

Дигидропиридины в терапии артериальной гипертензии: возможности оптимизации клинической практики

Более полувека прошло с момента первого клинического применения блокаторов кальциевых каналов (БКК). Сегодня фармакологические свойства этих лекарственных средств хорошо известны каждому практикующему кардиологу и терапевту, а сами БКК получили широкое применение в клинической практике. Об этом свидетельствует немалое количество научных публикаций, посвященных различным аспектам использования этих препаратов в терапии артериальной гипертензии (АГ) и различных форм ишемической болезни сердца (ИБС), детальному описанию фармакокинетических эффектов в зависимости от химической структуры и поискам «идеального» БКК.

Наиболее обширной, изученной и применяемой группой БКК на сегодняшний день являются производные дигидропиридина. Препараты этой группы селективно блокируют кальциевые каналы II класса, расположенные в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках стенок кровеносных сосудов, не оказывают негативный дромотропный эффект и обладают высокой тканевой селективностью. Результаты большого количества исследований, проведенных учеными разных стран за последние 10-15 лет (PREVENT, FACET, VHAS, NORDIL, CAMELOT и др.), убедительно продемонстрировали высокую эффективность БКК дигидропиридинового ряда в профилактике неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с АГ. Поскольку эти препараты обладают метаболической нейтральностью, противоишемическим и органопротекторными свойствами, в настоящее время они рассматриваются в качестве одного из наиболее эффективных классов антигипертензивных средств.

Первым БКК дигидропиридинового ряда, синтезированным более 45 лет назад, стал нифедипин, наиболее изученный антагонист кальция, до сих пор считающийся препаратом-прототипом, с которым сравнивают каждое современное производное дигидропиридина. В многочисленных клинических исследованиях установлена высокая антиангинальная и антигипертензивная эффективность нифедипина. В то же время были обнаружены и такие существенные его недостатки, как относительно низкая биодоступность, недостаточно выраженная тканевая селективность и быстрая элиминация, обуславливающая непродолжительное фармакологическое действие. Именно последняя особенность не только диктует необходимость принимать препарат несколько раз в сутки, создавая определенное неудобство для пациента, но и является препятствием к созданию стабильной концентрации препарата в тканях-мишенях. На практике это выглядит так: быстрое наступление антигипертензивного действия с развитием ряда нежелательных эффектов (связанных с выраженной вазодилатацией), с активацией симпатoadренальной и ренин-ангиотензиновой систем → несколько часов прогнозируемой эффективности → быстрое снижение концентрации препарата в плазме крови.

Таким образом, низкая продолжительность клинического действия, высокая частота побочных реакций в виде вазодилатации и нейрогуморальной активации существенно ограничивают широкое применение нифедипина короткого действия в длительной плановой терапии АГ (Дедова И. С. и др., 2006).

Преимущества дигидропиридиновых БКК III поколения

Вышеуказанные причины заставили ученых искать принципиально новые БКК, а также послужили стимулом к усовершенствованию существующих. Так появилось II поколение антагонистов кальция, в группу которых, согласно классификации Т. Тоуа-Ока и W. Nayler (1996), вошли как ретардные формы БКК первого поколения, так и средства с новой химической структурой (например, феллодипин). Для последних характерны продолжительное действие и относительно высокая селективность. Однако, несмотря на улучшенный фармакокинетический профиль, дигидропиридиновые БКК II поколения все же отличаются недостаточной управляемостью и предсказуемостью фармакологических эффектов, что объясняется их относительно низкой биодоступностью (10-40%), существенными колебаниями концентраций действующего вещества в плазме крови в течение междозового интервала и последующим резким снижением эффективности. Большую часть антагонистов кальция II поколения нужно принимать 2 р/сут, что создает определенные неудобства.

