

ТРУДНОСТИ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ: МЕСТО АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ

Таратухин Е. О., Теплова Н. В.

Статья посвящена роли блокаторов кальциевых каналов в лечении артериальной гипертензии с наличием сопутствующей патологии. Уделяется внимание свежим данным исследований, в которых демонстрируется эффект этих препаратов на функцию почек, бронхов, на системное воспаление. Отмечается, что подобные данные, выходящие за рамки «инструкции по применению» препаратов, необходимы врачу, чтобы выбрать оптимальную терапию для своего пациента.

Российский кардиологический журнал 2013; 2 (100): 65-68

Ключевые слова: блокаторы каналов кальция, воспаление, ХОБЛ, нефропатия, лерканидипин.

Кафедра госпитальной терапии № 1 л/ф ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Таратухин Е. О.* – к. м. н., кардиолог, ассистент кафедры, Теплова Н. В. – д. м. н., кардиолог, доцент кафедры.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): cardio03@list.ru

Рукопись получена 13.02.2013

Принята к публикации 13.03.2013

По данным официального сайта Всемирной организации здравоохранения, повышенное кровяное давление является причиной 7,5 миллионов смертей ежегодно, что составляет 12,8% всей смертности в мире. Артериальная гипертония ответственна за 57 миллионов человеко-лет потери трудоспособности. Распространённость этого заболевания только растёт.

Контроль артериального давления – до сих пор одна из важнейших и далёких от окончательного решения проблем не только медицины, но и общества. В недавно опубликованной статье швейцарских исследователей (Armario et al.) указывается, что в большинстве европейских стран артериальное давление контролируется плохо. Особенно низок уровень контроля у пациентов группы высокого риска осложнений, среди которых страдающие сахарным диабетом, болезнями почек, ишемической болезнью сердца. Авторы отмечают, что это обусловлено рядом причин. Во-первых, причины, непосредственно связанные с пациентами: их социально-экономическим положением и образом жизни, а также с сопутствующими заболеваниями и тяжестью самой гипертонии. Но и гипотензивная терапия как таковая часто оказывается камнем преткновения: к примеру, когда неудобен приём препаратов или их эффект развивается слишком долго. Известно, что только 30% больных достаточно монотерапии. Остальным нужно назначать одновременно два-четыре препарата, среди которых диуретики, влияющие на систему ангиотензина, средства и блокаторы кальциевых каналов [1]. В другой работе, в журнале “Herz” (Hoer), указывается, что хотя успешное лечение артериальной гипертонии основано на сочетании немедикаментозного и лекарственного подходов, реально добиться успеха можно лишь путём подбора наиболее подходящих больному препаратов. Доказательный уровень “А” в характеристике эффективности и безопасности достигнут только для пяти групп препаратов: тиазидов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фер-

мента, блокаторов рецепторов ангиотензина, бета-блокаторов и антагонистов кальциевых каналов. Только эти средства в полной мере одобрены для лечения артериальной гипертензии. Автор статьи подчёркивает, что нормализация артериальной гипертензии на многие годы возможна и важнейшую роль в этом играет терапия удобными для приёма длительно действующими препаратами [2].

Международное Объединение по борьбе с гипертензией (International Society of Hypertension) провело исследование стандартов терапии этого заболевания во всём мире. В него вошло 77 стран. Было обнаружено неожиданное единство в стратегиях лечения артериальной гипертонии: во всех странах применяли антагонисты кальция, диуретики и блокирующие ангиотензиновую систему средства. Критерием начала терапии практически во всех странах считаются значения давления выше 140/90 мм рт.ст. [7].

Блокаторы медленных кальциевых каналов среди гипотензивных средств играют далеко не последнюю роль. Наряду с тремя другими группами, они входят в первую линию терапии. Преимущества этих препаратов продолжают открываться, создаются новые молекулы, лучше переносимые, длительно действующие, более эффективные.

Особое внимание следует уделять дигидропиридиновым препаратам. Их гипотензивный эффект наиболее выражен. Он имеет следующий механизм. Изначально базальный тонус гладкомышечной клетки поддерживается постоянным медленным входом кальция сквозь каналы. “Антагонисты кальция” прикрепляются к рецепторам с внутренней стороны клеточной мембраны, особенно эффективно взаимодействуя с клеткой в состоянии деполяризации. Происходит снижение потока кальция через мембрану, гладкомышечная клетка расслабляется. Уменьшение постоянного медленного тока ионов ведёт и к понижению её базального тонуса: сосуд расширяется, общее периферическое сопротивление снижается.

