



Практический подход к выбору оптимальной антигипертензивной терапии с учетом индивидуальных данных пациента и новой доказательной информации

С.Р. Гиляревский, М.В. Голшмид

Адрес для переписки: Сергей Руджерович Гиляревский, sgilarevsky@rambler.ru

При лечении пациентов с артериальной гипертензией в реальной клинической практике следует рассмотреть возможность применения лерканидипина. Препарат обеспечивает лучшую переносимость терапии по сравнению с амлодипином и оказывает защитное воздействие на почки.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, нарушенная толерантность к глюкозе, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек, лерканидипин

Чтобы подобрать оптимальную терапию пациенту, страдающему артериальной гипертензией (АГ), необходимо не только принимать во внимание его индивидуальные данные, но и владеть актуальной доказательной информацией в отношении применяемых лекарственных средств.

Клинический случай

Женщина 67 лет. Жалоб не предъявляет. В анамнезе с 47 лет повышение артериального давления

(АД): сначала до 150/90 мм рт. ст., в течение последних трех-четырех лет до 170/100 мм рт. ст. Причем последние шесть месяцев наблюдается стойкое повышение АД до 160/80 мм рт. ст. как по данным измерения в поликлинике, так и по результатам измерения в домашних условиях. Частота сердечных сокращений – 70–80 уд/мин. Имеет место избыточная масса тела – индекс массы тела 29 кг/м². Сахарного диабета (СД) нет, но отмечается нарушенная толерантность к глюкозе. Не курит.

Лабораторные анализы

Концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в крови – 1 ммоль/л, концентрация общего холестерина в крови – 5,9 ммоль/л. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 58 мл/мин/1,73 м². В других лабораторных анализах патологических изменений не выявлено.

Уровень калия в крови – 4,1 ммоль/л, натрия – 140 ммоль/л. Следовательно, клинический диагноз большой можно сформулировать так: артериальная гипертензия 2-й степени; высокий риск осложнений сердечно-сосудистых заболеваний; метаболический синдром; нарушенная толерантность к глюкозе; хроническая болезнь почек 3-й стадии (повреждение почек с умеренно сниженной СКФ – 30–59 мл/мин/1,73 м²).

Применяемая терапия

В течение года пациентка постоянно принимала лозартан 50 мг один раз в сутки и индапамид 2,5 мг один раз в сутки. Из-за не-



достаточного гипотензивного эффекта к терапии был добавлен амлодипин – сначала 5 мг один раз в сутки, затем 10 мг один раз в сутки. На фоне увеличения дозы амлодипина отмечалось снижение АД до 135/80 мм рт. ст. Однако появились выраженные отеки лодыжек, в связи с чем больная самостоятельно прекратила прием амлодипина.

Подходы к оптимизации терапии

В подобной клинической ситуации лечащий врач должен ответить на ряд вопросов.

1. Насколько высок риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентки?
2. Как усовершенствовать антигипертензивную терапию, чтобы максимально снизить риск сердечно-сосудистых осложнений? К какому целевому уровню АД следует стремиться?
3. Насколько развитие отеков лодыжек на фоне приема амлодипина ограничивает продолжение терапии этим препаратом? Существует ли в такой ситуации альтернатива амлодипину?
4. Отразится ли задача сохранения функции почек на выборе определенного антагониста кальция?

Насколько высок риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентки?

Чтобы ответить на этот вопрос, следует воспользоваться шкалой для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с атеросклерозом, в течение десяти лет [1]. Оценка основана на данных о возрасте, поле, уровне систолического АД, концентрации общего холестерина, холестерина ЛПВП, применении антигипертензивной терапии, наличии или отсутствии СД, курении. В соответствии с результатами оценки по такой шкале, десятилетний риск развития осложнений ССЗ, обусловленных атеросклерозом, равный 7,5%, считается достаточно высоким для начала применения статинов. Результаты расчета для данной больной свидетельствуют о достаточно высоком риске развития

ССЗ, связанных с атеросклерозом, который достигает 18,7%.

Какой целевой уровень АД должен быть у больной?

Несмотря на то что в соответствии с современными клиническими рекомендациями формальным целевым уровнем АД у больных АГ считается уровень менее 140/90 мм рт. ст. [2], результаты рандомизированного исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) [3], опубликованные в ноябре 2015 г., позволяют предположить, что при лечении АГ следует использовать более низкий целевой уровень систолического АД – менее 120 мм рт. ст. В ходе этого исследования было доказано, что у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, но без СД снижение систолического АД до целевого уровня менее 120 мм рт. ст. по сравнению с целевым уровнем менее 140 мм рт. ст. приводит к уменьшению частоты развития смертельных и несмертельных тяжелых осложнений ССЗ, несмотря на статистически значимое увеличение частоты развития определенных нежелательных явлений в группе интенсивной терапии.

