

Патогенетическая терапия артериальной гипертензии: место антагонистов кальция

Таратухин Е. О., Теплова Н. Н.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова.
Москва, Россия

В статье приводятся данные о принципиальных аспектах патогенеза артериальной гипертензии и описываются подходы к терапевтическому воздействию на них. Обсуждается роль повышения периферического сопротивления сосудов и гипervолемии как факторов, на которые можно воздействовать блокаторами кальциевых каналов. Приводятся новые данные об этом классе препаратов, в частности, о третьем их поколении.

Ключевые слова: вазоспазм, гипervолемия, гипернатриемия, сердечный выброс.

Поступила 26/02–2013

Принята к публикации 26/02–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (2): 85-88

Pathogenetic treatment of arterial hypertension: the place of calcium antagonists

Taratukhin E. O., Teplova N. N.

N. I. Pirogov National Medical Research University, Moscow

The paper describes the key aspects of arterial hypertension pathogenesis and the relevant therapeutic strategies. The authors discuss the role of increased peripheral vascular resistance and hypervolemia as factors which can be targeted by calcium channel blockers. The new evidence on this medication class, including the third-generation calcium antagonists, is presented.

Key words: vasospasm, hypervolemia, hypernatremia, cardiac output.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (2): 85-88

Повышенное артериальное давление (АД) можно рассматривать как заболевание или как синдром. Безусловно, оба варианта не взаимоисключаемы, но должны дополнять друг друга. Для вторичной артериальной гипертензии (АГ) главный подход — этиотропный, однако пока будут проводиться диагностические и лечебные мероприятия, устраняющие причину заболевания, АД должно быть нормализовано. Для эссенциальной АГ представление о воздействии на причину довольно размыто: рекомендуемая модификация факторов риска (ФР) позволяет лишь надеяться, что давление будет возвращено к норме. Поэтому и в случае вторичной АГ, и при эссенциальной АГ — гипертонической болезни (ГБ) наряду с поиском и устранением подлежащей причины необходимо назначать препараты, непосредственно воздействующие на патогенез повышенного АД. Текущий, каждодневный, рутинный подход к АГ — синдромный, и уже в рамках синдрома следует выбирать тактику назначения тех или иных антигипертензивных препаратов (АГП) [1].

К гемодинамическим подтипам АГ относят диастолическую (ДАГ) и систолическую (САГ). Хотя обычно вовлечены оба варианта, преобладает из них один. Крайними случаями можно считать изолированную ДАГ (ИДАГ), в виде которой наиболее часто дебютирует эссенциальная АГ, и изолированную САГ (ИСАГ), характерную для старческого возраста и иногда отмечаемую у молодых лиц 17–25 лет. ДАГ характерна для

среднего возраста, особенно для мужчин и, как считают, связана с увеличением массы тела (МТ) с годами [2]. Ее ключевой механизм — повышение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), которое создается чрезмерной стимуляцией гладкомышечных клеток (ГМК) стенки резистивных артерий, а также отчасти является адаптацией артериол к гипervолемии и гипернатриемии, обусловленными дисфункцией почек. САГ пожилых людей объясняется повышением жесткости стенки аорты, что приводит к недостаточной амортизации ею систолического выброса, и давление распространяется слишком быстро на артерии периферии. Такой вариант повышенного АД — логическое продолжение ДАГ в среднем возрасте, он особенно характерен для женщин, гораздо чаще встречается среди городского населения, и обычно сочетается с диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). Морфологическая основа такого варианта гемодинамики — преобладание коллагена в стенке эластических артерий. В отличие от старшего возраста, среди молодых людей ИСАГ, в основном, связана с гиперсимпатикотонией, ускорением систолы и амплификацией пульсовой волны (ПВ). Гораздо чаще она встречается у мужчин [3].

К собственно механизмам повышения АД относят измененную вегетативную иннервацию, нарушение работы почек, периферических артерий и гуморального регулирования, а именно, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

E-mail: cardio03@list.ru

[Таратухин Е. О. — кардиолог, к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Теплова Н. Н. — нефролог, к. м. н., доцент кафедры].

