

Леркамен® АПФ

леркандипін + еналаприл

Для лікування есенціальної гіпертензії^{1*}



Angeloni E. et al. Clin Exp Hypertens. 2015;37(5):404-410 (lercanidipine+enalapril)

Kai-Hung Cheng et al. Curr Med Res Opin. 2017;33(6):1111-17 (lercanidipine)

Fici F et al. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2020 Feb;27(1):43-9 (lercanidipine+enalapril)



Комбінація двох антигіпертензивних засобів з різними механізмами дії може забезпечити більший захист від розвитку головних серцево-судинних подій та ураження органів мішеней^{2,3,4}

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛЕРКАМЕН® АПФ 10/10 / ЛЕРКАМЕН® АПФ 10/20

Склад: діючі речовини: леркандипін, еналаприл. Леркамен® АПФ 10/10: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить леркандипіну гідрохлориду 10 мг, та еналаприлу малеату 10 мг; Леркамен® АПФ 10/20: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить леркандипіну гідрохлориду 10 мг, та еналаприлу малеату 20 мг. **Показання.** Леркамен® АПФ 10/10: лікування есенціальної гіпертензії у хворих, у яких артеріальний тиск недостатньо контролюється при монотерапії леркандипіну гідрохлоридом у дозі 10 мг. Леркамен® АПФ 10/20: лікування есенціальної гіпертензії у хворих, у яких артеріальний тиск недостатньо контролюється при монотерапії еналаприлу малеатом у дозі 20 мг. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин препарату, будь-якого інгібітору АПФ або блокаторів кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду, а також до будь-якої з допоміжних речовин. Наявність в анамнезі ангіонабряку в результаті попереднього лікування інгібітором АПФ. Спадковий або ідіопатичний ангіонабряк. Вагітність або планування вагітності. Тяжка ниркова недостатність. Тяжка печінкова недостатність та інші. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза: одна таблетка один раз на день як мінімум за 15 хвилин до їди. **Побічні реакції.** Часто (>1/100 до <1/10): Запаморочення, головний біль, кашель. Побічні реакції, що виникають нечасто (>1/1000 до <1/100); рідко (>1/10000 до <1/1000) – див. повну інструкцію. **Виробник.** Рекордати Індустрія Кіміка е Фармачеутика С.п.А., Італія. **Повноважний представник.** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Місцезнаходження представника. Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

* Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік, показань, протипоказань, побічних реакцій, особливостей застосування)¹.

1. Інструкція для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) лікарського засобу ЛЕРКАМЕН® АПФ 10/10 / ЛЕРКАМЕН® АПФ 10/20, РПН® UA/13568/01/01, № UA/13569/01/01 наказ МОЗ України № 228 від 11.02.2021. 2. Borghi C., Santi F. Patient Preference and Adherence 2012;6:449-455. 3. Williams B, Mancia G, et al. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-3104. 4. Rump L.C Arzneimittelforschung 2010; 60(3): 124-130.

Представництво –

«Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»

Адреса: м. Київ, 02098, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88, факс:(044) 494 33 89

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

За ліцензією Recordati

Аспекти клінічного застосування лерканідипіну в пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним із найважливіших і найпоширеніших чинників ризику захворювань серця, цереброваскулярної патології, ниркової недостатності. Втім, незважаючи на значний арсенал антигіпертензивних лікарських засобів, утримувати цільові показники артеріального тиску (АТ) у пацієнтів з АГ на належному рівні часто не вдається. Найчастішими причинами цього є несвоєчасна діагностика АГ, відсутність контролю ефективності лікування та пізня інтенсифікація терапії, неадекватний вибір комбінацій антигіпертензивних засобів, низька прихильність до лікування. Слід зазначити, що цілі лікування АГ не обмежуються лише контролем АТ. Велике значення мають захист і відновлення функції органів-мішеней, що найбільше страждають від АГ. Низка клінічних досліджень продемонструвала, що новий блокатор кальцієвих каналів (БКК) III покоління лерканідипін у режимі монотерапії, а особливо в комбінації з інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) еналаприлом, здатен ефективно вирішувати перелічені проблеми. Поєднання двох антигіпертензивних засобів із різними механізмами дії дає змогу забезпечити ефективний контроль АТ у більшості пацієнтів, сприяє поліпшенню захисту від серйозних серцево-судинних подій і зменшенню ризику ураження органів-мішеней.

