

ЛЕРКАНИДИПИН В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ*

Beckey C, Lundy A, Lutfi N.

College of Pharmacy, Nova Southeastern University, USA

Резюме

Цель: Провести поиск по литературе на предмет эффективности, переносимости и преимуществ лерканидипина при лечении артериальной гипертензии.

Источники данных: Поиск по литературе проводился при помощи системы MEDLINE за период (1966 – сентябрь 2006), EMBASE Drugs and Pharmacology (1980 – сентябрь 2006) и Current Contents/Clinical medicine (неделя 24, 2005 – неделя 30, 2006). Также изучались инструкции по применению лерканидипина, нифедипина, фелодипина и амлодипина для сравнения нежелательных явлений.

Отбор для исследования и выбор данных: Включались статьи, содержащие данные клинических исследований, абстракты и обзоры литературы, опубликованные на английском языке.

Синтез данных: Лерканидипин – новый блокатор кальцевых каналов (БКК) из группы дигидропиридинов, предназначенный для лечения артериальной гипертензии. Хотя препарат отсутствует в США, лерканидипин широко применяется в других странах. В 2 рандомизированных контролируемых исследованиях, включавших в общей сложности 400 пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией, эффективность лерканидипина оказалась сопоставимой с таковой у двух других дигидропиридиновых БКК – фелодипина и нифедипина замедленного высвобождения, что выражалось в достоверном снижении уровня систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) через 4 недели лечения. В более длительном исследовании (12 месяцев) лерканидипин в дозе 10 мг/сутки приводил к нормализации АД у 49% пациентов через 4 недели терапии. Постмаркетинговое исследование, включавшее 9500 пациентов, подтвердило результаты, полученные в предшествующих исследованиях: у 64% пациентов ДАД достигло уровня 90 мм рт.ст. и ниже, и у 32% был достигнут контроль АД (<140/90 мм рт.ст.). У пожилых пациентов лерканидипин был сопоставим с лацидипином и нифедипином и продемонстрировал аналогичное снижение уровня ДАД по сравнению с нифедипином (-18,3 и -17,7 мм рт.ст. соответственно). От других представителей дигидропиридиновых БКК лерканидипин отличает меньшая частота нежелательных явлений, в частности, периферических отеков. В одном исследовании было показано, что меньшее число пациентов досрочно прервали свое участие в нем из-за развития нежелательных исследований в группе лерканидипина (0,9%) и нифедипина (3,8%), в сравнении с фелодипином (4,5%). Лерканидипин также показал аналогичную эффективность, что и другие антигипертензивные препараты, включая атенолол, каптоприл и лозартан.

Выводы: Лерканидипин может быть препаратом первого ряда лечения артериальной гипертензии, так как имеющиеся литературные данные подтверждают его сопоставимую эффективность и лучшую переносимость, в сравнении с другими препаратами. Требуется проведение дальнейших рандомизированных двойных слепых клинических исследований для выяснения места лерканидипина среди других антигипертензивных средств.

Ключевые слова: блокатор кальцевых каналов, дигидропиридин, артериальная гипертензия, лерканидипин.

Около 30% взрослого населения в США имеют артериальную гипертензию. Относительный риск развития инсульта у пациентов, имеющих уровень систолического АД (САД) 160 мм рт.ст. и выше и/или диастолического АД (ДАД) 95 мм рт.ст. и выше, в 4 раза выше, чем у лиц с целевыми уровнями АД. Кроме того, артериальная гипертензия сопровождается 2-3-кратным увеличением риска возникновения сердечной недостаточности. По данным National Health and Nutrition Examination Survey (1999-2002), 63,4% пациентов с артериальной гипертензией обеспокоены своим состоянием, 45,3% пациентов получали терапию, у 29,3% АД хорошо контролировалось, а у 70,7%

– не контролировалось. В результате оцениваемые затраты на прямые и непрямые расходы, связанные с лечением артериальной гипертензии, на 2006 г. составили 63,5 млрд. долларов.

Появившиеся в 60-е годы блокаторы кальцевых каналов (БКК) в настоящее время находятся в числе наиболее широко назначаемых препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Они доказали свою эффективность у пациентов с артериальной гипертензией, стенокардией и нарушениями ритма сердца. 7-й отчет Объединенного национального комитета по профилактике, выявлению, оценке и лечению повышенного АД (JNC-7) рекомендует

*Перевод обзорной статьи из Ann Pharmacother. 2007 Mar;41(3):465-73. Epub 2007 Mar 6. Review

в качестве препаратов первого ряда тиазидные диуретики. Тем не менее, в исследовании ALLHAT (the Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), в котором сравнивалась частота возникновения ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых событий при лечении ингибиторами АПФ и антагонистами кальция в сравнении с терапией диуретиками, показало, что большей части пациентов требуется комбинированная терапия для достижения целевых цифр АД. Это было показано для всех групп, так как большей части пациентов требовалось дополнительное назначение антигипертензивных средств (например, атенолола, клонидина, резерпина) для снижения уровня АД. На основании результатов исследования ALLHAT был сделан вывод о том, что у пациентов, которым не могут быть назначены диуретики или у тех, у кого монотерапия не позволяет достичь контроля АД, дигидропиридиновые БКК, помимо других средств, могут быть включены в комбинированные схемы лечения для достижения целевых цифр АД.