Эфферентная часть вегетативной нервной системы (ВНС) включает в себя блуждающий нерв и симпатические ганглии. Блуждающий нерв, главным образом, влияет на работу сердца, имея отрицательные хроно-, ино-, батмотропные действия. Симпатическая нервная система (СНС) способна активировать работу сердца и резистивных сосудов. Ее эффекторы, адреналин и норадреналин, циркулируют в крови и выделяются эфферентными нейронами. В почках адреналин стимулирует выработку ренина, в сердце — способствует гипертрофии и ремоделированию, в богатых ГМК артериях — вызывает стойкий вазоспазм. Афферентное звено ВНС состоит из рецепторов сердца и почек, а также баро- и хеморецепторов синокаротидного узла, дисфункция которых встречается редко, в основном, в пожилом возрасте, приводя к ортостатической гипотонии, гипертонии в положении лежа и к постприанальной гипотонии. Гораздо чаще неправильная автономная регуляция АД объясняется гиперсимпатикотонией, вызванной вторичными причинами, либо ФР эссенциальной АГ, к которым относятся гиподинамия, стрессы, абдоминальное ожирение (АО) и синдром ночного апноэ (СНА) [4]. Как известно, катехоламины увеличивают поступление ионов кальция в мышечную клетку, препятствуя его обратному току, что ведет к гипертонусу и сохранению контрактильного состояния мышцы.

Большую роль в сохранении повышенного АД играют почки. Именно они, будучи ключевым звеном регулирования водно-электролитного баланса, легко входят в порочные круги, уже не регулируя работу, но ухудшая состояние сердечно-сосудистой системы. В норме повышение объема циркулирующей крови (ОЦК) немедленно ведет к росту экскреции воды почками. Повышенный уровень натрия, изначально связанный с чрезмерным его потреблением, препятствует такому эффекту, и возвращение к нормоволемии растягивается на несколько часов. Гипернатриемия, к тому же, способствует эффектам симпатической системы, усугубляя ее действие на ГМК и миокард. Сами по себе гиперволемия и повышенная активность катехоламинов ведут к ускорению сокращения миокарда, что способствует увеличению САД. В результате, развивается тяжелая систоло-диастолическая АГ.

В процесс вовлекается дисфункция эндотелия (ЭД), а позднее происходит и ремоделирование стенок резистивных артерий. Эндотелий опосредует влияние циркулирующих в крови биологически активных веществ, выделяет факторы релаксации сосуда, предохраняет от внутрисосудистого свертывания крови. ЭД вызывается множеством причин. Собственно, при АГ, главным образом, происходит подавление синтеза оксида азота (NO) (II) супероксид-анионом, который в избытке вырабатывается ксантин-оксидазой в условиях гиперурикемии, гиперсимпатикотонии и других патологических факторов [5]. С течением времени нарушенная работа эндотелия и ГМК ведет к ремоделированию сосудов. Мелкие артерии ремоделируются эутропически (сужается просвет при неизменной толщине стенки), а более крупные — гипертрофически (утолщается стенка при неизменной ширине просвета). В обоих случаях ОПСС растет.

Завершающим звеном в цепи патофизиологических изменений при АГ становится не уменьшающаяся активность РААС. Не в рамках данной статьи подробно останавливаться на ее работе; следует лишь отметить,

что ее эффекты усугубляют и повышение АД, и гиперволемия, и гипернатриемию, и ремоделирование сердца и сосудов [6].

Таким образом, главными причинами повышенного САД и ДАД являются гипертонус гладкой мускулатуры, гиперволемия, повышенная возбудимость и сократимость миокарда. Эти факторы — непосредственные эффекторные механизмы АГ, которые в дальнейшем оказывают свое неблагоприятное влияние как РААС, так и гиперактивность СНС. И если рассматривать проблему в целом, то и эссенциальная, и вторичная (эндокринная и т.д.) АГ, имея множество этиологических факторов, сходятся все вместе в своем патогенезе. Даже если этиотропное лечение возможно, гарантии нормализации АД нет, поскольку порочные круги могут быть замкнуты на более низком уровне. Поэтому важнейшим компонентом антигипертензивной терапии (АГТ) должно быть влияние собственно на механизмы высокого давления [7].