Стратегії фармакологічного лікування АГ

Сучасні міжнародні рекомендації з лікування АГ (Американського коледжу кардіології / Американської кардіологічної асоціації (ACC/AHA, 2017), Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH, 2018), Всесвітньої організації охорони здоров'я за 2022 р. та ін.) вказують на практично однакові терапевтичні цілі та фармакологічні підходи для більшості пацієнтів з АГ. Зокрема, всі перелічені настанови рекомендують початкове лікування при неускладненій АГ за допомогою чотирьох основних класів антигіпертензивних засобів: БКК, ІАПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) та тіазидоподібних діуретиків, що мають загалом зіставну антигіпертензивну ефективність [1-4].

Окрім того, в усіх рекомендаціях передбачається можливість стартової терапії АГ низькодозовою комбінацією двох антигіпертензивних препаратів. Для більшості пацієнтів найкращим варіантом початкового лікування вважається поєднання ІАПФ (або БРА) з БКК або тіазидними (тіазидоподібними) діуретиками. При цьому слід звернути увагу на те, що останні європейські рекомендації з ведення пацієнтів з АГ за жодних обставин не рекомендують початок терапії з потрійних комбінацій.

Завдяки своїм особливостям БКК можуть мати суттєві переваги в певних категоріях пацієнтів з АГ. Насамперед це стосується нових представників БКК III покоління, до яких належить лерканідипін.

Лерканідипін: ключові властивості

Механізм дії лерканідипіну пов'язаний зі зворотною блокадою потенціалозалежного трансмембранного потоку іонів кальцію через канали в клітинах судин і кардіоміоцитах, унаслідок чого розвивається системна периферична вазодилатація та знижується АТ [7-9]. Препарат має дуже високу селективність щодо непосмугованої мускулатури судин, що перевищує спорідненість до інших типів непосмугованої мускулатури. Ліпофільність лерканідипіну забезпечує повільний початок дії та тривалий гіпотензивний ефект (до 24 год).

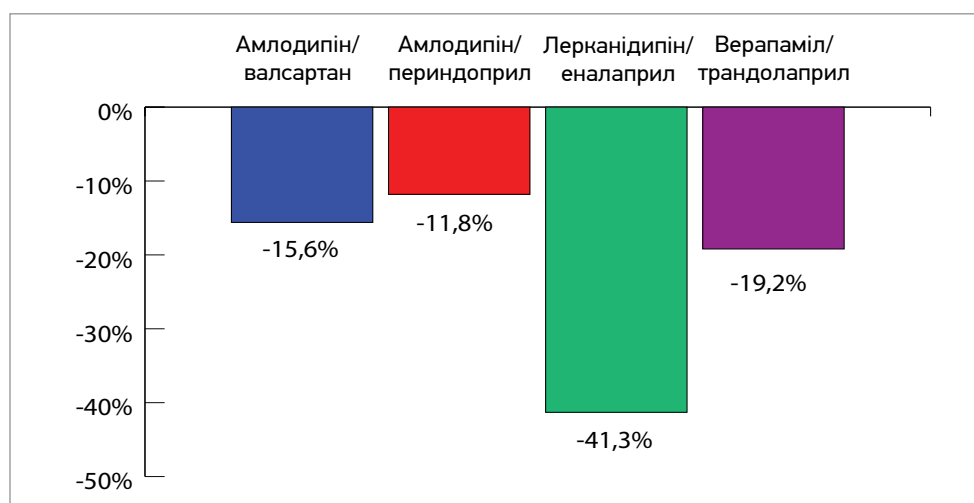


Рис. 1. Зменшення поширеності мікроальбумінурії на тлі терапії АГ різними комбінаціями БКК із блокаторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (668 пацієнтів з АГ та супутнім ЦД, тривалість терапії – 6 міс) (адаптовано з: Fici F. et al. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2020 Jan 9. doi: 10.1007/s40292-020-00358-1)

На відміну від БКК I та II поколінь лерканідипін характеризується відсутністю клінічно значущого підвищення симпатичної активності (рефлекторної тахікардії та вегетативної активації), спричиненого різкою периферичною вазодилатацією [19]. Цей аспект має важливе клінічне значення, враховуючи те, що гіперсимпатикотонія асоціюється з розвитком і прогресуванням ушкодження органів-мішеней і ризиком серцево-судинних подій у пацієнтів з АГ [10, 11].

