

Труднощі в лікуванні артеріальної гіпертензії: які питання може вирішити лерканидипін?

О.М. БАРНА, д. мед. н., професор; О.В. ЛАПШИН, к. мед. н.

/Національна медична академія
післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика, Київ/

Резюме

Трудности в лечении артериальной гипертензии: какие вопросы может решить лерканидипин?

О.Н. Барна, О.В. Лапшин

Артериальная гипертензия является одним из наиболее важных и распространенных факторов риска в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Даже несмотря на доступность новых и эффективных антигипертензивных препаратов, лишь небольшое количество пациентов с артериальной гипертензией достигают целевого значения артериального давления (АД). Это обусловлено частично тем, что пациенты нечетко придерживаются назначенного лечения и/или у них развиваются побочные реакции. Традиционно монотерапия использовалась в качестве первого выбора лечения для достижения целевого АД; и если она не помогала, рассматривалось назначение комбинированной терапии. Применение комбинаций препаратов может улучшить приверженность пациента к лечению и достичь контроля АД. Комбинирование двух антигипертензивных средств (лерканидипин и эналаприл) с разными механизмами действия обеспечивают большую защиту от повреждения органов-мишеней.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, блокаторы кальциевых каналов, лерканидипин

Summary

The Difficulties in Treatment of Hypertension: What Questions Can Decide Lercanidipine?

O.N. Barna, O.V. Lapshin

Hypertension is one of the most important and widespread risk factors for the development of cardiovascular disease. Even with the availability of novel and efficacious antihypertensive agents, an insufficient number of hypertensive patients achieve their desired blood pressure (BP) target. This failure is partly due to the fact that many patients do not strictly adhere to their drug therapy and/or they report the presence of adverse effects. Traditionally, monotherapy is used as first-line treatment to achieve BP targets; however, when this fails, combination therapy is then required. In light of the need to attain BP goals, combination therapy is currently recommended. The administration drug combinations should also improve patient adherence to therapy and therefore help in achieving BP control. Combining two antihypertensive agents (lercanidipine and enalapril) with different mechanisms of action may provide greater protection against the development of end-organ damage.

Key words: hypertension, combination therapy, calcium channel blockers, lercanidipine

Незважаючи на велике значення, яке ми надаємо науковій літературі і керівництвам, дуже часто реальність в клінічних умовах сильно відрізняється від того, що очікується, спираючись на отримані знання. Типовим прикладом є ефективність лікування артеріальної гіпертензії (АГ) в загальній популяції. Давно встановлено, що серцево-судинні захворювання (ССЗ) є головною причиною захворюваності і смертності в усьому світі, і це пов'язано зі значною поширеністю серцево-судинних факторів ризику і недостатністю їх адекватного контролю. Есенціальна гіпертензія розглядається як найважливіший фактор ризику розвитку ССЗ. Такий висновок можна зробити, ґрунтуючись на її високій поширеності (приблизно серед 50% дорослого населення), а також зважаючи на її прямиий лінійний зв'язок із виникненням серцево-судинних подій. Вважається, що це пов'язано переважно з недостатньою прихильністю пацієнтів до застосування антигіпертензивного лікування і недотриманням рекомендацій щодо змін способу життя.

Досягнення цільових рівнів артеріального тиску

Досягнення цільових рівнів артеріального тиску (АТ) насамперед пов'язане з нормалізацією АТ, що є основним механізмом, за рахунок якого антигіпертензивна терапія має вплив на зниження смертності і захворюваності. Відповідно до цього керівництвами Європейського товариства гіпертензії/Європейського товариства кардіологів визначено цільовий рівень АТ на рівні до 130/80–89 мм рт.ст. у всіх пацієнтів з АГ.

Слід було б очікувати, що, зважаючи на доступність відносно великої кількості антигіпертензивних препаратів різних класів, досягнення зниження АТ є легкодосяжною метою. Втім, відомо, що зниження АТ не є еквівалентом його нормалізації, особливо в клінічній практиці. Як показала практика, нормалізація АТ (<140/90 мм рт.ст.) – непроста ціль, що демонструється відносно низьким процентом пацієнтів з АГ, які досягли цієї мети (менше 40%

пацієнтів в усьому світі). Цілком зрозуміло, що недостатній контроль АТ призводить до негативних наслідків ССЗ.