Очевидно, что в рассматриваемом случае следует применять эффективную комбинированную терапию. В исследовании SPRINT с целью достижения более выраженного снижения АД в среднем требовался прием трех препаратов (точнее, 2,8 препарата). Причем наиболее часто применяемыми антигипертензивными средствами были антагонист кальция амлодипин, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента лизиноприл или блокатор рецепторов ангиотензина II (БРАП) и диуретик.

Таким образом, для достижения оптимального АД большинству больных потребуется прием трех препаратов.

Очевидна целесообразность продолжения приема дигидропиридинового антагониста кальция, средства, блокирующего ренин-ангиотензиновую систему,

и диуретика. Учитывая высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, целесообразно вместо БРАП применять ингибитор ангиотензинпревращающего фермента. Для препаратов, относящихся к этому классу, получены данные о положительном влиянии в отношении снижения риска смерти и риска инфаркта миокарда.

В рассматриваемом случае амлодипин, на фоне которого у пациентки развился отек лодыжек, следует заменить лерканидипином.

Ограничивает ли развитие отеков на фоне приема амлодипина его широкое применение в реальной клинической практике?

Развитие отека лодыжек остается одним из известных ограничений применения амлодипина. Подобное осложнение развивается примерно у 15% больных, принимающих такой дигидропиридиновый антагонист кальция. Причем нередко выраженность отеков существенна [4]. Кроме того, даже слабовыраженные отеки могут восприниматься больными как неприемлемое изменение формы лодыжек. Как следствие – ненадлежащее исполнение предписанного режима терапии и стойкое прекращение приема амлодипина.

Предполагается несколько механизмов развития периферических отеков при использовании антагонистов кальция. Основной механизм включает влияние на ауторегуляцию постуральных вазоконстрикторных рефлексов. У здорового человека рефлекторная прекапиллярная вазоконстрикция в качестве ответной реакции на венозный застой предотвращает повышение давления крови капиллярного русла, а следовательно, ограничивает гидростатическую фильтрацию жидкости в интерстиций. Антагонисты кальция L-типа, в частности амлодипин, подавляют прекапиллярную вазоконстрикцию за счет расширения артериол, что способствует развитию интерстициального отека. Развитию отеков могут способствовать и такие



факторы, как повышение давления в капиллярах и увеличение проницаемости микрососудов. Преимущественная дилатация прекапиллярных резистивных сосудов за счет действия антагонистов кальция L-типа при относительном отсутствии изменений посткапиллярного сосудистого тонуса приводит к выраженному повышению давления в капиллярах, что способствует гиперfiltrации жидкости в интерстиций. В частности, такой эффект свойствен фелодипину. Имеются также данные о повышении проницаемости микрососудов при использовании нифедипина и лацидипина.

К стандартным подходам при отеках, вызванных приемом амлодипина, относят отмену препарата и его замену альтернативными антигипертензивными средствами. Частога развития отеков при использовании других антагонистов кальция относительно ниже, чем на фоне приема амлодипина. Тем не менее нередко в таких случаях во избежание возобновления отеков вообще отказываются от использования препаратов данного класса в пользу других антигипертензивных средств, в частности тиазидных диуретиков или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, что не всегда оказывается достаточно эффективным. В подобной ситуации замена амлодипина другим антагонистом кальция может стать оптимальным решением проблемы. Особую роль играет применение лерканидипина как антагониста кальция, который переносится намного лучше. Остановимся подробнее на характеристиках этого препарата и особенностях его клинического применения.

Особенности клинического применения лерканидипина

Лерканидипин относится к дигидропиридиновым антагонистам кальция третьего поколения [5]. Его липофильность и продолжительность действия выше, чем у других дигидропиридиновых антагонистов кальция, включая

амлодипин. Кроме того, препарат имеет очень высокую селективность действия на сосуды и оказывает менее выраженное отрицательное инотропное действие по сравнению с другими дигидропиридиновыми антагонистами кальция. Прием лерканидипина хорошо переносится больными и сопровождается низкой частотой развития побочных эффектов за счет большой продолжительности действия и высокой сосудистой селективности. Применение лерканидипина не приводит к увеличению активности симпатического отдела вегетативной нервной системы и рефлекторной тахикардии. Вследствие этого частота развития побочных эффектов при использовании лерканидипина меньше по сравнению с другими препаратами, относящимися к классу дигидропиридиновых антагонистов кальция [6].