Структурні або функціональні зміни, спричинені стійкою АГ, призводять до розвитку судинних захворювань атеросклеротичного генезу, а також специфічних патофізіологічних процесів у судинах органів-мішеней, включаючи гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ), зниження функції нирок / альбумінурію, когнітивну дисфункцію та деменцію [12]. У пацієнтів з АГ лікування лерканідипіном пов'язане не лише зі зниженням ризику перелічених ускладнень, але й зі зворотним розвитком указаних патологічних змін.

Ангіопротекторний ефект

Було доведено, що застосування лерканідипіну в режимі монотерапії або в комбінації з еналаприлом чинить позитивний вплив на мікросудинні зміни в артеріолах сітківки в пацієнтів з АГ [13]. Про це свідчить зменшення співвідношення між товщиною стінки артеріоли та діаметром її просвіту вже після 4 тиж терапії лерканідипіном. У разі додаткового застосування еналаприлу цей ефект покращувався, що вказує на посилення

ангіопротекторних властивостей комбінації лерканідипін/еналаприл. На тлі лікування лерканідипіном підвищувався рівень циркулювальних ендотеліальних клітин-попередників, що вказує на потенційний ендотеліопротекторний ефект препарату [14].

Також було показано, що лікування лерканідипіном супроводжується зменшенням жорсткості артеріальних судин і швидкості поширення пульсової хвилі [15]. Отже, застосування лерканідипіну забезпечує покращення стану як мікро-, так і макросудинного русла.

Зменшення ГЛШ

Відомо, що ГЛШ пов'язана з підвищеним ризиком серцево-судинної захворюваності та смертності, показники яких знижуються разом із регресією гіпертрофії міокарда [17]. Наявні результати клінічних досліджень загалом вказують на те, що лерканідипін у поєднанні з ІАПФ або БРА сприяє зменшенню маси лівого шлуночка, потенційно зменшуючи ризик серцево-судинної захворюваності та смертності, пов'язаних із ГЛШ [17].

Нефропротекторна дія

Зниження функції нирок та/або наявність альбумінурії є ключовими ознаками ураження нирок при АГ [18]. Лікування пацієнтів з АГ лерканідипіном забезпечує зниження екскреції альбуміну із сечею та поліпшення функції нирок [19].

Результати проспективного відкритого дослідження RED LEVEL вказують на те, що в пацієнтів з альбумінурією й АГ від легкого до помірного ступеня,

котрі раніше отримували повну дозу ІАПФ або БРА, застосування комбінації лерканідипіну й еналаприлу порівняно з використанням комбінації амлодипін/еналаприл сприяє значному зниженню рівня альбумінурії через 12 міс лікування ($p=0,0011$) [20].

У нещодавньому обсерваційному перехресному дослідженні РАІТ оцінювали функцію нирок у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та хронічною нирковою недостатністю від легкого до помірного ступеня на тлі лікування різними комбінаціями БКК і БРА (амлодипін/валсартан) або ІАПФ (амлодипін/периндоприл, верапаміл/трандолаприл або лерканідипін/еналаприл) протягом 6 міс [21]. Хоча всі комбінації однаково знижували АТ, при цьому через 6 міс терапії частка пацієнтів із нормоальбумінурією була значно вищою при застосуванні комбінації лерканідипін/еналаприл (рис. 1).

Сучасні дані клінічних досліджень свідчать про те, що лерканідипін як у режимі монотерапії, так і в комбінації з ІАПФ забезпечує антипротеїнуричну дію незалежно від показників АТ, що вказує на нефропротекторні властивості цього препарату.

Ефективність лерканідипіну в монотерапії АГ

Ефективність різних доз лерканідипіну в монотерапії оцінювали в короткотермінових дослідженнях. Одноразові добові дози 10 і 20 мг показали значний і тривалий антигіпертензивний ефект протягом 24 год у пацієнтів із легкою або помірною АГ [22-24], а дози 20-40 мг були ефективними в пацієнтів із тяжкою АГ [25]. Довгострокове інтервенційне дослідження показало, що антигіпертензивний ефект, зумовлений прийомом лерканідипіну в дозах 10-20 мг, був очевидним після 4 тиж застосування препарату ($p<0,001$) і продовжував зберігатися після 12 міс безперервного лікування. У 49% пацієнтів вдалося досягти нормалізації діастолічного АТ (ДАТ) [26].