В обозначенном контексте главное место среди АГП занимают антагонисты кальция (АК). В руководстве по кардиологии Braunwald E отмечено, что этот класс препаратов наиболее популярен в лечении АГ, а представление о высокой частоте их побочных эффектов (ПЭ) было опровергнуто крупным, многоцентровым исследованием ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), показавшим, что она не превышает таковую для ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и диуретиков [1].

Все АК действуют на вольтаж-активируемые кальциевые каналы L-типа (среди других каналов — T-, N-, R-типы, характерные для нейронов), прикрепляясь к различным их рецепторным участкам. Этим обусловлена разница клинического эффекта препаратов. Фенилалкиламины (верапамил, анипамил, фалипамил и др.) обладают более выраженным отрицательным хронотропным эффектом, тогда как дигидропиридины (нифедипин, лерканидипин, амлодипин), в основном, имеют антигипертензивное действие; бензотиазепины (дилтиазем, клентиазем) занимают промежуточное положение.

Базальный тонус ГМК поддерживается постоянным медленным поступлением кальция сквозь каналы. АК прикрепляются к рецепторам с внутренней стороны клеточной мембраны, особенно эффективно взаимодействуя с клеткой в состоянии деполяризации. Их действие подобно действию местных анестетиков на натриевые каналы. Прикрепленная молекула препарата снижает частоту открытия канала в ответ на деполяризацию. В результате, снижается поток кальция через мембрану, и ГМК расслабляется. А уменьшение постоянного медленного тока ионов ведет и к понижению базального ее тонуса: сосуд расширяется, ОПСС снижается. Этот эффект универсален, он не зависит от этиологии АГ, т.к. антигипертензивное действие обусловлено прямым расширением просвета резистивных артерий. Возможно лишь изменение величин эффективной дозы препарата.

Поскольку сердечная мышечная ткань имеет промежуточные свойства между гладкой и поперечно-полосатой, важной характеристикой АК является их избирательность к сосудам. Само действие на миокард сопровождается отрицательным инотропным эффектом и в некоторых случаях (при исходном снижении сократимости) может вести к падению сердечного выброса (СВ). Такой эффект более выражен у верапамила, тогда как

у гидропиридинов он почти не отмечается. Отрицательное инотропное действие может быть полезным при ИСАГ, когда необходимо снизить скорость образования ПВ. Дигидропиридины тоже действуют на САГ, но по-другому. Улучшая за счет расширения артерий кровообращение в тканях, в т.ч. в почках, они способствуют нормализации ОЦК. Вслед за выведением жидкости падает АД.

Некоторое увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в ответ на вазодилатацию дигидропиридинами является физиологически обусловленным. Его, по сути, нельзя даже считать ПЭ. Тем не менее, ввиду возможных последствий роста ЧСС (развития экстрасистолии или приступа стенокардии), о нем нельзя забывать. Такой эффект выражен у нифедипина, а у АК второго (амлодипин) и тем более третьего (лерканидипин) поколений он почти отсутствует [8].

Таким образом, для терапии АГ дигидропиридиновые АК представляются одними из наиболее адекватных средств. Прямое вазодилатирующее действие и опосредованное — по нормализации волемии, делает их препаратами выбора и при ИДАГ, и при ИСАГ; тем более, при смешанной. Использование препаратов последнего поколения, в отличие от пролонгированного нифедипина, не приведет к повышению ЧСС и связанным с ним проблемам, а благоприятная фармакокинетика будет способствовать приверженности пациента лечению, т.к. их прием возможен один раз в сут. У совсем новых препаратов этого класса имеется также ряд дополнительных свойств, например, аденоблолирующее действие [9].