Лерканидипин — дигидропиридиновый БКК, впервые появившийся на фармацевтическом рынке Голландии в 1997 году и в настоящее время использующийся для лечения мягкой и умеренной артериальной гипертензии в большинстве стран Европы, Азии, Австралии и Южной Америки. В августе 2002 г. FDA выпустило одобрительное письмо, требующее получения дополнительных данных по режиму дозирования. Лерканидипин применялся по всему миру для лечения артериальной гипертензии, и многочисленные исследования показали его сопоставимую эффективность и потенциально лучшую переносимость, по сравнению с другими представителями БКК дигидропиридинового ряда. Целью данной статьи является обзор имеющихся литературных данных для уточнения места лерканидипина среди антигипертензивных препаратов.

Источники данных

Поиск по литературе проводился при помощи системы MEDLINE за период (1966 — сентябрь 2006), EMBASE Drugs and Pharmacology (1980 — сентябрь 2006) и *Current Contents/Clinical medicine* (неделя 24, 2005 — неделя 30, 2006) при помощи ключевых терминов: лерканидипин, дигидропиридин, блокатор кальциевых каналов и артериальная гипертензия. Также изучались инструкции по применению лерканидипина, нифедипина, фелодипина и амлодипина для сравнения нежелательных явлений. В исследование включались статьи, содержащие данные клинических исследований (слепых и открытых), абстракты и обзоры литературы, но опубликованные только на английском языке. Из анализируемых статей брались также статьи по литературным ссылкам. Инструкции по применению лерканидипина, а также других БКК

из группы дигидропиридинов (в частности, нифедипин, фелодипин, амлодипин), также анализировались для сопоставления нежелательных явлений.

Фармакодинамика

Лерканидипин является представителем класса БКК из группы 1,4-дигидропиридинов, который включает амлодипин, нифедипин, исрадипин, нисолдипин, никардипин, лацидипин и фелодипин. Данный класс препаратов блокирует вход кальция через кальциевые каналы L-типа, что приводит к мышечной релаксации и последующей вазодилатации. Хотя лерканидипин является рацемической смесью R- и S-энантиомеров, именно S-энантиомер обладает большим аффинитетом к кальциевым каналам L-типа. Представители класса дигидропиридинов различаются по степени своей вазоселективности, а также по степени липофильности. Данные характеристики лежат в основе различий между препаратами по скорости начала действия, продолжительности эффекта и нежелательным явлениям.

Лерканидипин имеет модифицированную химическую структуру, благодаря чему реализует свои антагонистические свойства постепенно, что может объяснить его устойчивый антигипертензивный эффект и меньшее число нежелательных явлений. Аналогично амлодипину, лерканидипин обладает значительной продолжительностью действия, позволяющей назначать его 1 раз в сутки. В отличие от амлодипина, имеющего большой период полувыведения, у лерканидипина имеет короткий период полувыведения — около 3 часов. Антигипертензивный эффект, по данным суточного мониторирования АД, после назначения одной дозы лерканидипина сохраняется более 24 часов. Лерканидипин обладает высокой липофильностью с одним из наибольших мембранпроникающих коэффициентов, по сравнению с лацидипином, амлодипином, нитрендипином, исрадипином и нимодипином. Это позволяет лерканидипину легко проникать в мембраны гладкомышечных клеток артериальных сосудов и задерживаться в гидрофобном бислое мембраны клеток. Еще более интересным является способность высокопрофильного лерканидипина проходить через клеточные мембраны, пораженные холестериновыми бляшками, что наблюдается при атеросклерозе. Данный холестериновый слой может влиять на концентрацию препаратов и антигипертензивный эффект дигидропиридиновых БКК. Что касается вазоселективности, то исследования *in vitro* показали, что лерканидипин имеет большую аффинность к гладкомышечным клеткам сосудов, по сравнению с другими видами гладкомышечных клеток. Кроме того, лерканидипин не влияет на частоту сердечных сокращений и не приводит к достоверным изменениям электрокардиограммы.

Таблица 1

Фармакокинетические параметры лерканидипина^{a, b}

Параметры	Здоровые молодые добровольцы (n=12)		Пациенты с артериальной гипертензией (n=12)	
	10 мг	20 мг	10 мг	20 мг
C _{max} (нг/мл)	1,23 (1,88)	3,20 (2,78)	1,75 (1,16)	4,09 (3,14)
t _{max} (ч)	1,3 (0,3)	1,8 (0,8)	2,3 (1,2)	3,3 (1,5)
AUC _{0-t} (нг*ч/мл)	1,87 (2,90)	9,05 (7,70)	4,55 (3,71)	16,36 (12,78)

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация препарата в плазме; t_{max} (ч) – время достижения C_{max}; ^a – средние значения ± СО после приема 1 дозы перорально; ^b – S (+)-энантиомер.

Фармакокинетика

Лерканидипин быстро и почти полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (Таблица 1). Большая его часть метаболизируется в печени при первом прохождении с образованием неактивных метаболитов, поэтому абсолютная биодоступность препарата у пациентов с артериальной гипертензией при приеме препарата после еды составляет 10%. Он имеет высокую степень связи с белками плазмы (>98%). Благодаря высокой липофильности лерканидипин имеет объем распределения 2-2,5 л/кг. Биодоступность лерканидипина повышалась при совместном приеме с жирной пищей (примерно в 3 раза) у здоровых добровольцев (n=12); поэтому рекомендуется принимать лерканидипин до еды. Период полувыведения составляет от 2 до 5 часов.