Такой эффект не зависит от этиологии артериальной гипертензии. Он универсален, так как воздействие оказывается на звено первого порядка — собственно, на тонус сосудов [3].

Новый дигидропиридиновый антагонист кальциевых каналов — лерканидипин — пришёл на смену амлодипину и фелодипину. Разработчик — компания “Рекордати”, выпускающая препарат под названием Занидип®-Рекордати. Всасывание препарата полное, максимальная концентрация в плазме достигается спустя 1,5–3 часа и составляет 3,3 нг/мл после приёма 10 мг и 7,66 нг/мл после приёма 20 мг. Препарат на 98% связывается с белками, поэтому в ситуациях гипоальбуминемии свободная фракция лерканидипина может увеличиваться. При повторном приёме не кумулируется. Элиминация происходит путём метаболизма системой цитохрома с участием CYP3A4. Около половины принятой дозы выводится с мочой, $T_{1/2}$ = 8–10 ч. Лекарственное взаимодействие не выражено. С осторожностью лерканидипин, как и все антагонисты кальция, применяют с дигоксинном. Индукторы CYP3A4 (антидепрессанты, рифамицин) и ингибиторы (азолы, эритромицин) могут, соответственно, снижать или усиливать гипотензивное действие.

Важно помнить о селективности молекул препарата по отношению к клеткам гладкой мускулатуры артерий. Сосудистая селективность позволит избежать множества побочных эффектов. В частности, показано, что у лерканидипина практически не встречается свойственного антагонистам кальция отёка нижних конечностей [16, 17]. Кроме того, лерканидипин обнаружил способность снижать активность матриксных металлопротеаз, индуцированной NO-синтазы и фактора некроза опухоли альфа. Это имеет прямое отношение к предотвращению осложнений атеросклероза, снижению активности воспаления в стенке сосуда, улучшению функции эндотелия [4, 5]. Следует отметить, что современная терапия артериальной гипертензии не может ограничиваться только снижением давления. Новые поколения гипотензивных препаратов обычно обладают спектром органопротективных свойств. Лерканидипин — не исключение. Ниже представлен ряд новейших данных, связанных с его противовоспалительным, антиоксидантным, нефропротективным, антидиабетическим и другими эффектами.

Израильские авторы (Farah et al.) исследовали новые механизмы развития эссенциальной артериальной гипертензии. Известно, что инсулинорезистентность, воспаление и свободно-радикальное повреждение вносят существенный вклад в развитие гипертензии. Обнаружена положительная связь между активностью полиморфно-нуклеарных лейкоцитов, которые выделяют супероксид-анион, содержанием в них кальция и степенью резистентности к инсу-

лину. Выявлено, что лерканидипин после двухмесячного применения достоверно и значительно снижал апоптоз полиморфно-нуклеарных лейкоцитов и уровень С-реактивного белка, общее число лейкоцитов, уровень инсулина сыворотки крови. Авторы заключают, что данный препарат показан больным артериальной гипертензией не только в связи с гипотензивным эффектом, но и для влияния на сопутствующую патологию — сахарный диабет, атеросклероз [6].

Выявлено, что применяемые при артериальной гипертензии блокаторы кальциевых каналов оказывают благоприятное влияние на течение хронической обструктивной болезни лёгких. Это обусловлено нарушением гомеостаза кальция в Т-лимфоцитах, неправильной работой протеинкиназы С и индуцированной NO-синтазы (iNOS). Применение препарата из группы дигидропиридинов уменьшало концентрацию кальция в лимфоцитах, уменьшало активность iNOS и увеличивало — эндотелиальную NO-синтазу (eNOS). Авторы отмечают, что кроме очевидного гипотензивного эффекта и положительного влияния на лёгочную гипертензию, дигидропиридины могут уменьшать степень воспаления в бронхах при хронической обструктивной болезни лёгких, а, значит, замедлять ремоделирование бронхов и усугубление правожелудочковой сердечной недостаточности [9].

Веществом, входящим в антиоксидантную систему организма, является тетрагидрофолатредуктаза. Xu et al. обнаружено взаимодействие лерканидипина с одним из компонентов этого фермента, что отчасти объясняет механизм ангиопротективного эффекта препарата. Авторы подчёркивают, что такое взаимодействие не обязательно зависит от степени гипотензивного эффекта [15].