Для дигидропиридиновых БКК III поколения — наиболее современных средств этого класса — характерны высокая биодоступность (60-80%), минимальные колебания концентрации действующего вещества в крови, предсказуемая эффективность, длительное и сверхдлительное действие (24-36 ч), что устраняет необходимость в создании ретардных форм. Эти препараты обладают высокой тканевой

селективностью, благодаря которой они практически не влияют на сократительную функцию миокарда, работу синусового узла и атриовентрикулярную проводимость (McClellan K.J., Jarvis B., 2000). Среди БКК III поколения наиболее популярны амлодипин, лерканидипин и лацидипин. Амлодипин является своего рода препаратом-прототипом в данной группе, он имеет значительную доказательную базу, а его фармакокинетические свойства хорошо изучены. Тем не менее наличие обширного перечня побочных реакций при терапии АГ существенно ограничивает применение препарата. В последние годы в научной литературе широко дискутируется вопрос об усовершенствованной форме амлодипина — S-амлодипине. Согласно данным некоторых исследований, левовращающий изомер амлодипина реже оказывает побочные реакции.

Все же следует отметить, что эффективность S-амлодипина пока что изучена недостаточно, при этом практически отсутствуют достоверные данные сопоставимой эффективности классического рацемата амлодипина и S-амлодипина в плане профилактики риска развития осложнений АГ. В основе терапевтического действия рацемата (смеси S- и R-изомеров) амлодипина лежит способность блокировать медленные кальциевые каналы (каналы L-типа) в гладкомышечных клетках сосудов, этот эффект реализуется за счет S-изомера. Действие R-изомера заключается в умеренной стимуляции синтеза оксида азота (NO) эндотелиальными клетками. Известно, что снижение или отсутствие эндогенной продукции NO при эндотелиальной дисфункции, сопровождающей большинство случаев АГ и ИБС, является одной из ключевых причин развития атеросклеротических и ишемических изменений прежде всего в коронарных сосудах. Фактически при исключении R-изомера препарат лишается антиатерогенного и органопротекторного свойств.

Таким образом, благодаря наличию двух изомеров фармакологические эффекты рацематов дигидропиридиновых БКК не ограничиваются результативным снижением артериального давления (АД), но и обеспечивают надежную профилактику кардиоваскулярных катастроф (Сиренко Ю.Н., 2009).

Лерканидипин: курс на нейропротекцию и эффективный контроль АД

Лерканидипин (Леркамен®, «Берлин-Хеми АГ», Германия), как и другие дигидропиридиновые БКК III поколения, обратимо связывается с кальциевыми каналами L-типа кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, что обуславливает вазодилатацию и снижение АД, при этом не оказывая отрицательного инотропного действия. Несмотря на определенное сходство фармакодинамики, фармакокинетические свойства лерканидипина существенным образом отличаются от таковых амлодипина. Так, лерканидипин медленно проникает в липидный бислой клеточных мембран, где накапливается в высоких концентрациях (в 10-15 раз выше, чем у амлодипина), постепенно блокируя кальциевые каналы. Именно это объясняет плавное начало его антигипертензивного влияния. Длительность действия лерканидипина, невзирая на относительно короткий период полувыведения из плазмы крови (2-5 ч), определяется как раз его способностью создавать высокие концентрации в клеточных мембранах (Barchielli M. et al., 1997).

Лерканидипин является смесью двух изомеров, обладая, помимо антигипертензивного, ярко выраженными органопротекторными свойствами. Эффективно и равномерно снижая АД за счет уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления, препарат практически не влияет на частоту сердечных сокращений и ударный объем. Отсутствие клинически значимой рефлекторной тахикардии отличает лерканидипин от нифедипина, феллодипина и других дигидропиридиновых БКК (McClellan K.J., Jarvis B.). В целом фармакокинетические и фармакодинамические особенности Леркамена связывают с подтвержденным в международных исследованиях минимальным количеством побочных эффектов в классе АКК (Сиренко Ю.Н., 2009).