Поскольку лерканидипин метаболизируется при помощи цитохрома CYP3A4, ингибиторы или индукторы данного фермента могут влиять на концентрацию лерканидипина. Изучалось совместное применение лерканидипина и ингибиторов цитохрома CYP3A4 – циметидина и кетоконазола. В то время как на фоне приема циметидина не было отмечено достоверных различий, было выявлено достоверное увеличение AUC и максимальной концентрации (C_{max}) лерканидипина при совместном использовании с кетоконазолом, мощным ингибитором 3A4 (Таблица 2). По сообщениям, лерканидипин не ингибировал и не индуцировал CYP3A4. Тем не менее, совместное применение с лерканидипином приводит к увеличению AUC циклоспорина на 21%, а симвастина на 56%, что делает необходимым проведение дальнейших исследований по изучению потенциальной способности лерканидипина влиять на другие препараты, метаболизирующиеся при участии CYP3A4. Кроме того, препараты, индуцирующие CYP 3A4 могут обладать способностью уменьшать антигипертензивный эффект, и их следует назначать в больших дозах.

Фармакокинетические свойства лерканидипина оценивались у здоровых добровольцев, пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией, мягкой и умеренной почечной недостаточностью и у пожилых пациентов. Кроме того, исследование препарата у пациентов с заболеваниями печени (n=12) не выявило достоверных различий C_{max} и AUC у пациентов с циррозом печени. Хотя коррекции дозы пре-

парата в данных популяциях не требовалось, было отмечено изменение фармакокинетических параметров у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. В исследовании, включавшем пациентов с хронической почечной недостаточностью и мягкой и умеренной артериальной гипертензией, было выявлено достоверное увеличение C_{max} и AUC у пациентов на гемодиализе. Не было выявлено достоверных изменений у пациентов с клиренсом креатинина от 10 до 59 мл/мин.

Клинические исследования

Терапевтическая эффективность

Антигипертензивный эффект лерканидипина оценивался в нескольких клинических исследованиях у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией, резистентной и тяжелой артериальной гипертензией и у пожилых пациентов (Таблица 3).

В общей сложности 355 пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (ДАД 95-115 мм рт.ст.) были включены в 12-месячное исследование. Пациенты исходно получали лерканидипин в дозе 10 мг/сутки с последующим увеличением дозы каждые 4 недели до 30 мг/сутки у не отвечающих на терапию (ДАД > 90 мм рт.ст. или снижение ДАД < 10 мм рт.ст.). Если требовалось дополнительное снижение АД, к терапии лерканидипином добавлялся ингибитор АПФ или бета-адреноблокатор. АД измерялось в положении лежа. Каждый показатель АД представлял собой среднее арифметическое от 2 измерений, проводившихся с разницей в 3 минуты. Через 4 недели лечения лерканидипин в дозе 10 мг/сутки приводил к достоверному снижению САД и ДАД, в результате чего ДАД нормализовалось у 49% пациентов (Таблица 3). Только в небольшом числе случаев (16%) потребовалось увеличить дозу препарата до 30 мг, а еще меньшему числу пациентов (3,4%) – проводить комбинированную терапию с добавлением других антигипертензивных средств. Из 60 участников, досрочно выбывших из исследования, только 16 сделали это из-за развития нежелательных явлений (например, головная боль, приливы к лицу, сердцебиение и периферические отеки). Результаты исследования подтвердили высокую эффективность и оптимальную переносимость лерканидипина. Однако, следует при-

Таблица 2

Потенциальные лекарственные взаимодействия лерканидипина

Взаимодействующий препарат	Эффект
Кетоконазол	Ингибитор CYP3A4; увеличивает AUC (в 15 раз) и C_{max} (в 8 раз) лерканидипина; избегать сочетания с лерканидипином
Циклоспорин	Повышает концентрацию лерканидипина в плазме (в 3 раза); повышает AUC циклоспорина на 21% при совместном назначении; избегать сочетания с лерканидипином
Пероральный мидозалам	Повышает абсорбцию лерканидипина (примерно 40%); снижается скорость абсорбции мидозалама (t_{max} 1,75-3 ч); концентрация мидозалама не меняется
Метопролол	Биодоступность лерканидипина снижается на 50%; биодоступность метопролола не меняется.
Флуоксетин, варфарин	Достоверные фармакокинетические изменения отсутствуют
Циметидин	Достоверные изменения фармакокинетических параметров отсутствуют (20 мг 1 раз перорально) у здоровых мужчин (n=12) до и после 14 дней приема циметидина 400 мг 2 раза в сутки
Дигоксин	У здоровых добровольцев, получавших лерканидипин 20 мг и дигоксин 0,25 мг, отмечалось повышение C_{max} примерно на 33%; у женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями, получавших лерканидипин в дозе 20 мг/сутки в дополнении к устойчивым концентрациям бета-метилдигоксина (n=10) и дигоксина (n=1), не было выявлено достоверных изменений уровней сердечных гликозидов в плазме
Симвастатин	AUC лерканидипина не изменяется; AUC симвастатина увеличилась на 56%

нять в расчет внешнюю валидность исследования, поскольку в исследование не включались пациенты с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кроме того, в публикации по исследованию не содержится информация по дополнительной терапии у пациентов, не ответивших на первичное лечение.

По сравнению с другими БКК дигидропиридинового ряда, лерканидипин 10-20 мг/сутки показал эквивалентную эффективность по снижению САД и ДАД у пациентов с мягкой и умеренной АГ. В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах 130 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (ДАД лежа ≤ 115 мм рт.ст.) были рандомизированы в параллельные группы для приема лерканидипина 10 мг/сутки или нифедипина замедленного высвобождения 20 мг/сутки 2 раза в сутки на протяжении 4 недель. Уровень АД определялся по результатам двух успешных измерений. Двукратное повышение дозы препарата и добавление к терапии гидрохлортиазида 12,5 мг/сутки (максимально до 25 мг/сутки) разрешалось у пациентов, не ответивших на терапию (ДАД > 90 мм рт.ст.). Наибольшее снижение АД наблюдалось через 4 недели лечения, когда пациенты получали любой из препаратов в виде монотерапии в минимальной дозе. САД и ДАД снижались одинаково через 4 недели терапии в каждой группе (различия динамики уровня АД между группами были незначительными). Повышение дозы в 2 раза и дополнение к терапии гидрохлортиазида было эффективной мерой, снижавшей уровень САД и ДАД у пациентов, не ответивших на лечение, что позволяло большему числу пациентов достичь целевых цифр АД.

