

Антигипертензивные и метаболические эффекты комбинации лерканидипина с различными антигипертензивными препаратами в условиях повседневной клинической практики

Чичеро А.Ф., Герокарни Б., Ростиччи М., Борги К.

Университет Болоньи, Болонья, Италия

Целью исследования была оценка антигипертензивных и метаболических эффектов лерканидипина в сочетании с различными антигипертензивными препаратами (АГП) первой линии в условиях повседневной клинической практики. В исследование были последовательно включены 162 пациента с неосложненной первичной гипертензией (АГ), которые частично отвечали на монотерапию лерканидипином в течение предшествующих 24 мес. Всем участникам назначался лерканидипин (10–20 мг/сут.) в сочетании с β -блокаторами, диуретиками, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) либо блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА), в соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества по изучению гипертензии и Европейского общества кардиологов. Все участники полностью выполнили протокол исследования. За весь период наблюдения не было зарегистрировано побочных эффектов (ПЭ), связанных с приемом изучаемых препаратов. Сочетание лерканидипина с иными АГП приводило к дополнительному снижению систолического либо диастолического артериального давления (АД), независимо от класса дополнительно назначаемых препаратов ($p < 0,05$ для всех сравнений). Степень снижения АД в различных группах комбинированной терапии

достоверно не различалась. Дополнительное назначение иных АГП не оказывало существенного влияния на сывороточные уровни общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и холестерина липопротеидов высокой плотности ($p > 0,05$ для всех сравнений). На фоне комбинированной терапии лерканидипином и ИАПФ либо БРА наблюдалось достоверное снижение уровня глюкозы плазмы натощак и сывороточной концентрации триглицеридов (ТГ). Таким образом, данное исследование продемонстрировало хорошую переносимость и высокую антигипертензивную эффективность комбинированной терапии лерканидипином. Прием лерканидипина в сочетании с препаратами, блокирующими эффекты ренин-ангиотензиновой системы, сочетался с достоверным снижением уровней ТГ и глюкозы плазмы натощак.

Ключевые слова: лерканидипин, гипертензия, метаболические эффекты, монотерапия, комбинированная терапия.

Адаптированный перевод из журнала *Clinical and Experimental Hypertension*, Early Online: 1–5, (2011)

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(1): 36–40

Blood Pressure and Metabolic Effect of a Combination of Lercanidipine with Different Antihypertensive Drugs in Clinical Practice

Arrigo F.G. Cicero, Beatrice Gerocarni, Martina Rosticci, Claudio Borghi

Department of Internal Medicine, Aging and Kidney Diseases, S. Orsola-Malpighi University Hospital, University of Bologna, Bologna, Italy

The aim of this study is to assess the blood pressure (BP) and metabolic effects of lercanidipine when combined with other classes of first-line antihypertensive drugs in day-to-day clinical practice. For this study, we consecutively enrolled 162 patients with uncomplicated primary hypertension, who are partial responders to the treatment with lercanidipine over a period of 24 months. Patients were then allocated to the combination of lercanidipine (10–20 mg/day) with β -blockers, diuretics, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin-II receptor blockers according to compelling indications (if any) and/or suggestions of European Society of Hypertension–European Society of Cardiology (ESH–ESC) guidelines. All the enrolled patients completed the study and no adverse drug reaction was registered during the research period. The association of a second drug with lercanidipine determined an additional BP decrease of either systolic BP or diastolic BP independently from the type of drug added (P always < 0.05). The additional effect of lercanidipine appears widely distributed with no

significant differences in the size of BP decrease. From the metabolic point of view, the addition of a second drug did not determine a significant variation in the serum levels of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and high-density lipoprotein cholesterol (P always > 0.05). Conversely, a significant decrease in fasting plasma glucose and serum levels of triglycerides has been observed in patients where lercanidipine has been combined with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or an angiotensin-II receptor blocker. In conclusion, in our study we observed that lercanidipine-based protocols are well tolerated and efficacious in reducing BP. Moreover, the association of lercanidipine with renin–angiotensin system blockers is also associated with significant improvements in triglycerides and fasting plasma glucose.