В ходе как обсервационных, так и контролируемых исследований сравнивали эффективность лерканидипина с таковой других антагонистов кальция и антигипертензивных препаратов, относящихся к другим классам. Во всех случаях отмечалось сопоставимое антигипертензивное действие изучаемых средств [7, 8]. Результаты отдельных исследований позволили предположить наличие у лерканидипина антиатеросклеротического действия, не связанного с его влиянием на уровень АД [5].

Насколько задача сохранения функции почек может влиять на выбор определенного антагониста кальция?

Имеются сообщения о профилактике прогрессирования поражения почек при использовании лерканидипина, что, вероятно, обусловлено его способностью вызывать расширение как афферентной, так и эфферентной артериолы почечного клубочка [9]. Кроме того, прием лерканидипина был не менее эффективен, чем прием рамиприла, для снижения экскреции альбумина с мочой у больных с СД и микроальбуминурией [10].

В проспективном когортном исследовании получены данные об улучшении функции почек на фоне применения лерканидипина 10–20 мг/сут в течение шести месяцев у больных со стенозом почечных артерий атеросклеротической природы (увеличение СКФ с 71 ± 21 до 78 ± 23 мл/мин/1,73 м²; $p = 0,021$; снижение выраженности альбуминурии с 0,03 до 0,02 г; $p = 0,021$) [11].

У больных СД и АГ прием лерканидипина сопровождался статистически значимым снижением уровня гликированного гемоглобина в отсутствие отрицательного влияния на метаболизм глюкозы, а также улучшением толерантности к глюкозе, снижением концентрации глюкозы в крови натощак. При этом либо не изменялась концентрация липидов в крови, либо отмечалось благоприятное влияние на такую концентрацию [12]. У пациентов с СД и почечной недостаточностью зафиксирована хорошая переносимость лерканидипина. Его применение не приводило к изменению уровня липидов в крови в отсутствие ухудшения функции почек.

У больных АГ и метаболическим синдромом прием лерканидипина сопровождался лучшей переносимостью и меньшей частотой развития побочных эффектов по сравнению с другими дигидропиридиновыми антагонистами кальция [6].

Выбор лерканидипина в качестве антагониста кальция первого ряда может быть обоснованным и с учетом результатов исследования SPRINT [3]. Так, несмотря на то, что у пациентов с хронической болезнью почек при включении в исследование не отмечалось статистически значимого различия между группами по комбинированному показателю частоты снижения рассчитанной СКФ на 50% или более или развития терминальной стадии болезни почек, следует отметить небольшое число таких исходов. В отсутствие хронической болезни почек при включении в исследование частота снижения рассчитанной СКФ на 30% или более до уровня

ЗАНИДИП®-РЕКОРДАТИ

лерканидипин

РУ № ЛП 000705 от 28.09.2011

Антагонист кальция III поколения



Реклама

- Эффективный контроль АД 24 часа^{3,4}
- Доказанное органопротективное действие⁵
- Высокая степень безопасности в своем классе^{1,2}

Отличный от других БКК^{6,7}

1. Zanidip 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. K. Makarounas-Kirchmann et al. Clinical Therapeutics. 2009;31(8):1652-63
7. Robles N.R. et al. Ren Fail. 2010; 32 (2): 192-197

Краткая инструкция по применению. Занидип®-Рекордати. МНН лерканидипин. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит действующее вещество, лерканидипина гидрохлорид 10 мг или 20 мг. Показания к применению: эссенциальная гипертензия легкой и умеренной степени тяжести. Противопоказания: повышенная чувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридинового ряда или любому компоненту препарата, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; нестабильная стенокардия, обструкция сосудов, исходящих из левого желудочка сердца, недавно перенесенный инфаркт миокарда (в течение 1 месяца); тяжелая нарушенная функция печени, нарушенная функция почек (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин); одновременное применение с вольными элибатрами, изофредролом, СИПАА (зетосмаксол, аграномекс, хартронемин), а также с грейфрутовым соком, циметидином; беременность и период кормления грудью; применение у женщин детородного возраста, не пользующихся надежной контрацепцией; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью: нарушения функции печени легкой и средней степени тяжести; синдром слабости синусового узла (без кардиостимулятора); почечная недостаточность и артериальная гипотензия сердца; одновременное применение с бета-адреноблокаторами, дигоксином и др. Побочные действия: головная боль, головокружение, стенокардия, обморок, инфаркт миокарда, периферические отеки, поскурица. Отпускается из аптек по рецепту. Производитель: Рекордати Италия РЛР Рафина Ист, Ривалтолиде, Ко, Корте, Италия; производная Рекордати химическая и фармацевтическая индустрия С.п.А. Виа Чингале, 1, Милан, 20148, Италия. Зарегистрировано МЗ РФ, РУ ЛП 000705 от 28.09.2011. Более подробные сведения – см. инструкцию по применению.