В другом многоцентровом, двойном слепом исследовании

в параллельных группах сравнивались эффекты трех БКК дигидропиридинового ряда на АД и ЧСС у 250 пациентов в возрасте 31-74 лет с мягкой и умеренной АГ (ДАД > 95 мм рт.ст. и ≤ 109 мм рт.ст.). Участники были рандомизированы в группы, в которых получали 1 раз в день один из следующих препаратов: лерканидипин 10 мг, фелодипин 10 мг или нифедипин-GITS 30 мг. Через 4 недели терапии у пациентов, не ответивших на терапию (15,7% в группе лерканидипина, 1,3% в группе фелодипина, 13,4% в группе нифедипина), дозы препаратов были в 2 раза увеличены. САД и ДАД достоверно снизились во всех группах через 4 недели терапии с последующим дальнейшим снижением к 8-й неделе — к концу исследования. Число ответивших на терапию (САД < 140 мм рт.ст. и/или ДАД < 90 мм рт.ст. или снижение САД на ≥ 20 мм рт.ст. и/или снижение ДАД на ≥ 10 мм рт.ст., по сравнению с исходным) было одинаковым во всех группах. Меньшее число пациентов досрочно выбыли из исследования вследствие развития нежелательных явлений в группах лерканидипина (0,9%) и нифедипина (3,8%), по сравнению с группой фелодипина (4,5%). В целом, в данном исследовании не было выявлено различий по эффективности между лерканидипином и другими БКК дигидропиридинового ряда; тем не менее, профиль переносимости оказался лучше у лерканидипина, что подтверждается результатами более ранних исследований.

В то время как лерканидипин доказал свою эквивалентную эффективность по сравнению с другими БКК дигидропиридинового ряда, сохранялся вопрос о сопоставлении его эффективности с другими антигипертензивными средствами. Лерканидипин сравнивался с атенололом, каптоприлом и лозартаном у пациентов с артериальной гипертензией.

Таблица 3

Клинические исследования по лерканидипину у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией

Исследование	Пациенты (n)	Средний возраст (лет)	Лечение (мг)	Продолжительность (недель)	Среднее САД/ДАД исходно (мм рт.ст.)	Среднее САД/ДАД в конце (мм рт.ст.)
Barrios (2002) ²⁸	9059	63	Лер	12	160/95	141/83 ^{a, b}
Cafiero (1997) ¹⁹	295	56	Лер 10 ^c	48	162/99	150/90 ^{b, d}
Omboni (1998) ¹⁵	243	51	Плацебо Лер 2,5 Лер 5 Лер 10	4	155/99 154/98 155/99 156/99	150/95 147/89 145/91 ^e 144/90 ^e
Paterna (1997) ²⁹	50	52	Лер 20-40 ^t	12	171/115 164/115	139/86 ^{a, b} 138/86 ^{a, b}
Politicchio (1997) ²⁰	130	57	Лер 10 ^g Ниф-SR 20 2 р/сут ^g	16	163/101 163/101	151/91 ^b 151/91 ^b
Millar-Craig (2003) ³¹	222	71	Лер 10 ^h Лац 2 ^h	16	172/86 171/86	148/81 ^b 149/81 ^b
Romito (2003) ²¹	250	57	Лер 10 ^g Фел 10 ^g Ниф-GITS 30 ^g	8	155/99 155/99 155/99	141/87 ^{a, i} 138/85 ^{a, i} 142/86 ^{a, i}
De Giorgio (1999) ²²	20	57	Лер 20 Амл 10	8	162/101 166/104	141/88 ^{i, j} 142/94 ^{i, k}
Morisco (1997) ²⁵	204	53	Лер 10 ^g Ате 50 ^g	16	157/100 157/100	138/75 ^b 138/74 ^b
Barbagallo (1997) ²⁶	109	58	Лер 10 ^c Кап 25 2 р/сут ^m	12	161/100 159/100	138/80 ^l 140/80 ^l
James (2002) ²⁷	465	55	Лер 10 ^h Лоз 50 ^h	16	166/102 165/103	148/91 ^l

Примечание: Лер = лерканидипин, Амл = амлодипин, ате = атенолол, ДАД = диастолическое АД, фел = фелодипин, GITS – гастроинтестинальная терапевтическая система, лац = лацидипин, лоз = лозартан, ниф-SR = нифедипин замедленного высвобождения, САД – систолическое АД. ^a – среднее АД на конец исследования; ^b – статистически достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с исходным; ^c – у не ответивших на терапию доза лерканидипина титровалась до 20 и 30 мг с 4-недельными интервалами; ^d – среднее АД через 4 недели; ^e – $p < 0,05$ в сравнении с плацебо; ^f – доза титровалась до 40 мг в сутки в течение первых двух месяцев лечения; ^g – доза удваивалась через 4 недели у не ответивших на терапию; ^h – доза удваивалась через 8 недель у не ответивших на терапию; ⁱ – $p < 0,01$ в сравнении с исходным уровнем; ^j – $p < 0,05$ в сравнении с исходным уровнем; ^k – значения p не представлены; ^m – доза титровалась до 37,5-50 мг с 4-недельными интервалами.