У великому обсерваційному дослідженні ELYPSE за участю 9059 пацієнтів із рутинної клінічної практики з АГ 1 або 2 ступеня монотерапія лерканідипіном сприяла значному зниженню АТ після 4 тиж лікування ($p<0,001$). Через 1 і 3 міс лікування нормалізації АТ досягли 16 і 32% пацієнтів відповідно (нормалізації ДАТ – 64 та 50%) [27].

Ефективність лерканідипіну порівняно з іншими БКК

Наразі є результати 14 завершених доступних досліджень у паралельних групах, у яких порівнювали ефективність лерканідипіну з одним із БКК (п'ять досліджень – з амлодипіном, по три – з ніфедипіном і фелодипіном, по одному – з нітредипіном, манідипіном і верапамілом) [28].

За підсумками отриманих даних лерканідипін був настільки ж ефективним у зниженні систолічного АТ (САТ) і ДАТ, як і будь-який інший БКК. Загальна частка пацієнтів, які відповіли на терапію після 4 тиж прийому препарату, була подібною серед тих, хто отримував лерканідипін або інші БКК (58-86 проти 56-78%), як і частка пацієнтів, яким вдалося нормалізувати АТ (46-86 проти 33-89%) [29-35].

Фіксована комбінація лерканідипін/еналаприл

Оскільки механізми дії БКК й інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи принципово відрізняються, комбінація цих препаратів здатна забезпечити взаємодоповнювальний ефект. У пацієнтів із нещодавно діагностованою АГ I або II стадії, а також у осіб із неадекватним контролем АТ на тлі традиційної низькодозової монотерапії комбіноване лікування БКК й ІАПФ може бути особливо ефективним [36-38].

Ефективність і безпеку фіксованої комбінації лерканідипіну (10 мг) й еналаприлу (20 мг) у щоденній практиці вивчали J. Scholze та співавт. у популяції пацієнтів із недостатньою ефективністю або непереносимістю попереднього лікування цими препаратами в режимі монотерапії. Лікування оцінювали з огляду на показники добового моніторингу АТ на початку та через 3 міс спостереження. Наприкінці дослідження САТ і ДАТ знизилися в середньому на -29,2 та -14,2 мм рт. ст. (рис. 2). Індекс варіабельності АТ був істотно знижений порівняно з вихідним рівнем протягом 24 год (14,2±4,2 проти 16,3±4,0; p<0,001).

Застосування фіксованої дози лерканідипіну/еналаприлу добре переносилося в усіх опублікованих клінічних випробуваннях. Побічні ефекти зазвичай були мінущими та мали легкий ступінь тяжкості, не було повідомлень про периферичні набряки [46-49]. Найпоширенішими побічними явищами, пов'язаними із застосуванням комбінації лерканідипін/еналаприл, були кашель і запаморочення. Клінічно значущих відмінностей у частоті серцевих скорочень між групами лікування не спостерігалось, і 24-годинний показник залишався стабільним у разі всіх видів лікування [50]. Відсутність негативного впливу комбінації лерканідипін/еналаприл на метаболізм ліпідів і глюкози є додатковою її перевагою в лікуванні пацієнтів з АГ [51].

Лікування лерканідипіном пацієнтів різних груп

АГ зазвичай супроводжується іншими захворюваннями, які можуть збільшити серцево-судинний ризик і потребують специфічних стратегій лікування [52-54]. Крім обсерваційних досліджень, які вже включали пацієнтів із широким спектром супутніх