 **RECORDATI**
GROUP



менее 60 мл/мин/1,73 м² в группе интенсивного режима терапии была выше, чем в группе стандартного режима терапии (1,21 и 0,35% в год; отношение рисков 3,49 при 95%-ном доверительном интервале 2,44–5,1; $p < 0,001$).

Заключение

В реальной клинической практике при лечении широкого круга пациентов с АГ следует рассмотреть применение лерканидипина,

который, с одной стороны, позволяет реализовать возможности терапии дигидропиридиновым антагонистом кальция, с другой – обеспечивает лучшую переносимость терапии по сравнению с амлодипином и оказывает защитное влияние на почки.

Очевидно, что более широкое применение лерканидипина (оригинальный препарат Занидип®-Рекордати) позволит улучшить степень соблюдения предписан-

ного режима терапии, а также будет способствовать сохранению функции почек и увеличению частоты достижения целевого уровня АД у широкого круга больных, наблюдаемых в условиях реальной клинической практики. Это представляется особенно важным, поскольку недостаточное достижение целевых уровней АД остается актуальной проблемой лечения больных АГ во всем мире. ☺

Литература

1. Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 63. № 25. Pt. B. P. 2889–2934.
2. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2013. Vol. 34. № 28. P. 2159–2219.
3. SPRINT Research Group, Wright J.T.Jr., Williamson J.D., Whelton P.K. et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 22. P. 2103–2116.
4. Sener D., Halil M., Yavuz B.B. et al. Anasarca edema with amlodipine treatment // Ann. Pharmacother. 2005. Vol. 39. № 4. P. 761–763.
5. Otero M.L. Manidipine-delapril combination in the management of hypertension // Vasc. Health Risk Manag. 2007. Vol. 3. № 3. P. 255–263.
6. Barrios V., Escobar C., de la Figuera M. et al. High doses of lercanidipine are better tolerated than other dihydropyridines in hypertensive patients with metabolic syndrome: results from the TOLERANCE study // Int. J. Clin. Pract. 2008. Vol. 62. № 5. P. 723–728.
7. Barrios V., Escobar C., Navarro A. et al. Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: the LAURA study // Int. J. Clin. Pract. 2006. Vol. 60. № 11. P. 1364–1370.
8. Romito R., Pansini M.I., Perticone F. et al. Comparative effect of lercanidipine, felodipine, and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: the Lercanidipine in Adults (LEAD) Study // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2003. Vol. 5. № 4. P. 249–253.
9. Robles N.R., Ocon J., Gomez C.F. et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study // Ren. Fail. 2005. Vol. 27. № 1. P. 73–80.
10. Dalla Vestra M., Pozza G., Mosca A. et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina) // Diabetes Nutr. Metab. 2004. Vol. 17. № 5. P. 259–266.
11. Peng M., Jiang X.J., Dong H. et al. Can lercanidipine improve renal function in patients with atherosclerotic renal artery stenosis undergoing renal artery intervention? // Curr. Med. Res. Opin. 2015. Vol. 31. № 1. P. 177–182.
12. Rachmani R., Levi Z., Zadok B.S., Ravid M. Losartan and lercanidipine attenuate low-density lipoprotein oxidation in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus: a randomized, prospective crossover study // Clin. Pharmacol. Ther. 2002. Vol. 72. № 3. P. 302–307.

A Practical Approach to Selection of Optimal Anti-Hypertensive Therapy Based on Patient's Individual Data and New Evidence-Based Information

S.R. Gilyarevsky, M.V. Golshmid

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Sergey Rudzherovich Gilyarevsky, sgilyarevsky@rambler.ru

In a real-life clinical practice, it should be consider opportunity of applying lercanidipine during treatment of patients with arterial hypertension. It was shown that lercanidipine had superior tolerability over amlodipine and exhibited protective effect on kidneys.

Key words: arterial hypertension, impaired glucose tolerance, cardiovascular disease, chronic kidney disease, lercanidipine