Keywords: lercanidipine, hypertension, metabolic effect, monotherapy, combination therapy

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(1): 36–40

Введение

В настоящее время существует обширная доказательная база, подтверждающая важность нормализации артериального давления (АД) либо оптимизации контроля АД для достоверного снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Тем не менее, у значительной доли лечащихся пациентов с артериальной гипертензией

(АГ), даже в экономически развитых странах Запада, уровни АД остаются субоптимальными либо не контролируются [2,3]. Неадекватная коррекция антигипертензивной терапии (АГТ) при сохраняющихся высоких цифрах АД является одной из ведущих причин неадекватного контроля АД [4].

Антагонисты кальция (АК) широко применяются для лечения АГ как в виде монотерапии, так

и в сочетании с иными антигипертензивными препаратами (АГП) первой линии. Терапия АК ассоциируется с хорошим снижением систолического АД (САД) [5].

Основным побочным эффектом (ПЭ) АК являются периферические отеки, частота развития которых достоверно ниже для препаратов второго поколения (например, лерканидипина) [6]. Несмотря на сопоставимую антигипертензивную эффективность лерканидипина и других АК первого либо второго поколений, терапия лерканидипином ассоциировалась с достоверным снижением риска развития периферических отеков (относительный риск (ОР) 0,44; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,31-0,62) [7]. Более того, у принимавших лерканидипин больных, по сравнению с получавшими АК первого поколения пациентами, была достоверно ниже частота досрочного прекращения терапии вследствие развития периферических отеков (ОР 0,24; 95 % ДИ 0,12-0,47) либо иных ПЭ (ОР 0,51; 95 % ДИ 0,33-0,77) [7]. В последних клинических рекомендациях по лечению АГ, подготовленных European Society of Hypertension и European Society of Cardiology, ESH-ESC, подчеркивается важность долгосрочной приверженности терапии и, для большинства больных, необходимость назначения комбинации АГП для достижения адекватного контроля сердечно-сосудистого риска (ССР), ассоциируемого с АГ [8]. В данных рекомендациях АК рассматриваются в качестве препаратов, которые могут назначаться совместно с большинством АГП иных классов, для достижения целевых уровней АД [8]. С учетом фармакодинамических и фармакокинетических свойств лерканидипина, этот препарат может стать идеальным компонентом комбинированной АГТ в условиях повседневной клинической практики.

Целью данного исследования является оценка антигипертензивных и метаболических эффектов лерканидипина, в сочетании с различными АГП первой линии, в условиях повседневной клинической практики.

Материал и методы

В настоящее исследование были последовательно включены 162 пациента с неосложненной первичной АГ, которые частично отвечали на 24-месячную терапию лерканидипином (10-20 мг/сут.), назначенную либо врачами общей практики, либо врачами-специалистами Центра по профилактике и лечению гипертензии Университета Болоньи.

На основании результатов ранее выполненных исследований [6], "частично отвечающими" на терапию считались пациенты, у которых после 12 нед. лечения уровни САД снижались на 6-10 %, без достижения целевых значений АД согласно рекомендациям ESH-ESC (<140/90 мм рт.ст. при низком и умеренном ССР

и <130/80 мм рт.ст. при высоком и очень высоком ССР).

Критериями исключения были вторичная пролактинемия ССЗ; подозрение на недостаточную приверженность исходной терапии; сахарный диабет (СД) или дислипидемия — нелеченные, либо при недавней (до 3 мес.) смене терапии, либо при необходимости коррекции лечения для адекватного контроля заболевания.

Всем участникам назначалась комбинированная терапия лерканидипином (10-20 мг/сут.) и β -адреноблокаторами (β -АБ) (n=34), диуретиками (Д) (n=31), ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) (n=56) либо блокаторами рецепторов к ангиотензину II (БРА) (n=41), согласно показаниям, либо в соответствии с рекомендациями ESH-ESC [8], либо по усмотрению врача-исследователя.

У каждого пациента измерение уровней АД, с выслушиванием I и V тонов Короткова, выполнялось на правой руке, в положении сидя, с помощью стандартного ртутного сфигмоманометра (Erkameter 3000, ERKA, Bad Tölz, Германия) с манжеткой адекватного размера. Уровни АД измерялись одним и тем же специалистом на каждом клиническом визите, в утренние часы, до приема препаратов, после 10-минутного отдыха в тихом помещении. На основании трех последовательных измерений, выполненных с интервалами в 1 мин, рассчитывались средние уровни АД. Измерение АД осуществлялось врачами, непосредственно не участвующими в исследовании, во избежание систематической ошибки измерения [9].