Сообщается о нефропротективных свойствах блокаторов кальциевых каналов. В эксперименте с острым повреждением почек показано, что после применения препаратов в ткани почек оказалось повышенным содержание супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы и пониженным — малонового альдегида. Это свидетельствует о скрытых положительных свойствах данной группы препаратов, за счёт которых создаётся положительный эффект их использования [10, 11]. Сообщается также, что блокаторы кальциевых каналов третьего поколения улучшают внутривисцеральную гемодинамику. В исследовании Ott et al. в группе новых препаратов достоверно ниже было внутривисцеральное давление, что, в частности, объясняет ранее обнаруженное свойство снижения альбуминурии для дигидропиридинов нового поколения [12].

О том, насколько перспективно использование блокаторов кальциевых каналов, говорят попытки комбинированного применения двух препаратов этой группы — например, дигидропиридинового и фенилалкиламинового ряда. Alviar et al. сообщают,

что подобная комбинация приводила к значительно более выраженному снижению артериального давления, нежели препараты порознь, тогда как частота побочных эффектов не изменилась. Авторы называют перспективным подобное направление, хотя и предупреждают о необходимости крупномасштабных рандомизированных исследований [13].

Важно помнить об особенностях лечения артериальной гипертензии у пожилых пациентов. Кроме уже упомянутых исследований, Borghi et al. указывают, что средствами первой линии у таких больных должны быть диуретики и дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов [8]. Однако, следует отметить, что склонность к выведению калия у диуретиков может неблагоприятно сказаться на сопутствующей кардиальной патологии у этой категории больных. Следовательно, лучший эффект следует ожидать от блокаторов кальциевых каналов последних поколений и, в первую очередь, лерканидипина, комбинированного, при необходимости, с антагонистом ангиотензинового рецептора. К подобным заключениям приходит в своём обзоре по гипотензивной терапии у пожилых людей Duprez. Опираясь на данные исследования HUYET, автор делает вывод, что изолированную систолическую гипертензию, свойственную старым людям, очень трудно контролировать. Среди средств выбора группы антагонистов кальция – блокаторы рецепторов ангиотензина. Другие средства, особенно бета-блокаторы, в подобных случаях не столь полезны [14].

Итак, базис современной стратегии назначения гипотензивной терапии складывается из пяти групп лекарственных средств. Среди них важную роль играют новые антагонисты кальциевых каналов. Их эффективность и безопасность подтверждены крупными рандомизированными исследованиями, предоставляющими препаратам уровень доказательности “А”. Полученные таким путём сведения составляют инструкцию к применению лекарственного средства. Но часто за их рамками остаётся множество полезных данных, получение которых не было целью этих исследований. Специфические популяции, эксперименты, мета-анализы обычно представляют информацию, недоступную для отражения в инструкции.

В этой статье мы обратились к дигидропиридиновым блокаторам кальциевых каналов третьего поколения, в частности, к лерканидипину (оригинальное

название – Занидип®-Рекордати). Это препарат с продолжительностью действия 24 часа, основным эффектом которого – гипотензивный – развивается за счёт торможения тока катионов кальция в гладкомышечные клетки резистивных сосудов. Тем самым, снижается общее периферическое сопротивление, а вместе с ним – диастолическое давление. Этот эффект универсален, он не зависит от этиологии артериальной гипертензии, так как гипотензивное действие обусловлено прямым расширением просвета резистивной артерии. Лерканидипин действует и на систолическую гипертензию, но иным путем. Улучшая за счёт расширения артерий кровообращение в тканях, в том числе в почках, он способствует нормализации объёма циркулирующей крови. Вслед за выведением жидкости падает и давление. Этому препарату не свойственны периферические отёки.

Как показано выше, кроме прямого действия, у лерканидипина существуют дополнительные положительные эффекты: нефропротективный, противовоспалительный, антиатеросклеротический и другие. Он благотворно влияет на функцию эндотелия, инсулинорезистентность и в целом – на сердечно-сосудистый прогноз. Этот препарат показал преимущества у пожилых пациентов.

Сложности подбора гипотензивной терапии связаны с необходимостью чёткого соблюдения пациентом дозировок, стремлением к минимизации интервалов приёма, равномерностью и стабильностью действия препаратов. По сути, необходим строго индивидуальный подход. Среди пяти применяемых групп гипотензивных препаратов всеми необходимыми качествами в равной степени обладают далеко не все. В этой статье были рассмотрены блокаторы кальциевых каналов, их новейший представитель – лерканидипин (Занидип®-Рекордати). Его приём удовлетворяет подходу к гипотензивной терапии, позволяющему добиться ровного стабильного 24-часового контроля над артериальным давлением. Сегодня такой подход подкреплён прочнейшим фундаментом доказательной медицины.