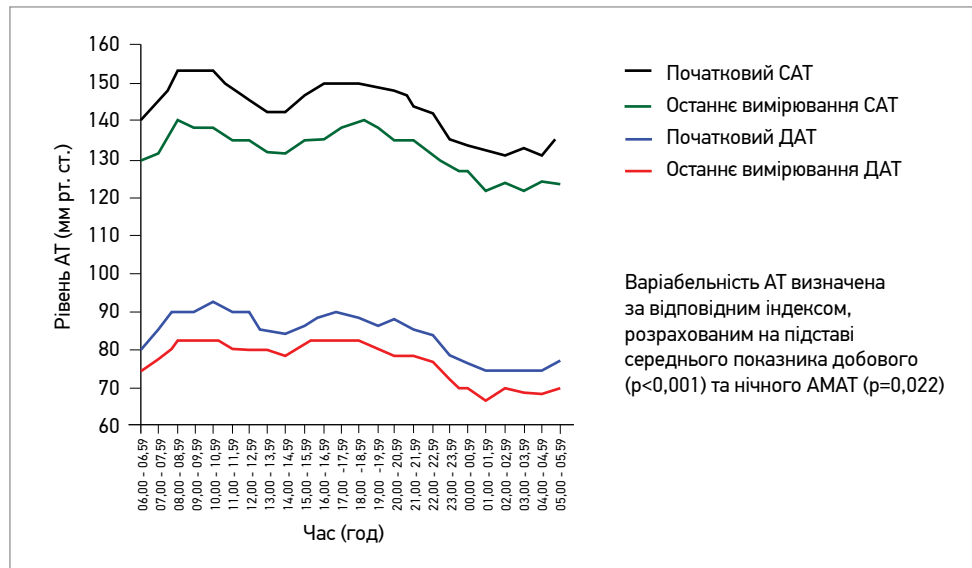


Рис. 2. Добове амбулаторне моніторування АТ (АМАТ) на початку та через 3 міс терапії із застосування фіксованої комбінації лерканідипін/еналаприл (адаптовано з: Scholze J et al. Expert Opin Pharmacother 2011; 12 (18): 2771-9)

захворювань, терапевтичну ефективність лерканідипіну оцінювали в режимі монотерапії, додаткової терапії (вільна комбінація) або у складі фіксованої комбінації в пацієнтів із такою супутньою патологією, як ЦД 2 типу, ожиріння, хронічна ниркова недостатність та ін.

ЦД 2 типу, ожиріння, метаболічний синдром

У рандомізованому дослідженні за участю пацієнтів із ЦД 2 типу та легкою АГ лише комбінація лерканідипін/еналаприл дала змогу значно знизити ДАТ після 12 міс лікування (p<0,05), тоді як обидві комбінації (лерканідипін/еналаприл і лерканідипін/гідрохлортіазид) ефективно знижували САТ (p<0,05). Терапія фіксованою комбінацією лерканідипін/еналаприл супроводжувалася кращим контролем метаболічних параметрів (глікозильованого гемоглобіну й індексу НОМА-R) [55].

Стратифікований аналіз за участю пацієнтів із ЦД 2 типу з вираженою АГ та високим серцево-судинним ризиком показав, що відсоток відповіді на терапію був найвищим серед осіб, які отримували фіксовані комбінації лерканідипін/еналаприл або амлодипін/периндоприл порівняно із застосуванням інших комбінацій (еналаприл/гідрохлортіазид, олмесартан/гідрохлортіазид, телмісартан/гідрохлортіазид) [56].

У 26-тижневому перехресному дослідженні за участю пацієнтів з ожирінням і АГ, яка не контролювалася монотерапією ІАПФ, було показано, що додавання лерканідипіну або фелодипіну до еналаприлу суттєво знижувало АТ (p<0,01), причому величина зниження була більшою для лерканідипіну, ніж для фелодипіну [57]. Слід зазначити, що індекс НОМА знижувався при застосуванні комбінації лерканідипін/еналаприл, але залишався майже незмінним під час лікування комбінацією фелодипін/еналаприл (p<0,05).

Проспективне дослідження в паралельних групах у пацієнтів із метаболічним синдромом і неконтрольованим АТ на тлі монотерапії ІАПФ продемонструвало, що додавання лерканідипіну або гідрохлортіазиду до еналаприлу суттєво знижувало АТ (p<0,05) [58]. Проте комбінація лерканідипіну значно знижувала рівень тригліцеридів і підвищувала рівень

ліпопротеїнів високої густини, тоді як указані параметри не змінювалися на тлі застосування комбінації з гідрохлортіазидом.

