

¹ ГБОУ ВПО
«Самарский
государственный
медицинский
университет
Минздраво-
развития РФ»,
г. Самара

² ГБУЗ «Самарский
областной
клинический
кардиологический
диспансер»

Выбор препарата для лечения артериальной гипертензии: эффективность, побочные эффекты и приверженность больных к лечению

К.м.н. Е.А. СУРКОВА¹, д.м.н. Д.В. ДУПЛЯКОВ²

Антагонист кальция третьего поколения лерканидипин позволяет добиться целевых показателей АД у пациентов с артериальной гипертензией, в том числе страдающих метаболическими нарушениями, в частности метаболическим синдромом и сахарным диабетом.

Частота возникновения побочных эффектов, в первую очередь отеков конечностей, тахикардии и гипертермии, при терапии лерканидипином ниже, чем при применении других антагонистов кальция, что повышает приверженность больных к лечению.

Введение

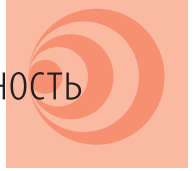
Значительное увеличение распространенности артериальной гипертензии (АГ), наблюдающееся в последние десятилетия, является серьезной проблемой здравоохранения развитых стран. Согласно данным ряда исследований [1], около трети взрослого населения США страдают этим заболеванием, причем его распространенность за десять лет выросла более чем на 5%. В Российской

Федерации более 40% взрослого населения имеют повышенное артериальное давление (АД) [2]. В настоящее время общепризнано, что АГ является одним из важнейших факторов риска развития инсультов, острых сердечно-сосудистых заболеваний и хронических поражений почек.

К настоящему времени разработано и внедрено в клиническую практику большое количество высокоэффективных антигипер-

тензивных препаратов, разработаны схемы лечения и уточнены показания к их назначению. Тем не менее, согласно данным американских исследователей, доля пациентов, достигших целевого уровня артериального давления, по-прежнему остается неудовлетворительной, составляя в лучшем случае 30–45% [3].

Одной из важнейших причин такой ситуации является недостаточная приверженность больных АГ к лечению, нередко достигающая 60% [4, 5]. В Российской Федерации, по данным С.А. Шальной и соавт. [6], лишь 59,4% больных принимают назначенные врачом антигипертензивные препараты. Следует отметить, что приверженность больных АГ к лечению особенно важна с учетом хронической природы заболевания и необходимости длительного (в течение всей жизни) лечения пациента для достижения стойкого эффекта терапии.



Среди множества факторов, влияющих на степень приверженности больных к лечению любого заболевания, одним из ключевых является наличие побочных эффектов у назначенного препарата, а также сложность и длительность схемы лечения. В настоящей статье нами будут рассмотрены преимущества антагониста кальция третьего поколения лерканидипина, который во многом свободен от перечисленных выше недостатков, а также его использования у пациентов с различной сопутствующей патологией.

Как и другие антагонисты кальция, лерканидипин оказывает минимальное воздействие на метаболизм углеводов и липидов, что сводит к минимуму риск возникновения побочных эффектов при терапии АГ у больных сахарным диабетом (СД) и иными нарушениями метаболизма. В сочетании с длительностью действия препарата и удобной для больного схемой лечения (прием одной дозы в сутки) это позволяет существенно улучшить приверженность больного к лечению и добиться хороших результатов в терапии АГ, в том числе у пациентов с СД и метаболическим синдромом (МС).

Сравнительная характеристика различных классов препаратов

ВОЗ определяет приверженность больных к лечению как «степень, в которой поведение пациента относительно приема препаратов