Сравнение лерканидипина с атенололом проводилось в рамках двойного слепого, многоцентрового, контролируемого исследования, в которое были включены 217 пациентов, с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (ДАД 95-115 мм рт.ст., подтвержденное двумя измерениями). Пациенты были рандомизированы в две группы, в которых им назначались лерканидипин 10 мг/сутки либо атенолол 50 мг/сутки 1 раз в день на протяжении 4 недель. Доза каждого из препаратов у пациентов, не ответивших на терапию (ДАД > 90 мм рт.ст. или его снижение на < 10 мм рт.ст. от исходного) через 4 недели лечения, удваивалась. Комбинация исследуемых препаратов назначалась тем пациентам, кто не ответил на терапию через 8 недель. Было отмечено достоверное снижение АД и ДАД в обеих группах через 4 недели ($p < 0,01$). Примерно у 65% пациентов в группе лерканидипина и 75% пациентов в группе атенолола через 4 недели АД нормализовалось. Аналогичное увеличе-

ние числа ответивших на лечение отмечалось после двукратного повышения дозы в обеих группах, не ответивших на терапию (около 82% и 86% соответственно). Оба препарата хорошо переносились, хотя число нежелательных явлений было больше в группе лерканидипина (10,2%), по сравнению с группой атенолола (7,2%). Интересно, что частота нежелательных явлений оказалась ниже у пациентов, получавших большие дозы обоих препаратов. Как и ожидалось, частота сердечных сокращений снижалась в группе атенолола ($p < 0,01$). Лерканидипин не влиял на сердечный ритм за время исследования.

Лерканидипин также сравнивался с каптоприлом в рандомизированном, двойном слепом, многоцентровом 12-недельном исследовании, включавшем 109 пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (ДАД 95-115 мм рт.ст., подтвержденное двумя измерениями). Лерканидипин в дозе 10 мг/сутки сравнивался с каптоприлом в дозе 50 мг/сутки, назначавше-

гося в 2 приема. Доза каждого препарата подбиралась в течение 4 недель у не ответивших на лечение с максимальными дозами 30 мг лерканидипина и 100 мг каптоприла. Было отмечено снижение ДАД на 11,8 мм рт.ст. и на 10,5 мм рт.ст. в группах лерканидипина и каптоприла соответственно ($p < 0,01$). САД снизилось на 14,7 мм рт.ст. и на 12,4 мм рт.ст. в группах лерканидипина и каптоприла соответственно ($p < 0,01$). Частота сердечных сокращений оставалась без изменений в обеих группах. Кроме того, не было выявлено различий по частоте нежелательных явлений между группами; оба препарата хорошо переносились.

Аналогичные результаты были получены в ходе рандомизированного, контролируемого 16-недельного исследования, в котором сравнивались лерканидипин 10 мг/сутки и лозартан 50 мг/сутки, на 465 пациентах с мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Дозы каждого из исследуемых препаратов титровались у не ответивших на лечение пациентов через 8 недель. Нормального уровня ДАД (≤ 90 мм рт.ст.) в группе лерканидипина достигли 71% пациентов, а в группе лозартана — 65% ($p = 0,214$). Не было выявлено достоверных различий между пациентами, достигшими нормального уровня АД, при разделении их на подгруппы до 55 и старше 55 лет. Наиболее частыми нежелательными явлениями были головная боль и головокружение, при этом их частота была одинаковой в обеих группах. Периферические отеки возникли у 3% пациентов в группе лерканидипина и у 1% — в группе лозартана.

В ходе многоцентрового открытого проспективного обсервационного исследования оценивались эффективность и переносимость лерканидипина в дозе 10 мг 1 раз в сутки в рутинной клинической практике в течение 3 месяцев его приема 9059 пациентами с эссенциальной артериальной гипертензией 1 и 2 степени (САД сидя 140–179 мм рт.ст. и/или ДАД сидя 90–109 мм рт.ст.). Было отмечено достоверное снижение среднего уровня АД через 3 месяца терапии ($p < 0,001$). Среди всех ответивших (ДАД < 90 мм рт.ст.) половина достигли целевых цифр АД уже через месяц, а за остальной период лечения еще 14%. Наиболее частыми нежелательными явлениями были головная боль (2,9%), периферические отеки (1,2%) и приливы к лицу (1,1%), большинство из которых были наиболее выражены в течение первого месяца лечения. К концу исследования 64% пациентов достигли уровня ДАД менее 90 мм рт.ст., а 32% — целевого уровня САД и ДАД ($< 140/90$ мм рт.ст.). Хотя исследование было открытым и обсервационным, его результаты сопоставимы с рандомизированными контролируемыми исследованиями. Тот факт, что у пациентов с сахарным диабетом целевые уровни АД ниже ($< 130/85$ мм рт.ст.), обусловил меньший процент ответивших на лечение в данной подгруппе (16,4%). Тем не менее, при сопоставлении с результатами других опубликованных исследований, данное исследование еще раз подтвердило сложность достиже-

ния адекватного контроля АД при помощи монотерапии у пациентов с сахарным диабетом.

