ДАД – 71±7,05 мм рт. ст. (табл. 6). Это подтверждает высокую эффективность лерканидипина в лечении пациентов с АГ 2–3-й степени как при монотерапии, так и в составе комбинированной терапии.

Как следует из представленных в табл. 6 данных, к окончанию исследования с высокой степенью достоверности также отмечалось улучшение показателей жесткости сосудистой стенки. Так, ЛПИ снизился на 3%, а ПД – на 4% от исходного уровня, что указывает на органопротекторную активность лерканидипина и его возможность улучшать эластические свойства сосудистой стенки.

Анализ динамики биохимических показателей после 6-месячной терапии (рис. 1–3), продемонстрировал достоверное снижение концентрации креатинина на 7,3%, что сопровождалось статистически значимым повышением СКФ на 11% от исходного уровня и свидетельствовало об улучшении фильтрационной способности почек. В подгруппе пациентов с АГ и хронической болезнью почек (ХБП) также произошло достоверное улучшение фильтрационной функции почек, что подтверждалось увеличением СКФ с 30,7±10,7 до 35,2±12,5 мл/мин/1,73 м² ($p < 0,001$) и снижением концентрации креатинина с 177,25±120,9 до 161,9±118,1 мкмоль/л ($p < 0,001$).

Таблица 6. Показатели СМАД, ПД и ЛПИ исходно и через 6 мес лечения			
Показатель	Исходно	Через 6 мес терапии	p
	95% ДИ	95% ДИ	
Среднее дневное САД, мм рт. ст.	148±7,4 (146,3–149,7)	124±9,6 (121,8–126,3)	<0,001
Среднее дневное ДАД, мм рт. ст.	94,5±5,95 (93,1–95,9)	77,4±13,3 (74,3–80,43)	<0,001
Среднее ночное САД, мм рт. ст.	129,3±6,21 (127,8–130,7)	109,3±10,2 (106,9–111,6)	<0,001
Среднее ночное ДАД, мм рт. ст.	81,1±5,6 (79,1–83,1)	62,9±8 (61,1–64,7)	<0,001
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	140,6±5,73 (139,2–141,9)	122,5±5,4 (121,2–123,7)	<0,001
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	87±5,35 (85,8–88,3)	71±7,05 (69,4–72,6)	<0,001
ПД, мм рт. ст.	53,5±5,38 (52,3–54,8)	51,4±5,83 (50,1–52,8)	<0,01
Утреннее домашнее САД, мм рт. ст.	169,3±15,6 (165,7–172,9)	128,8±9,3 (126,6–130,9)	<0,001
Утреннее домашнее ДАД, мм рт. ст.	96,2±11,16 (93,6–98,8)	78,8±11,4 (76,2–81,4)	<0,001
Вечернее домашнее САД, мм рт. ст.	169,1±40,57 (159,7–178,5)	127,8±10,5 (125,3–130,2)	<0,001
Вечернее домашнее ДАД, мм рт. ст.	93,96±11,1 (91,4–96,5)	78,7±10,3 (76,3–81,1)	<0,001
ЛПИ	0,92±0,11 (0,92–0,97)	0,95±0,12 (0,89–0,94)	<0,05



Ко времени окончания исследования выявлено достоверное снижение показателя генерализованного поражения микрососудистого русла – уровня МАУ на 65,84% от исходного значения ($p < 0,01$).

Как следует из рис. 3, на фоне проводимой терапии отмечалось также снижение уровня ОХС на 2,9% (95% ДИ 2,25–2,57) и ХС ЛПНП на 17% (95% ДИ 4,87–5,2). Достоверных изменений уровней глюкозы крови, мочевой кислоты и мочевины получено не было, ввиду чего лерканидипин можно расценивать как метаболически нейтральный антигипертензивный препарат.

В конце исследования статистически значимой динамики со стороны показателей ИММЛЖ, толщины МЖП и ЗСЛЖ не отмечалось, наиболее вероятно, вследствие короткого времени исследования.