Плазменные уровни биохимических показателей определялись натощак, после 12-часового ночного голодания. У всех участников забор образцов венозной крови выполнялся утром, в период с 08:00 до 09:00 ч. После добавления раствора $\text{Na}_2\text{-EDTA}$ (1 мг/мл), образцы центрифугировались в течение 15 мин (3000g), при температуре 4°C. Сразу же после центрифугирования образцы плазмы замораживались и сохранялись до 3 мес., при температуре -80°C. Уровни общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), триглицеридов (ТГ) и глюкозы определялись с помощью стандартных методик. Все измерения выполнялись централизованно, в лаборатории научно-исследовательского отдела. Забор и стандартизованный анализ клинических образцов выполнялся квалифицированными сотрудниками лаборатории [10].

Данное исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Университета Болоньи. До включения в исследование у всех участников было получено информированное согласие.

Сравнение исходных характеристик участников исследования выполнялось с помощью *t*-критерия Стьюдента для непрерывных переменных и с использованием критерия χ^2 и точного теста Фишера для категориальных переменных. Все данные представлены в виде "среднее значение $\pm$ стандартное отклонение". Для всех сравнений различия считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Все включенные в исследование пациенты полностью выполнили его протокол. За весь период

Таблица 1

Исходные характеристики участников исследования.

Признак	β-АБ (n=34)	Д (n=31)	ИАПФ (n=56)	БРА (n=41)
Возраст (лет)	63,8±12	62±13	61,9±9	62,4±9
ИМТ (кг/м ²)	26,1±3	26,3±3	25,9±3	26,4±3
САД (мм рт. ст.)	143,9±9	142,7±9	145,0±9	144,1±9
ДАД (мм рт. ст.)	86,1±7	87,4±7	87,0±7	86,0±7
ГПН (мг/дл)	86,4±11	87,3±11	86,9±11	87,1±11
ОХС (мг/дл)	223,5±34	215,3±37	220,7±33	219,7±33
ХС ЛНП (мг/дл)	139,4±16	136,1±14	141,4±27	138,4±27
ХС ЛВП (мг/дл)	47,7±14	45,7±17	46,6±11	48,6±11
ТГ (мг/дл)	109,7±31	113,4±52	106,3±49	110,3±49

Примечание: β-АБ – β-адреноблокаторы; Д – диуретики; ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ГПН – глюкоза плазмы натощак; ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды.

наблюдения не было зарегистрировано ПЭ, связанных с приемом изучаемых препаратов.

В таблице 1 представлены исходные характеристики участников исследования и распределение пациентов по группам АГТ. Группы терапии существенно не различались по исходным значениям основных изучаемых параметров.

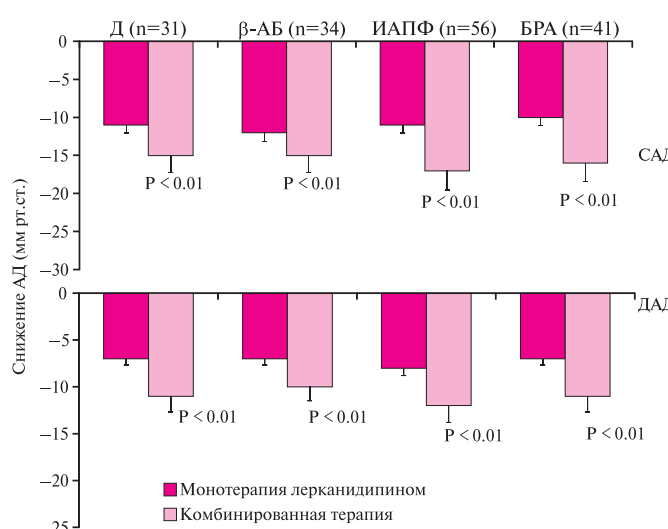
Сочетание лерканидипина с иными АГП приводило к дополнительному снижению САД либо диастолического АД (ДАД), независимо от класса дополнительно назначаемых препаратов ($p < 0,05$ для всех сравнений) (рисунок 1). Степень дополнительного снижения АД не зависела от класса второго АГП.