соответствует ранее согласованному с ним рекомендациям врача» [7]. Следует, однако, отметить, что вопрос приверженности больных к лечению является весьма противоречивым как в теоретическом (существуют альтернативные точки зрения относительно самого понятия), так и в практическом плане (из-за затрудненности практического контроля за приемом препаратов в амбулаторных условиях). В большинстве исследований в качестве показателя комплаентности больного оценивалась персистенция (то есть время между приемами первой и последней дозы препарата). В то же время очевидно, что с использованием этого показателя затруднительно оценить истинный прием препарата, в том числе отклонения от предписанной схемы лечения и перерывы в терапии [8]. Тем не менее известно, что приверженность к лечению является динамическим показателем и в процессе лечения, особенно начиная с 6–8 месяцев, приверженность (в частности, регулярность приема препарата) даже самых «дисциплинированных» пациентов нередко ухудшается, что главным образом связано с развитием побочных эффектов [9]. Пациенты, нерегулярно принимающие препарат, в конечном итоге могут полностью прекратить его прием, что резко снижает эффективность лечения. На основании проведенных исследований [8] был сделан

Как и другие антагонисты кальция, лерканидипин оказывает минимальное воздействие на метаболизм углеводов и липидов, что сводит к минимуму риск возникновения побочных эффектов при терапии артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом и иными нарушениями метаболизма.

вывод о том, что наилучший эффект терапии АГ будет достигнут при применении препаратов длительного действия, принимаемых не чаще одного раза в сутки (желательно по утрам), при этом пропуск одной-двух доз препарата не будет столь критичным вследствие длительности его действия.

За последнее время было проведено несколько крупномасштабных исследований эффективности различных классов антигипертензивных препаратов, в которых также изучались вопросы приверженности больных к лечению (табл. 1) [4, 10–13]. Было установлено, что наилучшая приверженность наблюдалась при лечении блокаторами АТ1-ангиотензиновых рецепторов и ингибиторами АПФ, несколько меньшая – при применении анта-

Таблица 1. Сравнительная характеристика приверженности к терапии АГ при лечении различными классами препаратов*

Исследование	Количество наблюдений	Блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов, %	Ингибиторы АПФ, %	Антагонисты кальция, %	Бета-блокаторы, %	Диуретики, %
B.S. Bloom, 1998 [10]	21723	64	58	50	43	38
J.J. Caro и соавт., 1999 [4]	22918	Нет данных	53	47	49	40
S.G. Morgan и соавт., 2004 [11]	82824	56	56	52	54	49
E. Poluzzi и соавт., 2005 [12]	6043	52	43	39	47	23
L.A. Simons и соавт., 2008 [13]	48690	84	84	72	Нет данных	Нет данных

* Адаптировано по [4, 10–13].



Лерканидипин блокирует проникновение ионов Ca^{2+} из межклеточного пространства в клетки гладкой мускулатуры и сердечную мышцу, приводя к расслаблению гладкомышечных клеток сосудистой стенки и оказывая выраженное сосудорасширяющее действие, и практически полностью всасывается в пищеварительной системе.

гонистов кальция и бета-блокаторов и наихудшая – при лечении диуретиками (60%, 55% и 37% соответственно). Наиболее частыми причинами прекращения приема препаратов, согласно этим исследованиям, были развитие побочных эффектов и отсутствие терапевтического эффекта. Следует, однако, отметить, что во всех указанных исследованиях в качестве показателя комплаентности оценивалось исключительно персистентность (о проблемах такого подхода см. выше), вследствие чего влияние перерывов в приеме препарата и нарушений режима на эффективность терапии АГ не оценивалось. В вышеуказанных и ряде других исследований [14, 15] приверженность больных к лечению антагонистами кальция лишь незначительно уступала таковой при лечении блокаторами AT_1 -ангиотензиновых рецепторов и ингибиторами АПФ. Основной причиной прерывания курса лечения при терапии антагонистами кальция было именно наличие побочных эффектов, а именно периферических отеков, которые развивались, по данным B. Dahlöf и соавт. [16], в 25% случаев. Важно отметить, что комплаентность больных при терапии АГ антагонистами кальция третьего поколения (к которым относится лерканидипин) статистически достоверно выше таковой при терапии другими антагонистами кальция именно из-за отсутствия побочных эффектов [15].

Лерканидипин: переносимость, эффективность, применение у больных с нарушениями метаболизма

Общая характеристика и фармакологические свойства лерканидипина

Антагонисты кальция представляют собой весьма гетерогенную группу препаратов, в которую, наряду с прочими, входят фенолалкиламины (верапамил), бензотиазепины (дилтиазем) и 1,4-дигидропиридины. Представителем последних является лерканидипин, который характеризуется существенно лучшей переносимостью и потому в настоящее время рекомендуется в качестве важнейшего компонента антигипертензивной терапии.