Обсуждение полученных результатов

В качестве антигипертензивного препарата всем пациентам с установленным диагнозом АГ 2–3-й степени в нашем иссле-

довании назначался лерканидипин. Лерканидипин является антагонистом кальциевых каналов III поколения, производным 1,4-дигидропиридина, регулирующим активность каналов L-типа посредством S-энантиомера [4]. Основным механизмом его действия является ингибирование трансмембранного тока ионов кальция с последующим развитием вазодилатации гладкомышечных клеток сосудов и улучшением регионального кровообращения. Препарат обладает очень высокой липофильностью, способен медленно высвобождаться из липидного бислоя клеточных мембран, благодаря чему может накапливаться в высоких концентрациях в гладкомышечных клетках сосудов и оказывать сверхдлительное действие. Являясь высоковазоселективным, в терапевтических дозах он не оказывает отрицательного инотропного эффекта, не влияет на сосудистую проницаемость, весьма редко вызывает отеки лодыжек, что было продемонстрировано в нескольких крупных исследованиях (LEAD, ELYPSE, COHORT), где лерканидипин достоверно доказал высокий уровень эффективности и

переносимости в сравнении с другими препаратами данного класса [5–7].

В нашем исследовании лерканидипин продемонстрировал высокую антигипертензивную эффективность как в монотерапии, так и в комбинации с ИАПФ, все пациенты с АГ 2–3-й степени в 100% наблюдений к концу исследования достигли целевого уровня АД. Терапия лерканидипином хорошо переносилась: ни у одного из пациентов не отмечалось побочных эффектов.

В рутинной клинической практике для определения стено-окклюзирующих заболеваний артерий нижних конечностей, доклинического атеросклеротического поражения, выявления повышенной ригидности сосудистой стенки используется показатель ЛПИ. В ряде работ исследовалась и доказывалась диагностическая и прогностическая значимость ЛПИ в качестве не только маркера поражения органов-мишеней, но и отдельного предиктора неблагоприятного прогноза при АГ, повышающего точность определения риска сердечно-сосудистых осложнений [8–10].

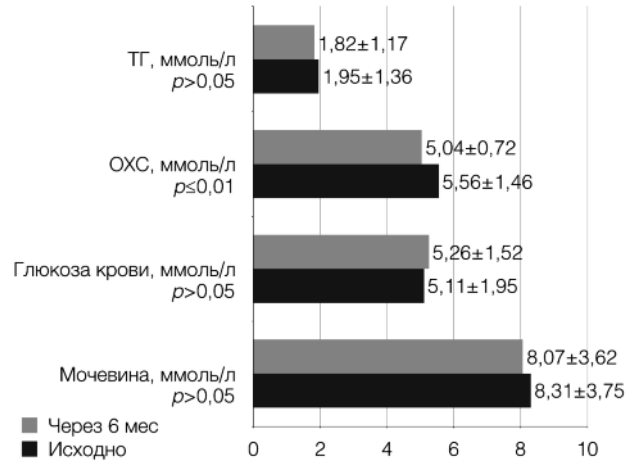
Еще одним признаком диффузного бессимптомного поражения периферических сосудов, отражающим эластические свойства магистральных артерий, являющимся одновременно показателем субклинического поражения органов-мишеней и независимым фактором сердечно-сосудистой смертности у больных АГ, служит повышение ПД >60 мм рт. ст. [11, 12]. Так, в одномоментном поперечном исследовании оценивали взаимосвязь морфофункционального состояния основных органов-мишеней при АГ с уровнем периферического ПД по данным СМАД и офисного уровня АД. Было выявлено, что у пожилых больных и у пациентов старческого возраста высокое ПД является независимым от уровня САД фактором риска гипертрофии и дилатации ЛЖ сердца. Среднесуточное ПД ассоциировалось с увеличенной жесткостью аорты и атеросклерозом сосудов нижних конечностей. Повышенный уровень офисного ПД являлся самостоятельным предиктором атеросклеротического поражения общей сонной артерии [13].

В нашем исследовании с высокой степенью достоверности продемонстрировано улучшение показателей ЛПИ и ПД у больных АГ на фоне приема лерканидипина в течение 6 мес, что свидетельствует об улучшении состояния сосудистой стенки, органопротекции и снижении выраженности факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. Одномоментно в исследовании продемонстрировано высокодостоверное снижение уровня атерогенного ХС ЛПНП и ОХС, что соотносится с данными, полученными на экспериментальных моделях, в которых была продемонстрирована способность лерканидипина замедлять темпы развития атеросклероза сосудов независимо от уровня АД и ХС ЛПНП [14]. Нельзя исключать тот факт, что благодаря высокой вазоселективности и липофильности лерканидипин может проникать через липидный бислой мембран атеросклеротически измененных сосудов, что объясняет возможность лерканидипина предупреждать и замедлять прогрессирование атеросклероза сосудов.