Комбинированная АГТ не сопровождалась выраженными изменениями сыровоточных уров-

ней ОХС, ХС ЛНП и ХС ЛВП ($p > 0,05$ для всех сравнений). В то же время, при сочетании лерканидипина с ИАПФ либо БРА наблюдалось достоверное снижение уровней глюкозы плазмы натощак и сыровоточных уровней ТГ (рисунок 2).

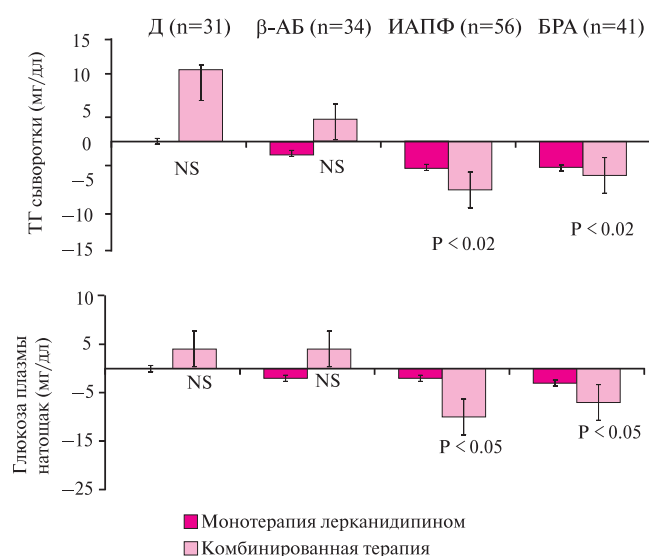
Обсуждение

В данном исследовании, выполненном в условиях повседневной клинической практики, было продемонстрировано, что сочетание лерканидипина с представителями иных классов АГП позволяет существенно улучшить контроль АД. Сочетание лерканидипина с препаратами, блокирующими действие ренин-ангиотензиновой системы (РАС), оказывало благоприятное влияние на ряд метаболи-



Примечание: Д – диуретики; β-АБ – β-адреноблокаторы; ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II.

Рис. 1 Антигипертензивный эффект лерканидипина в виде монотерапии и в сочетании с другими АГП.



Примечание: Примечание: NS, not significant – отсутствие статистически значимых различий; Д – диуретики; β-АБ – β-адреноблокаторы; ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II.

Рис. 2 Метаболические эффекты лерканидипина в виде монотерапии и в сочетании с другими АГП: влияние на уровни ТГ и глюкозы плазмы натощак.

ческих параметров, таких как глюкоза плазмы натощак и ТГ сыворотки. Положительный эффект блокаторов РАС на показатели липидного и углеводного обмена хорошо известен [11], но, как правило, он развивается на фоне более длительной терапии. Таким образом, результаты данного исследования позволяют предположить, что монотерапия лерканидипином создает оптимальные условия для проявления метаболических эффектов блокаторов РАС. Этот феномен может объясняться выраженным антиокислительным действием лерканидипина, отмеченным как *in vitro* [12], так и у человека [13], где показано, что окислительный стресс связан с инсулинорезистентностью (ИР) и ангиотензин-зависимой сосудистой дисфункцией [14]. Эти данные согласуются с результатами, полученными от Вивиани [15]: у пациентов с АГ и СД 2 типа (СД-2) терапия лерканидипином (10-20 мг/сут.) сопровождалась снижением уровней глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1c). Влияние лерканидипина и блокаторов РАС на три компонента метаболического синдрома (АД, ТГ и глюкоза плазмы натощак) может быть использовано с целью улучшения контроля этого заболевания, характеризующегося широкой распространенностью, полиэтиологичностью и повышением ССР [16]. Наконец, не так давно было показано, что сочетание лерканидипина с блокаторами РАС обладает благоприятным синергетическим эффектом на выраженность протеинурии – другого важного маркера ССР [17]. Таким образом, данные литературы и результаты настоящего исследования свидетельствуют о целесообразности комбинированной АГТ фиксированными дозами лерканидипина и блокаторов РАС [18]. Преимущества лерканидипина, как АК выбора

для комбинированной терапии, подтверждаются высокой, не зависящей от клинического контекста приверженностью лечению [19,20].