Лерканидипин в особых группах пациентов

В ходе многочисленных рандомизированных контролируемых исследований изучались безопасность и эффективность лерканидипина в различных популяциях. В рамках 1-годичного многоцентрового, двойного слепого исследования в параллельных группах оценивались эффективность и переносимость амлодипина, лерканидипина и лацидипина у 828 пожилых пациентов (возраст ≥ 60 лет) с артериальной гипертензией. Лацидипин, другой высоколипофильный БКК дигидропиридинового ряда, одобренный для использования за пределами США, показал медленное начало действия и назначался 1 раз в сутки для лечения артериальной гипертензии. Пациенты были рандомизированы в группы приема лерканидипина 10 мг/сутки, амлодипина 5 мг/сутки и лацидипина 2 мг/сутки; если АД сохранялось на уровне 140/90 мм рт.ст. и выше, сначала доза исследуемого препарата удваивалась, а затем к терапии добавлялся эналаприл или атенолол (плюс диуретик, при необходимости). Частота периферических отеков (первичная конечная точка) была выше в группе амлодипина (19%), чем в группе лерканидипина (9,3%) и группе лацидипина (4,3%) ($p < 0,001$). Большинство данных эпизодов произошли в первые 6 месяцев лечения; большее число пациентов выбыло из исследования из-за развития нежелательных явлений в группе амлодипина (8,5%), по сравнению с группой лерканидипина (2,1%) и лацидипина (1,4%). Во всех группах лечения происходило достоверное снижение САД и ДАД, измеряемое в положении сидя и стоя, однако различий по степени его снижения между группами не было. Интересно, что не было зафиксировано различий по величине антигипертензивного эффекта у пациентов с наличием периферических отеков и без отеков ($p = 0,4452$; отеки, $p = 0,1011$; лечение отеков, $p = 0,5452$). В целом, результаты данного исследования показали, что лерканидипин обладает антигипертензивным эффектом, сопоставимым с другими БКК дигидропиридинового ряда; тем не менее, на фоне терапии лерканидипином реже возникали периферические отеки.

Исследование ELLE (Elderly and Lercanidipine) было рандомизированным, многоцентровым, двойным слепым в параллельных группах и включало 324 пациента в возрасте 65 лет и старше. Пациенты получали лерканидипин 5 мг/сутки, лацидипин 2 мг/сутки либо нифедипин-GITS 30 мг/сутки на протяжении 6 месяцев. Пациенты расценивались как достигшие целевых цифр АД, если ДАД снижалось менее 90 мм рт.ст. и как ответившие на терапию, если ДАД снижалось как минимум на 10 мм рт.ст. от исходного уровня. Дозы увеличивались вдвое у пациентов, не ответивших на антигипертензивную терапию в

течение 2-х недель; эта доза затем сохранялась в течение всего периода исследования. Через 2 недели терапии доза препарата была увеличена у 14% пациентов в группе лерканидипина, у 19% — в группе лацидипина и у 11% — в группе нифедипина ($p=n/d$). Число пациентов, ответивших на лечение и с нормализованным АД, было выше в группах лерканидипина и нифедипина, по сравнению с группой лацидипина ($p<0,001$). Снижение САД было сопоставимо во всех трех группах. Тем не менее, снижение ДАД в группе лерканидипина ($-18,3$ мм рт.ст.) было сопоставимо с группой нифедипина ($-17,7$ мм рт.ст.), но больше, чем в группе лацидипина ($-16,6$ мм рт.ст.; $p<0,01$). Частота нежелательных явлений в группе лерканидипина была 19,4%, в группе лацидипина — 27,1% и в группе нифедипина — 28,4% (значения p не приводятся). Так, отеки реже возникали в группе лерканидипина (2,8%) по сравнению с группой лацидипина (7,5%) и группой нифедипина (10,1%) (значения p не приводятся). Данное исследование показало, что антигипертензивный эффект лерканидипина сопоставим с нифедипином, но превосходит лацидипин. Низкая частота развития нежелательных явлений на фоне приема лерканидипина в данных исследованиях на пожилых пациентах позволяет полагать, что они возникают с той же частотой, что и у более молодых пациентов с артериальной гипертензией.

Agrawal et al. сравнивали эффективность и безопасность лерканидипина и гидрохлортизида, добавляемых к лечению эналаприлом у пациентов с сахарным диабетом и неконтролируемой артериальной гипертензией. В данное многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное исследование в параллельных группах было включено 174 пациента (возраст 18–80 лет) с хорошо контролируемым сахарным диабетом 1 или 2 типа и мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Пациентам, включенным в исследование, антигипертензивная терапия либо никогда не прежде не проводилась, либо не давала желаемого результата. Уровни САД и ДАД определялись как среднее арифметическое трех последовательных измерений при помощи ртутного сфигмоманометра после 10 минут нахождения в положении сидя в покое. Измерения АД проводились на обеих руках; для последующих измерений использовалась рука с наибольшим АД. Пациенты исходно получали эналаприл в дозе 20 мг/сутки на протяжении 4 недель. Пациенты, не ответившие на монотерапию эналаприлом, получали комбинированную терапию лерканидипином 10 мг/сутки и гидрохлортиазидом 12,5 мг/сутки. Ответ на лечение определялся как снижение ДАД не менее чем на 10 мм рт.ст. от исходного уровня и/или ДАД менее 90 мм рт.ст. На лерканидипине АД снижалось в среднем на 9,3 мм рт.ст., в сравнении с 7,4 мм рт.ст. на гидрохлортиазиде. Через 20 недель комбинированной терапии 69,6% пациентов

на лерканидипине и 53,6% на гидрохлортиазиде ответили на лечение (различия между группами были не достоверными: $p>0,05$), таким образом, продемонстрировав не меньшую эффективность лерканидипина, в сравнении с гидрохлортиазидом. В группе лерканидипина было зафиксировано 4 нежелательных явления (сердцебиение, тахикардия, повышенная нервозность и приливы к лицу), в группе гидрохлортизида — 3 (аритмии, сердцебиение, психическое расстройство); все они были слабой или умеренной интенсивности. Хотя в данном исследовании лерканидипин использовался в комбинированной терапии, доза эналаприла не была максимальной и не ответившие на комбинированную терапию не получали максимальных доз дополнительных препаратов. Если бы включались пациенты с более тяжелой артериальной гипертензией, то это могло бы позволить использовать максимальные дозы эналаприла и подбирать дозу дополнительной терапии, что больше бы отражало реальную клиническую практику при лечении больных артериальной гипертензией. Комбинация ингибитора АПФ и лерканидипина оказалась не менее эффективной, чем хорошо изученной комбинации ингибитора АПФ и гидрохлортизида.