Много публикаций посвящено исследованию влияния лерканидипина на показатели мозгового кровотока. Результаты этих исследований позволяют говорить о наличии у препарата, помимо антигипертензивного эффекта, дополнительных нейропротекторных свойств. Так, Леркамен способствует морфофункциональному восстановлению сосудов головного мозга, вызывает улучшение церебральной гемодинамики за счет увеличения линейной систолической скорости кровотока в экстракраниальных сосудах каротидного бассейна, есть также данные о гармонизирующем влиянии данного препарата на электрическую активность мозга (Кузнецова С.М., Егорова М.С., 2014). В литературе имеются публикации, подтверждающие антиатеросклеротическую эффективность лерканидипина как при повышенном, так и при нормальном АД. Механизм этого эффекта препарата обусловлен активным влиянием на морфофункциональное состояние эндотелия, снижением темпа депонирования атерогенных липопротеинов в сосудистой стенке (Digiesi V. et al., 2000).

Данные, полученные в ряде экспериментальных работ, свидетельствуют о наличии у лерканидипина нефропротекторных свойств. Так, в работе M. Sabbatini и соавт. (2000) отмечается способность препарата к расширению как приносящей, так и выносящей артериол клубочка, что является основой патофизиологического механизма нефропротекции. Выявленные авторами исследования снижение протеинурии и уменьшение выраженности морфологических признаков повреждения почек при назначении субгипотензивных доз лерканидипина свидетельствуют о его прямом нефропротекторном эффекте. Рассматривается также ряд других возможных механизмов нефропротекции: замедление эффекта фактора роста, уменьшение почечных влияний эндотелина и прочие. В исследовании DIAL (2004) оценивали эффективность и безопасность лерканидипина по сравнению с рамиприлом в отношении скорости экскреции альбумина у пациентов с умеренной АГ и сахарным диабетом (СД) 2 типа. Было установлено, что лечение лерканидипином не усугубляет протеинурию у пациентов с микроальбуминурией и СД, при этом отмечается, что, как и референтный препарат, он обеспечивает значительное уменьшение альбуминурии, снижение систолического и диастолического АД. В выводах отмечена хорошая переносимость лерканидипина, препарат рекомендуется использовать в сочетании с ингибиторами АПФ у пациентов, требующих использования комбинированной терапии для достижения целевых уровней АД.

В исследовании ZAFRA (2005) лерканидипин назначался пациентам с хроническим заболеванием почек (клиренс креатинина <70 мл/мин), у которых не было достигнуто целевое АД 130/85 мм рт. ст. на фоне приема ингибиторов АПФ или сартанов. Добавление к терапии лерканидипина обеспечило существенное снижение АД у 89,2% пациентов, а в 58,1% случаев удалось достичь его целевого значения. Кроме того, отмечалось достоверное увеличение клиренса, а также снижение концентрации холестерина в плазме крови. Частота побочных эффектов была крайне низкой (1,48%), ни у одного из пациентов не возникли отеки.

В 2008 г. в Австралии были обнародованы результаты сравнительного ретроспективного исследования по изучению влияния ряда современных дигидропиридиновых БКК на показатель общей смертности пациентов с АГ. Объектом исследования стали больные, получавшие в период с 2003 по 2006 г. включительно один из четырех БКК (амлодипин, феллодипин, нифедипин и лерканидипин) как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированного лечения АГ. Было обнаружено, что показатель общей смертности в группах участников, получавших нифедипин, амлодипин и феллодипин, был на 75% выше, чем среди использовавших лерканидипин. В то же время пациенты в группах терапии на основе амлодипина, феллодипина и различных ретардных форм нифедипина на 88% чаще прекращали лечение, чем таковые в группе лерканидипина, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата и хорошем комплаеэнсе.

Выводы

1. Леркамен является высокоэффективным антигипертензивным препаратом с доказанными нейро- и нефропротекторными свойствами и способностью эффективно снижать показатель общей смертности

2. Улучшенный профиль переносимости Леркамена позволяет назначать его пациентам, плохо переносящим другие БКК.

3. Леркамен следует рассматривать как препарат выбора во второй линии терапии (после блокаторов РААС) у пациентов с СД и/или патологией почек.

Подготовила **Александра Меркулова**