Как и остальные антагонисты кальция, лерканидипин блокирует проникновение ионов Ca^{2+} из межклеточного пространства в клетки гладкой мускулатуры и сердечную мышцу, приводя к расслаблению гладкомышечных клеток сосудистой стенки и оказывая выраженное сосудорасширяющее действие [17]. Лерканидипин практически полностью всасывается в пищеварительной системе, при этом максимальные концентрации в плазме крови достигаются через 1–3 часа после приема препарата. Важной особенностью фармакологии и фармакодинамики лерканидипина является его выраженная липофильность, при этом препарат значительно лучше прочих 1,4-дигидропиридинов проникает сквозь гидрофобные клеточные мембраны, в том числе в клетки гладкой мускулатуры кровеносных сосудов, окруженные холестериновыми бляшками [17]. У пациентов лерканидипин вызывает плавное, но стойкое и длительное расслабление гладкой мускулатуры, приводящее к расширению периферических и коронарных сосудов и постепенному снижению артериального давления, не сопровождающемуся рефлекторной тахикардией [18]. Такие свойства обуславливают высокую эффективность лерканидипина у больных с атеросклерозом и дру-

гой сопутствующей патологией, а также факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Еще одним ценным свойством лерканидипина является его длительное действие: после приема одной дозы препарата, несмотря на короткий период полувыведения, гипотензивный эффект сохраняется в течение 24 часов [19]. По всей видимости, это обусловлено упомянутой выше липофильностью препарата, так как после всасывания лерканидипин на протяжении некоторого времени сохраняется в мембранах мышечных клеток, формируя своеобразное «депо» препарата.

Переносимость лерканидипина и побочные эффекты

К числу серьезных побочных эффектов бета-блокаторов и диуретиков относятся повышение уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности, а также изменение инсулинорезистентности. В ряде исследований [16] было показано, что в группе больных, получавших указанные препараты, риск развития сахарного диабета был существенно выше, чем у больных, получавших антагонисты кальция. Лерканидипин, как и иные антагонисты кальция, является метаболически нейтральным, и, следовательно, его применение не ведет к повышенному риску заболевания сахарным диабетом [20, 21]. Тем не менее до введения лерканидипина в клиническую практику приверженность больных к лечению антагонистами кальция была недостаточно высокой в связи с частым развитием другого побочного эффекта – периферических отеков [16].

Основным преимуществом лерканидипина является выраженное снижение частоты развития побочных эффектов при терапии этим препаратом по сравнению с иными антагонистами кальция (табл. 2) [18, 22–26]. В среднем развитие отеков наблюдалось у 0,6–9% больных, получавших стандартные дозы лерканидипина (10 или 20 мг/сутки), что существенно ниже частоты развития отеков при лечении другими препа-



Таблица 2. Побочные эффекты (периферические отеки) при назначении лерканидипина по данным клинических испытаний*

Исследование	Количество наблюдений	Продолжительность исследования	Частота развития периферических отеков, %
COHORT (L.A. de Giorgio и соавт., 1999 [22])	828	12 месяцев	9,0
ELYPSE (V. Barrios и соавт., 2002 [23])	9059	3 месяца	1,2
LEAD (R. Romito и соавт., 2003 [24])	325	6 месяцев	5,5
LAURA (V. Barrios и соавт., 2006 [25])	3175	6 месяцев	5,1
M. Burnier и соавт., 2007 [26]	2199	2 месяца	0,6–3,0

* Адаптировано по [18, 22–26].

ратами этой группы (23%) [16, 27]. Более того, назначение лерканидипина больным с отеками нижних конечностей, ранее получавшим амлодипин (антагонист кальция первого поколения), позволило снизить риск развития отеков более чем на 50% [28].