Еще одним доклиническим показателем поражения органов-мишеней при АГ является МАУ – это патологическая транскапиллярная потеря альбумина, раннее проявление эндотелиальной дисфункции, характеризующейся сдвигом сосудистого гомеостаза в сторону вазоконстрикции, являющаяся ранним предиктором поражения почек, фактором развития и прогрессирования АГ и в то же время самостоятельным неблагоприятным фактором сердечно-сосудистого риска, цереброваскулярных осложнений и смертности [15–17]. Доказано, что МАУ у пациентов с АГ без инсулинорезистентности или сахарного диабета (СД) 2-го типа выступает в качестве независимого фактора развития тотального нефроангиосклероза [18].

В крупном двойном слепом рандомизированном исследовании DIAL оценивали влияние лерканидипина на экскрецию

Рис. 3. Динамика биохимических показателей исходно и через 6 мес лечения.



альбумина у пациентов с СД 2-го типа, АГ и персистирующей МАУ. Спустя 12 мес терапии отмечено достоверное уменьшение МАУ, коррелирующей с величиной внутриклубочкового давления [19]. Известно, что высоковазоселективный лерканидипин снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, улучшает почечный кровоток, контролирует чрезмерную вазоконстрикцию, действуя на уровне как афферентных, так и эфферентных артериол, снижая тем самым внутриклубочковое давление [20].

В нашем исследовании выявлено достоверное снижение МАУ и уровня креатинина, улучшение фильтрационной способности почек документировано повышением СКФ, что позволяет сделать вывод о нефропротекторном действии лерканидипина. В то же время в исследовании показаны улучшение фильтрационной способности почек и уменьшение концентрации креатинина у пациентов с ХБП, что свидетельствует о возможности препарата помимо нефропротекции замедлять и предотвращать развитие хронической почечной недостаточности и, следовательно, возможности назначать его пациентам как с диабетической, так и недиабетической нефропатией и хронической почечной недостаточностью.

По результатам нашего исследования препарат продемонстрировал также метаболическую нейтральность, что расширяет возможности применения лерканидипина у пациентов с подагрой, дислипидемией, СД и метаболическим синдромом.

Заключение

Таким образом, при ведении пациентов с АГ представляются наиболее важными задачи по обследованию для выявления признаков раннего поражения органов-мишеней, правильной оценке риска сердечно-сосудистых осложнений, подбору высокоэффективной антигипертензивной терапии с плеiotропными органопротективными свойствами, низкой частотой побочных эффектов и высокой приверженностью пациентов лечению.

Терапия лерканидипином обеспечивает высокую антигипертензивную эффективность у пациентов с АГ 2–3-й степени, хорошую переносимость, обладает плеiotропными органопротективными свойствами: улучшает состояние сосудистой стенки, снижает жесткость артерий, корректирует эндотелиальную дисфункцию, предупреждает и снижает темпы прогрессирования атеросклероза сосудов, обладает нефропротекторным эффектом, предупреждает развитие и замедляет прогрессирование ХБП, является метаболически нейтральной. Совокупность данных органопротективных свойств лерканидипина способствует снижению факторов риска развития сердечно-сосудистых катастроф.