В исследовании ZAFRA (Zandip en Funcion Renal Alterada) оценивалась безопасность лерканидипина у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Вторичной задачей исследования была оценка нефропротективного эффекта данного БКК дигидропиридинового ряда у пациентов с хронической почечной недостаточностью, которые прежде получали лечение ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов к ангиотензину II (БРА). В данное открытое многоцентровое исследование было включено 203 пациента с уровнем креатинина выше 1,4 мг/дл у мужчин и выше 1,2 мг/дл у женщин, либо клиренсом креатинина менее 80 мл/мин. Для включения в исследование пациенты должны были до его начала получать терапию ингибитором АПФ (иАПФ) или БРА (по критериям ВОЗ-ISH $\geq 130/85$ мм рт.ст. для пациентов с заболеваниями почек). АД определялось как среднее арифметическое 2 измерений при помощи ртутного сфигмоманометра с 3-минутными интервалами в положении сидя. Нефропротективный эффект лерканидипина оценивался посредством определения уровня креатинина плазмы, клиренса креатинина и степени протеинурии на каждом визите. Уровень креатинина плазмы измерялся при помощи стандартных лабораторных наборов, в то время как клиренс креатинина рассчитывался после сбора суточной мочи, которая применялась также для определения величины протеинурии.

Лерканидипин в дозе 10 мг/сутки назначался всем пациентам, которые затем приглашались на визиты через 1, 3 и 6 месяцев. Если через месяц АД не становилось нормальным, к терапии добавлялся альфа-или бета-адреноблокатор. Данная подгруппа пациен-

тов затем приглашалась на визит еще через 30 дней. Если АД, по-прежнему, не было нормальным, пациенты могли быть исключены из исследования по решению исследователя. САД и ДАД достоверно снижались на терапии лерканидипином через 1, 3 и 6 месяцев лечения, по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$). Через 6 месяцев 42,3% пациентов достигли нормальных значений АД, а 41,5% пациентов потребовалось добавление третьего антигипертензивного препарата ($p < 0,001$). Протеинурия снизилась с $3,5 \pm 3,2$ г/сутки исходно до $2,8 \pm 2,8$ г/сутки в конце периода лечения ($p = 0,0155$). Клиренс креатинина увеличился с $41,8 \pm 16$ мл/мин исходно до $45,8 \pm 18$ мл/мин к концу периода лечения ($p = 0,019$).

Не было отмечено возникновения периферических отеков. В обсуждении авторы отмечают, что сопутствующая терапия иАПФ или БРА могли оказать влияние на данный результат, поскольку вазодилатационные отеки на фоне приема БКК дигидропиридинового ряда хорошо регрессируют на препаратах, расширяющих посткапиллярные сосуды (например, иАПФ и БРА). На основании данных результатов, можно констатировать, что лерканидипин эффективно снижал АД и хорошо переносился пациентами с почечной недостаточностью. Несмотря на статистическую достоверность результатов, лерканидипин оказывал минимальное влияние на степень протеинурии и клиренс креатинина при использовании в комбинации с иАПФ или БРА.

Нежелательные явления

Наиболее частые нежелательные явления на фоне приема лерканидипина аналогичны тем, что возникают при назначении других БКК дигидропиридинового ряда. К ним относят отеки, головную боль, астению, головокружение, сердцебиение, приливы к лицу и тахикардию. Нежелательные явления, связанные с периферической вазодилатацией, такие как отеки голеней и стоп, встречаются реже на фоне приема лерканидипина, по сравнению с амлодипином и нифедипином замедленного высвобождения. Частота отеков в плацебо-контролируемых исследованиях колебалась от 2% до 11% на амлодипине, 17% на фелодипине, 0,6% на лерканидипине и 3,3% на плацебо. Следует помнить о том, что многие из этих исследований были открытыми.

В недавно проведенном исследовании, в котором лерканидипин с гидрохлортиазидом использовались в качестве дополнения к эналаприлу, лерканидипин хорошо переносился, а частота нежелательных явлений была сопоставима с таковой на гидрохлортиазиде. Кроме того, в альтернирующем исследовании с лерканидипином пациенты, у которых возникали нежелательные явления на фоне приема других БКК дигидропиридинового ряда, таких как амлодипин, фелодипин, нифедипин-GITS и нитрендипин, пере-

водились на терапию лерканидипином в течение 4 недель, а потом возвращались на прежнюю терапию в течение 4 недель. На фоне лечения лерканидипином частота нежелательных явлений, включая отеки, приливы к лицу, головную боль, крапивницу и головокружение, достоверно снижалась на 46, 51, 53 и 26% соответственно ($p < 0,001$). Интересно, что частота данных нежелательных явлений вернулась к исходному или почти к исходному уровню при переводе пациентов на начальную терапию.

В обсервационном исследовании, включавшем более 9000 пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией, общая частота нежелательных явлений на лерканидипине была сравнительно низкой — 6,5%. Наиболее частыми нежелательными явлениями в данном исследовании были головная боль (2,9%), периферические отеки (1,2%), приливы к лицу (1,1%) и головокружение (0,6%). Аналогичные результаты были получены в подгруппе, включавшей 1267 пациентов, у которых возникли нежелательные явления на прием других препаратов, включая ингибиторы АПФ, диуретики, бета-адреноблокаторы и другие до назначения лерканидипина.