Результаты, полученные С. Borghi и соавт. в 2007 г. [28], были подтверждены проспективным клиническим испытанием, проведенным в Швейцарии в 2007 г. [26]. В это исследование были включены 2199 пациентов в возрасте от 58 до 69 лет (в том числе 22% больных, страдавших сахарным диабетом). Из 182 пациентов, которым лерканидипин был назначен после отмены антагонистов кальция первого поколения в связи с развитием побочных эффектов, отеки нижних конечностей сохранились только у 10 пациентов (5,5%). Приверженность к лечению (персистентность) и достижение целевых показателей артериального давления у пациентов в этом исследовании составили 99,0% и 63,0% соответственно. Аналогичные результаты были достигнуты также в клинических испытаниях, проводившихся в 2002 г. в Испании, где частота отеков нижних конечностей составила всего лишь 1,2% [23]. Следует, однако, отметить, что указанные исследования проводились в течение достаточно короткого времени (2 месяца).

К настоящему времени точно не известно, почему лечение лерканидипином практически не вызывает появления периферических отеков. Одной из причин

отсутствия отеков может являться менее выраженная, по сравнению с иными антагонистами кальция, активация симпатической нервной системы, ведущая к расширению периферических вен конечностей и выравниванию капиллярного гидростатического давления [29, 30]. Тем не менее существенное снижение частоты возникновения периферических отеков при терапии лерканидипином было подтверждено в абсолютном большинстве недавних рандомизированных клинических испытаний [31].

Благодаря плавному гипотензивному действию лерканидипин реже, чем другие антагонисты кальция, вызывает появление прочих побочных эффектов, включая рефлекторную тахикардию, острую гипотензию и гиперемию. В ходе ряда рандомизированных клинических испытаний (общее количество пациентов 1850) было показано, что частота возникновения тахикардии, учащенного сердцебиения и гиперемии составила при терапии лерканидипином 2,1%; 1,7% и 2,0% соответственно [32]. Снижение частоты таких побочных эффектов особенно выражено у лерканидипина по сравнению с препаратами первого поколения (амлодипин и др.) [31]. Для лерканидипина также характерен выраженный антиангинальный эффект, который, по всей видимости, объясняется его сосудорасширяющим действием и сниженной активацией симпатической нервной системы. Исследованиями D. Acanfora и

соавт. в 2004 г. [33] было показано, что применение лерканидипина в дозах 10 и 20 мг у больных со стабильной ишемической болезнью сердца приводило к увеличению продолжительности времени до появления депрессии сегмента ST на фоне физической нагрузки и увеличению общей продолжительности физических упражнений без изменения сердечного ритма.

Масштабный метаанализ, проведенный в 2009 г. на материале восьми рандомизированных клинических испытаний [31], позволил заключить, что лерканидипин действительно характеризуется значительно меньшей частотой возникновения отеков конечностей по сравнению с антагонистами кальция первого и второго поколений и снижением частоты возникновения других побочных эффектов. Анализ приверженности больных к терапии и причин отказа от лечения выявил тот факт, что больные, получавшие лерканидипин, были более привержены к лечению и существенно реже прекращали терапию вследствие возникновения побочных эффектов, в частности периферических отеков. Эти данные, основанные на недавних рандомизированных клинических испытаниях, еще раз подтверждают, что по удобству применения, эффективности и незначительно выраженным побочным эффектам лерканидипин, безусловно, является одним из наиболее перспективных препаратов для длительного лечения АГ.



При лечении больных с синдромом Рейно и стенокардией, артериальной гипертензией с сопутствующей патологией, в частности метаболическим синдромом и сахарным диабетом, лерканидипин показал высокую эффективность и хорошую переносимость.

Клиническая эффективность препарата при лечении АГ у больных с метаболическими нарушениями

Клиническая эффективность монотерапии АГ с использованием лерканидипина была подтверждена многочисленными клиническими испытаниями, при этом снижение уровня АД составило 19–26 и 13–15 мм рт. ст. для систолического и диастолического АД соответственно [18]. В большинстве исследований эффективность лечения лерканидипином соответствовала или превышала таковую при лечении атенололом, каптоприлом, амлодипином и иными препаратами при значительно меньшем количестве побочных эффектов. Лерканидипин, наряду с другими антагонистами кальция, высокоэффективен при лечении больных с синдромом Рейно и стенокардией и позволяет предупредить возникновение цереброваскулярных осложнений артериальной гипертензии [34]. Особенно важно отметить высокую эффективность и хорошую переносимость лерканидипина при лечении АГ у больных с сопутствующей патологией, в частности страдающими метаболическим синдромом и сахарным диабетом [35].