Пацієнти високого серцево-судинного ризику

У проспективному обсерваційному дослідженні LAURA оцінювали ефект лерканідипіну протягом 6 міс у великій когорті пацієнтів із легкою та помірною АГ і різними рівнями серцево-судинного ризику. Зниження АТ спостерігалось в усіх групах пацієнтів, хоча значніше зниження АТ було отримано серед пацієнтів дуже високого серцево-судинного ризику. Контролю АТ вдалося досягти в 55% пацієнтів, які отримували лерканідипін у дозі 10 мг/добу, й у 82% пацієнтів, яким підвищили дозу препарату до 20 мг/добу. Лише 18% пацієнтів потребували додавання інших антигіпертензивних препаратів для досягнення цільового АТ [59].

У проспективному дослідженні за участю пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком фіксована комбінація лерканідипін/еналаприл продемонструвала вищі показники досягнення цільового АТ, ніж інші комбінації, хоча різниця не була статистично значущою [60].

Враховуючи результати наведених досліджень, доцільно припустити, що лерканідипін може мати особливе значення для пацієнтів із високим ризиком серцево-судинних подій.

Пацієнти літнього віку

Літні люди мають найбільшу поширеність АГ і найвищий ризик серцево-судинної захворюваності та смертності. Досягнення цільового АТ у цих пацієнтів, більшість з яких отримують чимало препаратів із приводу багатьох супутніх захворювань, є непростою у зв'язку з можливою взаємодією між ліками та низькою прихильністю до лікування [61].

Антигіпертензивну ефективність лерканідипіну в пацієнтів похилого віку оцінювали в режимі монотерапії у двох короткотермінових рандомізованих контрольованих дослідженнях і двох довготривалих (6 міс) [62-64]. У пацієнтів з АГ від легкого до помірного ступеня після 4 тиж лікування середнє зниження САТ на тлі застосування лерканідипіну становило -15 мм рт. ст., а ДАТ – -7,1 мм рт. ст. Нормалізації АТ досягли 52,3% пацієнтів [65]. У довготривалих дослідженнях середнє зниження АТ коливалось в межах 26-27,5 мм рт. ст. для САТ і 13-14 мм рт. ст. для ДАТ, контроль АТ був досягнутий у 68% пацієнтів [66].

Дослідження ELLE в паралельних групах, у якому порівнювали лерканідипін із лацидипіном і ніфедипіном, продемонструвало, що антигіпертензивна ефективність цих трьох препаратів була подібною після 24 тиж лікування [67]. Проте частка пацієнтів, які досягли нормалізації АТ у групах лерканідипіну та ніфедипіну, була вищою, ніж у групі лацидипіну (96 і 100 проти 87%; p<0,001), як і частка пацієнтів, що відповіли на лікування (96 і 100 проти 85%; p<0,001).

Двомісячне обсерваційне дослідження, в якому оцінювали ефективність фіксованої комбінації лерканідипін/еналаприл, показало, що зниження АТ у підгрупі пацієнтів літнього віку (≥60 років) було меншим, ніж у пацієнтів середнього віку (<60 років; p=0,001), хоча показники контролю АТ були подібними (51,1% у пацієнтів <60 років і 50% у пацієнтів віком ≥60 років) [68].

Загалом доступні клінічні дані свідчать про те, що антигіпертензивний ефект лерканідипіну окремо або в комбінації в пацієнтів старшого віку порівнянний з ефектом, зареєстрованим у молодих пацієнтів.

Висновки

Лерканідипін є сучасним препаратом останньої генерації дигідропіридино-вих БКК, що характеризується покращеною переносимістю та низьким ризиком розвитку побічних ефектів порівняно з іншими представниками групи. Дослідження останніх років продемонстрували низку переваг фіксованої комбінації лерканідипіну з ІАПФ (еналаприлом):

- вираженіший антигіпертензивний ефект;
- зменшення проявів побічної дії БКК (тахікардії) через пригнічення активності симпатичної нервової системи під впливом ІАПФ і периферичних набряків, зумовлених дилатацією артерій і підвищенням градієнта тиску на мембранах капілярів під впливом БКК, що компенсується венодилатативним ефектом ІАПФ;
- зменшення частоти смерті та серцево-судинних ускладнень (інфаркт міокарда, інсульт) у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком;
- спрощення режиму прийому та підвищення прихильності до тривалого лікування.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував В'ячеслав Килимчук