Индивидуальная гипотензивная терапия возможна и необходима. Одним из средств, дающих эту возможность, является блокатор кальциевых каналов – лерканидипин – обладающий целым спектром благоприятных эффектов.

Литература

1. Armario P., Waeber B. Therapeutic strategies to improve control of hypertension. *J Hypertens*, 2013; Mar;31 Suppl1:9–12.
2. Hoyer J. Non-pharmacological and pharmacological treatment of arterial hypertension: current situation. *Herz*, 2012; 37 (7):728–34.
3. Rump L. C. Efficacy and tolerability of the fixed lercanidipine-enalapril combination in the treatment of patients with essential hypertension. *Arzneimittelforschung*, 2010; 60:24–30.
4. Yeh J. L., Hsu J. H., Liang J. C. et al. Lercanidipine and labeledipinedilol-A attenuate lipopolysaccharide/interferon-gamma-induced inflammation in rat vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*, 2013; 226 (2):364–72.
5. Cacciatore F., Bruzzese G., Vitale D. F. et al. Effects of ACE inhibition on circulating endothelial progenitor cells, vascular damage and oxidative stress in hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011; 67:877–93.
6. Farah R., Khamisy-Farah R., Shurtz-Swirski R. Calcium channel blocker effect on insulin resistance and inflammatory markers in essential hypertension patients. *Int Angiol*, 2013; 32:85–93.
7. Chalmers J., Arima H., Harrap S. et al. Global survey of current practice in management of hypertension as reported by societies affiliated with the international society of hypertension. *J Hypertens*, 2013; Feb 27.

8. Borghi C., Tartagni E. The older patient with hypertension: care and cure. *Ther Adv Chronic Dis*, 2012; 3 (5):231–6.
9. Manral S., Bhatia S., Sinha R. et al. Normalization of deranged signal transduction in lymphocytes of COPD patients by the novel calcium channel blocker H-DHPM. *Biochimie*, 2011; 93 (7):1146–56
10. Zhang J., Cao H., Zhang Y. et al. Nephroprotective effect of calcium channel blockers against toxicity of lead exposure in mice. *Toxicol Lett*, 2013; Feb 18.
11. Oguzhan N., Cilan H., Sipahioğlu M. et al. The lack of benefit of a combination of an angiotensin receptor blocker and calcium channel blocker on contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Renal Failure*, 2013; Feb 18.
12. Ott C., Schneider M.P., Raff U. et al. Effects of manidipine vs amlodipine on intrarenal haemodynamics in patients with arterial hypertension. *Brit J Clin Pharmacol*, 2013; 75 (1):129–35.
13. Alviar C.L., Devarapally S., Nadkarni G.N. et al. Efficacy and safety of dual calcium channel blockade for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens*, 2013; 26 (2):287–97.
14. Duprez D. Treatment of isolated systolic hypertension in elderly. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2012; 10 (11):1367–73.
15. Xu H., Zheng H., Shen Y. et al. Polymorphism of the methylene tetrahydrofolate reductase gene C677T and its influence on the antihypertensive and vascular protective effects of short-term lercanidipine treatment. *Gene*, 2012; 500: 207–10.
16. Sansanayudh N, Wongwiwatt S, Veerayuth 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;93: 84–92.
17. Makarounas K., Glover 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.

Challenges in hypotensive therapy: the role of calcium antagonists

Taratukhin E. O., Teplova N. V.

The paper addresses the role of calcium channel blockers (CCB) in the treatment of patients with arterial hypertension and concomitant pathology. The authors present the findings of the recent studies on CCB effects on renal function, bronchial function, and systemic inflammation. This additional information on comorbidities is essential for the doctors' choice of optimal individualised therapy.

Russ J Cardiol 2013; 2 (100): 65-68

Key words: calcium channel blockers, inflammation, COPD, nephropathy, lercanidipine.

Hospital Therapy Department No. 1, Therapy Faculty, N. I. Pirogov National Medical Research University, Moscow, Russia.

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 IA. 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)

www.rusfic.ru
RECORDATI

РУ № ЛП № 000705 от 28.09.2011