Метаболический синдром характеризуется сочетанием ряда сердечно-сосудистых факторов, нарушением резистентности к инсулину и гипергликемией, нередко ведущих к развитию сахарного диабета типа 2 и осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы. Распространенность МС в последние годы значительно возросла, особенно в европейских

странах, что, по мнению ряда авторов, связано с увеличением количества людей с ожирением [36]. Пациенты, страдающие МС в сочетании с АГ, являются группой высокого риска в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений, что в настоящее время отражено в официальных рекомендациях по ведению больных с АГ [37]. Постоянный контроль АД с целью улучшения прогноза заболевания является абсолютно необходимым в данной группе больных, однако, к сожалению, целевые показатели АД в процессе лечения достигаются лишь у небольшой части пациентов в данной группе. Часто это связано именно с недостаточной приверженностью к лечению, что обусловлено главным образом развитием побочных эффектов [38]. Следует отметить, что улучшение переносимости и уменьшение побочных эффектов антигипертензивных препаратов особенно важны именно у больных МС и СД, так как нередко для достижения целевых показателей АД им приходится назначать несколько препаратов одновременно [39].

Роль и эффективность лерканидипина в лечении АГ у больных МС были изучены в рандомизированном многоцентровом исследовании, проведенном в 2006 г. в ряде клиник Испании. В исследовании участвовали 337 пациентов с МС, при этом 233 пациентам был назначен лерканидипин в дозе 20 мг/сут, а остальным терапию АГ проводили амлодипином и нифедипином в дозах 10 и 60 мг соответственно. Эффективность терапии учитывали по достижению целевых показателей АД (< 140/90 мм рт. ст. у больных МС, < 130/80 мм рт. ст. у больных СД) и наличию побочных эффектов [35].

По окончании исследования целевые показатели АД были достигнуты у 48,4% больных, лечившихся лерканидипином, и у 35,0% больных, принимавших амлодипин и нифедипин. Частота побочных эффектов в группе пациентов, принимавших лерканидипин, была существенно ниже, чем во второй группе, при

этом значительно меньшей была частота периферических отеков, гипертермии и тахикардии. По результатам исследования авторами был сделан вывод о более высокой эффективности лерканидипина в лечении АГ у больных с метаболическими нарушениями (МС и СД), главным образом за счет значительно лучшей переносимости и более высокой приверженности больных к лечению [35].

Заключение

Артериальная гипертензия является тяжелым заболеванием, требующим длительного медикаментозного лечения, а также серьезных изменений в питании и образе жизни пациентов. В этой связи особенно важной является приверженность больных к лечению, которая позволяет проводить систематическую терапию и достигать целевых показателей АД. Таким образом, выбор препаратов для лечения АГ должен определяться как их эффективностью, так и максимально лучшей переносимостью, позволяющей добиться существенного повышения приверженности больных к длительному лечению.

Лерканидипин, являясь антагонистом кальция третьего поколения, позволяет добиться целевых показателей АД у пациентов с артериальной гипертензией, в том числе страдающими метаболическими нарушениями, включая метаболический синдром и сахарный диабет. Улучшение показателей эффективности терапии, продемонстрированное в ряде рандомизированных клинических испытаний, достигалось в том числе за счет значительного снижения частоты возникновения побочных эффектов, свойственных другим антагонистам кальция, в первую очередь отеков конечностей, тахикардии и гипертермии, что повышало приверженность больных к лечению данным препаратом. По удобству применения, эффективности и незначительно выраженным побочным эффектам лерканидипин, безусловно, является одним из наиболее перспективных препаратов для длительного лечения АГ. ☞