К дигидропиридиновым АК относится лерканидипин (Занидип®-Рекордати, Италия) — липофильный

препарат третьего поколения. Показана его значительно более высокая селективность к сосудам, нежели к миокарду, в сравнении с амлодипином, фелодипином или лацидипином [10]. Его действие развивается постепенно, заканчивается медленно. Период полувыведения из плазмы 8–10 ч, но он не обуславливает длительность действия, поскольку молекулы препарата депонируются в клеточных мембранах. Лерканидипин расширяет приносящую и выносящую артерии почечного клубочка, улучшая фильтрацию; показано, что он уменьшает гипертрофию миокарда ЛЖ (ГЛЖ). Обнаружено α-симпатолитическое действие препарата. Это способствует антигипертензивному эффекту. Препарат применяется по 10–20 мг/сут. per os.

В исследовании показано, что применение лерканидипина, в т.ч. в сочетании с эналаприлом, улучшает приверженность пациентов лечению. В исследовании АД пациентов в среднем снижалось на >20 мм рт.ст. — САД и на 10 мм рт.ст. — ДАД [11]. Российскими авторами также приводятся данные о том, что применение Занидип®-Рекордати обладает кроме антигипертензивного нефропротективным действием, препятствует ГЛЖ, улучшает эластичность крупных артерий. Активация СНС (рост ЧСС) при приеме данного препарата минимальна и клинически незначима. Он безопасен для пожилых пациентов [12].

Как было указано выше, важный аспект патогенетического лечения АГ — снижение ОЦК за счет экскреции жидкости. Такой механизм, наряду с антигипертензивным действием, может приводить к нарушению гомеостаза воды во внутри- и внеклеточном пространствах. Было проведено прицельное изучение распределения жидкости

Занидип®-РЕКОРДАТИ

лерканидипин

Новый антагонист кальция III поколения



- Самая высокая степень безопасности^{1,2}
- Эффективный контроль АД 24 часа^{3,4}
- Рекомендован пациентам с сопутствующими заболеваниями⁵

**Безупречная эффективность
Доказанная безопасность**

1. Zonidip Approved Product Information May 2003
2. Leonetti G. High Blood Press. 1999;8:92-101
3. Meredith PA. Exp Opin Invest Drugs 1999;8(7):1043-1062

4. De Giorgio LA, et al. Curr Ther Res 1999;60(10):511-520
5. McClellan KJ. & Jarvis B. Drugs 2000 Nov;60(5):1123-1140
6. AMS 2011 [среди препаратов Recordati]

при приеме АК Занидипа®-Рекордати и амлодипина пациентами с АГ. Было показано, что при приеме амлодипина у 17,5% пациентов развились отеки, тогда как ни у кого из принимавших Занидип®-Рекордати отеков не было. Соответственно, у пациентов с отеками произошло значительное увеличение общего, внеклеточного и внутриклеточного объемов воды. Это впоследствии может иметь неблагоприятное влияние на течение сердечно-сосудистых заболеваний в целом и является поводом для отмены амлодипина [13].

Интересные лабораторные данные приводят японские исследователи. В их эксперименте с целью изучения нейротективных свойств различных препаратов установлено, что липофильный лерканидипин, растворяясь в клеточной мембране, предохраняет пирамидные нейроны от гибели при развитии ишемии, в отличие от других АК 2–3 поколений и антагонистов рецепторов ангиотензина. Этот эффект препарата обнадеживает, хотя его еще предстоит изучить [14].

Новейшие данные о Занидипе®-Рекордати приводятся [15]. В лабораторном исследовании этого препарата обнаружено его противовоспалительное влияние на атеросклеротическую бляшку. В сочетании с лабедипинилом-А Занидип®-Рекордати снижает активность матриксных металлопротеаз –2, –9, индуцированной NO-синтазы, уменьшает синтез фактора некроза опухоли-альфа и выработку свободных радикалов. Такие эффекты, как подчеркивают авторы, ставят новое

поколение дигидропиридинов, особенно Занидипа®-Рекордати, в особое положение — эти препараты могут приносить множественную пользу, не только нормализуя АД, но и препятствуя осложнениям атеросклероза [15].