Данное исследование имеет ряд ограничений. В частности, относительно небольшой размер исходной выборки ограничил число пациентов в каждой из групп комбинированной терапии. В то же время, следует отметить, что набор участников осуществлялся последовательно, и распределение больных по группам комбинированного лечения отражало клинический профиль пациентов, регулярно посещающих Центр с целью коррекции АГТ. Небольшое число изучаемых гемодинамических и биохимических параметров соответствовало целям исследования, поскольку именно эти параметры оцениваются в условиях повседневной клинической практики. Наконец, следует отметить, что в фазе монотерапии лерканидипинами не проводилась регулярная оценка динамики метаболических параметров, поэтому не стоит думать, что последующее распределение участников по группам комбинированной терапии было связано с наличием благоприятных метаболических изменений.

Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало хорошую переносимость и высокую антигипертензивную эффективность комбинированной терапии лерканидипином. Кроме того, сочетание лерканидипина с блокаторами РАС оказывало значительный положительный эффект на уровни таких метаболических параметров, как ТГ и глюкоза плазмы натощак.

Конфликт интересов: Авторы не имеют какого-либо конфликта интересов и несут полную ответственность за подготовку и содержание данной статьи.

Литература

1. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 36(7653):1121-3.
2. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA* 2010; 303(20): 2043-50.
3. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17(5): 530-40.
4. Viera AJ, Schmid D, Bostrom S, et al. Level of blood pressure above goal and clinical inertia in a Medicaid population. *J Am Soc Hypertens* 2010; 4(5): 244-54.
5. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375(9718): 906-15.
6. Burnier M, Pruijm M, Wuerzner G. Treatment of essential hypertension with calcium channel blockers: what is the place of lercanidipine? *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009; 5(8): 981-7.
7. 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.
8. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 ESH-ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC task force on the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25(9):1751-62.
9. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation* 2005; 111(5): 697-716.
10. Borghi C, Veronesi M, Cosentino E, et al. Interaction between serum cholesterol levels and the renin-angiotensin system on the new onset of arterial hypertension in subjects with highnormal blood pressure. *J Hypertens* 2007; 25(10): 2051-7.
11. Israili ZH, Lyoussi B, Hernandez-Hernandez R, Velasco M. Metabolic syndrome: treatment of hypertensive patients. *Am J Ther* 2007; 14(4): 386-402.
12. Wu JR, Liou SF, Lin SW, et al. Lercanidipine inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal formation via reducing intracellular reactive oxygen species and inactivating Ras-ERK1/2 signaling. *Pharmacol Res* 2009; 59(1): 48-56.
13. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Calcium antagonist treatment by lercanidipine prevents hyperpolarization in essential hypertension. *Hypertension* 2003; 41(4): 950-5.
14. Hopps E, Noto D, Caimi G, Aversa MR. A novel component of the metabolic syndrome: the oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20(1): 72-7.
15. Viviani GL. Lercanidipine in type II diabetic patients with mild to moderate arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 40(1): 133-9.
16. Duvnjak L, Duvnjak M. The metabolic syndrome – an ongoing story. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60(Suppl. 7): 19-24.
17. Robles NR, Romero B, de Vinuesa EG, Sanchez-Casado E, Cubero JJ. Treatment of proteinuria with lercanidipine associated with renin-angiotensin axis-blocking drugs. *Ren Fail* 2010; 32(2):192-7.
18. Borghi C, Cicero AFG. Rationale for the use of fixed-dose combination in the management of hypertension: efficacy and tolerability of lercanidipine plus enalapril. *Clin Drug Invest* 2010; 30(12): 843-54.
19. Prandin MG, Cicero AF, Veronesi M, et al. Persistence on treatment and blood pressure control with different first-line antihypertensive treatments: a prospective evaluation. *Clin Exp Hypertens* 2007; 29(8): 553-62.
20. Simons LA, Ortiz M, Calcino G. Persistence with antihypertensive medication: Australia-wide experience, 2004-2006. *Med J Aust* 2008; 188(4): 224-7.