Дозы и назначение

Наиболее часто в клинических исследованиях лерканидипин назначался в дозах 10–30 мг/сутки, что было безопасно и эффективно у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией: повышение дозы выше 20 мг/сутки дополнительного преимущества не дает. В странах, где лерканидипин имеется на рынке, рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг 1 раз в сутки как минимум за 15 минут до еды; доза может быть увеличена до 20 мг 1 раз в сутки у пациентов, у которых не наступает желаемого эффекта через 2 недели с момента начала терапии. Противопоказания к применению лерканидипина включают гиперчувствительность к лерканидипину; беременность и лактацию, применение препарата женщинами детородного возраста без эффективной контрацепции, нелеченная застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия; обструкция выносящего отдела левого желудочка; перенесенный инфаркт миокарда в течение последнего месяца; тяжелая почечная и печеночная недостаточность; совместное назначение препарата с мощными ингибиторами цитохрома CYP3A4 — циклоспорином и грейпфрутовым соком.

Место в терапии

В отсутствии новых показаний и пересмотренных клинических рекомендаций за последние 3 года не было отмечено достоверного роста назначений блокаторов кальциевых каналов. Лерканидипин оказался столь же эффективным, что и другие БКК дигидропиридинового ряда, а также целый ряд других антигипертензивных средств. Его преимуществом является меньшее

число нежелательных явлений (в частности, отеков), по сравнению с другими представителями дигидропиридинового ряда. Хотя выбор лерканидипина для лечения артериальной гипертензии является рациональным, необходимо также помнить о назначении препаратов других классов, включая бета-адреноблокаторы и иАПФ.

Заключение

Принимая во внимание экономические затраты на лечение артериальной гипертензии и ее осложнений, связанных с неконтролируемым АД, очевидно, что ведется поиск адекватных подходов для лечения АГ. Комбинированная терапия назначается в тех случаях, когда сложно достичь целевых цифр АД при помощи монотерапии. Ограничивающими факторами длительной терапии также могут быть: плохая переносимость, наличие противопоказаний, ограничения в применении и стоимость. Дигидропиридиновые БКК часто используются в комбинированной терапии АГ, но их применение ограничено нежелательными явлениями,

включающими отеки голеней и стоп, головные боли и головокружение. Лерканидипин, новый блокатор кальциевых каналов (БКК), имеет постепенное начало и большую продолжительность действия и может нивелировать некоторые перечисленные ограничения. На основе тщательного анализа литературных данных сделан вывод, что лерканидипин демонстрирует антигипертензивную эффективность, сопоставимую с БКК дигидропиридинового ряда и другими антигипертензивными средствами. Тем не менее, лерканидипин отличается от других представителей дигидропиридинового ряда меньшей частотой нежелательных явлений, преимущественно за счет своей высокой липофильности, коэффициента распределения в мембране и постепенного начала действия.

Необходимо принимать во внимание тот факт, что большинство исследований по лерканидипину были открытыми, и оценка результатов должна проводиться с учетом этого обстоятельства; тем не менее, информация, представленная в данной статье, заслуживает интереса.

Abstract

Aim: To search the literature assessing lercanidipine effectiveness, tolerability, and benefits in arterial hypertension (AH) treatment.

Data sources: The literature search was performed using MEDLINE (1966 – September 2006), EMBASE Drugs and Pharmacology (1980 – September 2006), and Current Contents/Clinical medicine (Week 24, 2005 – Week 30, 2006). Medication instructions were also studied for lercanidipine, nifedipine, and amlodipine, to compare adverse event information.

Study and data selection: The English-language papers presenting clinical trials, abstracts, and literature reviews were included.

Data synthesis: Lercanidipine is a new dihydropyridine calcium antagonist (CA), used for AH treatment. Although the medication is not available in USA, it is widely used in other countries. In two randomised controlled studies, including 400 patients with mild to moderate AH, lercanidipine effectiveness was similar to that in two other dihydropyridine CA – felodipine and slow-release nifedipine, as demonstrated by a significant decrease in systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP) levels after four weeks. In a longer study (12 months), lercanidipine (10 mg/d) normalised BP in 49% of the patients as soon as after 4 weeks of the therapy. A post-marketing study, including 9500 patients, confirmed the previous results: in 64%, DBP level reached 90 mm Hg or lower, and in 32%, BP was controlled (<140/90 mm Hg). In elderly patients, lercanidipine, similar to lacidipine and nifedipine, demonstrated a decrease in DBP comparable to that for nifedipine (-18,3 and -17,7 mm Hg, respectively). In contrast to the other dihydropyridine CA, lercanidipine is characterized by lower rates of adverse effects (lower leg edema, in particular). One study showed that fewer participants stopped their treatment due to adverse effects in the lercanidipine (0,9%) and nifedipine (3,8%) groups than in the felodipine group (4,5%). Lercanidipine also demonstrated antihypertensive activity similar to that in other antihypertensive medications, such as atenolol, captopril, and losartan.

Conclusions: Lercanidipine could be used as a first-choice medication for AH treatment, since the available literature data confirm its comparative effectiveness and better tolerability, comparing to other antihypertensive agents. Further randomised double-blind clinical trials should be performed to clarify the place of lercanidipine among other medications for AH treatment.

Key words: Calcium antagonist, dihydropyridine, arterial hypertension, lercanidipine.

Поступила 03/08 – 2009