В патогенетическом лечении АГ, когда нет возможности или не удается пока воздействовать на причину повышенного АД, единственным путем остается патогенетическая терапия. Можно признать, что именно такая ситуация и возникает в большинстве случаев, будь то эссенциальная АГ или вторичная АГ с пока не выясненной этиологией. Частота осложнений АГ прямо пропорциональна ее длительности. Среди механизмов, на которые можно воздействовать, основные — системная вазоконстрикция и гиперволемиа. Они составляют порочный круг, «разомкнуть» который могут только АК. В этом классе главную роль играют новые дигидропиридины, фармакокинетический профиль которых позволяет избежать скачков АД и обеспечивает длительное и стойкое его снижение. В этом классе, как показано новыми исследованиями, особое место занимает лерканидипин (Занидип®-Рекордати), липофильный АК L-типа, не только снижающий АД, но обладающий нейротективным и антиатеросклеротическим эффектами. Занидип®-Рекордати доступен для приема per os в дозировке 10 и 20 мг. Основным показанием для его применения является эссенциальная АГ, однако есть все основания предполагать существенное расширение показаний к его назначению.

Литература

- Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al. Braunwald's Heart Disease (8th ed.). Elsevier, 2008. 2274 p.
- Franklin SS, Pio JR, Wong ND, et al. Predictors of new-onset diastolic and systolic hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 111: 1121–7.
- McEniery CM, Yasmin, Wallace S, et al. Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults. *Hypertension* 2005; 46: 221–6.
- Gordeev IG, Shaydyuk OYu, Taratukhin EO. Sleep apnea syndrome and cardiovascular pathology: modern insight. *Russian Journal of Cardiology* 2012; 6: 5–12. Russian (Гордеев И.Г., Шайдюк О.Ю., Таратухин Е.О. Синдром апноэ во сне и кардиологическая патология: современный взгляд. *Российский кардиологический журнал* 2012; 6: 5–12).
- Feig DI, Kang DH, Nakagawa T, et al. Uric acid and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2006; 8: 111–6.
- Duprez DA. Role of renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodelling and inflammation. *J Hypertens* 2006; 24: 983–92.
- Lüpkert RV, Steffen LM, Jacobs DR Jr, et al. Trends in blood pressure and hypertension detection, treatment and control 1980–2009: the Minnesota Heart Survey. *Circulation* 2012; 126 (15): 1852–7.
- Rump LC. Efficacy and tolerability of the fixed lercanidipine-enalapril combination in the treatment of patients with essential hypertension. *Arzneimittelforschung* 2010; 60: 124–30.
- Lobanova EG, Chekalina ND. Contemporary aspects for the calcium channel blockers pharmacology. Web-publication. Russian (Лобанова Е.Г., Чекалина Н.Д. Современные аспекты фармакологии блокаторов кальциевых каналов. Электронная публикация URL: www.rlsnet.ru/articles_435.htm — обр. 20.01.2013).
- Borghi C. Lercanidipine in hypertension. *Vasc Health & Risk Manag* 2005; 1: 173–82.
- Borghi C, Santi F. Fixed combination of lercanidipine and enalapril in the management of hypertension: focus on patient preference and adherence. *Pt Prefer Adh* 2012; 6: 449–55.
- Minushkina LO, Iosava IK. Lercanidipine in arterial hypertension. *Kardiologia* 2012; 52: 70–4. Russian (Минушкина ЛО, Иосава ИК. Лерканидипин в лечении артериальной гипертензии. *Кардиология* 2012; 52: 70–4).
- Sansanayudh N, Wongwiwatthanakut S, Veerayuthvilai S. Comparison of changes of body water measured by using bioelectrical impedance analysis between lercanidipine and amlodipine therapy in hypertensive outpatients. *J Med Assoc Thai* 2010; 6: 84–92.
- Sakurai-Yamashita Y, Harada N, Niwa M. Lercanidipine rescues hippocampus pyramidal neurons from mild ischemia-induced delayed neuronal death in SHRSP. *Cell Mol Neurobiol* 2011; 31: 561–7.
- Yeh JL, Hsu JH, Liang JC, et al. Lercanidipine and labedipinedilol-A attenuate lipopolysaccharide/interferon-gamma-induced inflammation in rat vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2013; 226 (2): 364–72.
- Shetty PK, Suthar NA, Menon J, et al. Transdermal delivery of lercanidipine hydrochloride. *Curr Drug Deliv* 2013; Jan 3.