Литература/References

- Kearney PM et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365 (9455): 217–23.
- Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Секция артериальной гипертензии ВНОК. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. М., 2004. / Komitet ekspertov Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva kardiologov. Sektsiia arterial'noi gipertonii VNOK. Profilaktika, diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. M., 2004. [in Russian]
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. 4-я редакция. Системные гипертензии. 2010; 7 (3): 5–26. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii. 4-ia redaktsiia. Systemic Hypertension. 2010; 7 (3): 5–26. [in Russian]
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Дедова И.С. и др. Лерканидипин – новый антагонист кальция третьего поколения: клиническая фармакология и опыт применения при лечении артериальной гипертензии. *РМЖ*. 2006; 20: 1411. / Preobrazhenskii D.V., Sidorenko B.A., Dedova I.S. i dr. Lerkanidipin – novyi antagonist kal'tsiia tret'ego pokoleniia: klinicheskaia farmakologiya i opyt primeneniia pri lechenii arterial'noi gipertenzii. *RMZh*. 2006; 20: 1411. [in Russian]
- Romito R, Pansini MI, Perticone F et al. Comparative effect of lercanidipine, felodipine and nifedipine GTIS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension. The Lercanidipine in Adults (LEAD) Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003; 5 (4): 249–53.
- 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 (2): 95–100.
- Zanchetti A. Emerging data on calcium-channel blockers: the COHORT study. *Clin Cardiol* 2003; 26 (Suppl. 2): 17–20.
- Belgian Physical Fitness, Cardiovascular Health, Edinburgh Artery, Framingham Offspring, Health in Men, Honolulu Heart Program, Hoorn, InCHIANTI, Limburg PAOD, Men Born in 1914, Rotterdam, San Diego, San Luis Valley Diabetes, Strong Heart, Women's Health and Aging.
- Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle Brachial Index Combined With Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality A Meta-analysis. *JAMA* 2008; 300 (2): 197–208.
- Елфимова Е.М., Заирова А.Р., Андриевская М.В. и др. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на жесткость артериальной стенки у пациентов мужского пола с артериальной гипертензией, ожирением и синдромом обструктивного апноэ сна. *Системные гипертензии*. 2016; 13 (4): 36–40. / Elfimova E.M., Zairova A.R., Andrievskaya M.V. et al. The effect of combined antihypertensive therapy on arterial wall rigidity in male patients with hypertension, obesity and obstructive sleep apnea. *Systemic Hypertension*. 2016; 13 (4): 36–40. [in Russian]
- Чужаева И.И., Соловьева М.В., Спирыкина Я.Г. Значение пульсового артериального давления в лечении больных артериальной гипертензией – возможности применения индапамида SR. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (10): 5–8. / Chukaeva I.I., Solov'eva M.V., Spiriakina I.A.G. Znachenie pul'sovogo arterial'nogo davleniia v lechenii bol'nykh arterial'noi gipertenziei – vozmozhnosti primeneniia indapamida SR. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (10): 5–8. [in Russian]
- Benetos A, Safar M et al. Pulse pressure. A predictor of long-term cardio-vascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410–5.
- Дзизинский А.А., Протасов К.В., Синкевич Д.А. и др. Пульсовое давление как фактор риска поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией. *Сиб. мед. журн.* 2009; 7. / Dzizinskii A.A., Protasov K.V., Sinkevich D.A. i dr. Pul'sovoe davlenie kak faktor riska porazheniia organov-mishenei u bol'nykh arterial'noi gipertoniei. *Sib. med. zhurn.* 2009; 7. [in Russian]
- Borghesi C. Lercanidipine in hypertension. *Vascular Health Risk Management* 2005; 1: 173–82.
- Volpe M. Microalbuminuria screening in patients with hypertension: Recommendations for clinical practice. *Int J Clin Pract* 2008; 62 (1): 97–108.
- Karalliedde J, Viberti G. Microalbuminuria and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2004; 17: 986–93.
- Pedrinelli R, Dell'Omo G, Di Bello V et al. Microalbuminuria, an integrated marker of cardiovascular risk in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 79–89.
- Моисеев В.С., Мухин Н.А., Кобалава Ж.Д. и др. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008; 7 (6). / Moiseev V.S., Mukhin N.A., Kobalava Zh.D. i dr. Funktsional'noe sostoianie pochek i prognozirovanie serdечно-sosudistogo riska. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2008; 7 (6). [in Russian]
- Vestra MD, Pozza G, Mosca A et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (Diabete, Iper-tensione, Albuminuria, Lercanidipina). *Diab Nutr Metab* 2004; 17: 259–66.
- Шилов А.М. Место блокаторов кальциевых каналов третьего поколения в континууме метаболического синдрома. *Трудный пациент*. 2014; 4: 20–5. / Shilov A.M. Mesto blokatorov kal'tsievyykh kanalov tret'ego pokoleniia v kontinuumе metabolicheskogo sindroma. *Trudnyi patsient*. 2014; 4: 20–5. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Афоничева Ирина Игоревна – аспирант каф. медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», врач-кардиолог ГУЗ «Щекинская районная больница». E-mail: melnik.m.v@gmail.com

Мельник Мария Валерьевна – д-р мед. наук, проф. каф. медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Князева Светлана Анатольевна – канд. мед. наук, доц. каф. медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Казюлин Александр Александрович – врач-невролог ГУЗ «Щекинская районная больница»