Чому ж так важко нормалізувати АТ в клінічній практиці? Проблема – в медичній інертності, якій, як правило, надають значення (хоча і невірно). Чи повинні розглядатись інші фактори? Зауважимо, що нормалізація АТ в цілому вимагає значного зниження АТ. Досягнення цієї мети є досить складним завданням, особливо це стосується систолічного АТ (САТ). В контрольованих клінічних дослідженнях було показано, що лише 50% пацієнтів досягають цільового рівня САТ 140 мм рт.ст., в той час як діастолічний АТ (ДАТ) легко знижується нижче 90 мм рт.ст. Ситуація може виявитись навіть гіршою, якщо врахувати пацієнтів, які вимагають більш агресивного контролю АТ. Зокрема, це хворі на цукровий діабет (ЦД). Цільового рівня САТ (130 мм рт.ст.) у них не було досягнуто в жодному з клінічних досліджень з антигіпертензивного лікування, до яких були включені пацієнти з ЦД; водночас, близько 50% пацієнтів вдавалося досягти цільового рівня ДАТ – 80 мм рт.ст.

Враховуючи, що зазначені дані стосуються контрольованих клінічних досліджень, при проведенні яких комплаєнс та медична увага, як правило, більш виражені, ніж під час рутинної клінічної практики, необхідно розглядати інші причини невдач при спробі досягти цільового значення САТ. Відносна складність у зниженні САТ може бути пов'язана зі збільшенням артеріальної жорсткості – процесом, який характеризує вік судин. Похилий вік, ожиріння, ЦД і хронічна ниркова недостатність є найпотужнішими факторами ризику розвитку неконтрольованої АГ, причому в майбутньому очікується зростання поширеності цих факторів ризику. Вдале лікування резистентної АГ вимагає, крім медикаментозної терапії, також ретельної, часом – агресивної корекції стилю життя (наприклад, зменшення вживання солі, діагностика та відповідне лікування причин, які можуть викликати вторинну АГ, використання ефективної комбінованої терапії, додатковий вплив на інші фактори серцево-судинного ризику – вагу масу тіла, порушення ліпідного обміну тощо).

Комбінована терапія: початкова і оптимальна антигіпертензивна терапія

На сьогоднішній день справедливими залишаються дві стратегії початку антигіпертензивного лікування як у вигляді монотерапії, так і у вигляді комбінованої терапії, однак керівництва все більше регламентують початок призначення антигіпертензивних препаратів саме з комбінованої терапії. Особливо це стосується пацієнтів високого і дуже високого серцево-судинного ризику, а також при значних підвищеннях рівня АТ. Саме комбінована терапія дозволяє нам швидко досягти терапевтичних цілей і, відповідно, зробити комплаєнс пацієнта до антигіпертензивної терапії досить високим.

Відносно небагато досліджень безпосередньо порівнювали чотири великі класи антигіпертензивних препаратів (інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту – ІАПФ, блокатори кальцієвих каналів, блокатори β -адренорецепторів і діуретики) на пульсовий АТ, центральний АТ і артеріальну жорсткість судин. В одному з рандомізованих досліджень 59 осіб літнього віку, у яких було виявлено неліковану ізольовану систолічну АГ, при-

значався один із наступних антигіпертензивних препаратів: периндоприл, атенолол, лерканідипін або бендрофлуазид. Центральний і периферичний АТ, відбиття хвилі тиску і артеріальну жорсткість судин оцінювали на початку дослідження, через 2 тижні терапії плацебо і через 10 тижнів активного лікування. Периферичний САТ і периферичний пульсовий тиск зменшувалися подібним чином в чотирьох групах препаратів. Більш того, всі препарати, крім атенололу, знижували центральний АТ. Лерканідипін виявився єдиним із препаратів, який значно знизив хвилю відбиття (Aix), в той час як атенолол збільшив цей показник, хоча цей ефект виявився недостовірним після корекції за частотою серцевих скорочень. Аортальна PWV залишилася незмінною в усіх групах препаратів.

При виборі препарату для лікування АГ необхідно мати на увазі:

- активність препарату, тобто ступінь зниження АТ;
- тривалість дії препарату, а саме – необхідність рівномірного зниження АТ протягом інтервалу впливу дози (по можливості 24 години);
- особливий вплив на цільові органи-мішені або супутні клінічні стани.

Хоча лікарі усвідомлюють ступінь зниження АТ, вони, як правило, не оцінюють 24-годинний ефект препаратів. Пролонгована дія і збалансована ефективність протягом 24 годин зменшує коефіцієнт «пік/провал», що є важливим аспектом для розгляду, оскільки середні значення 24-годинного моніторингу і варіабельність АТ тісно пов'язані з серцево-судинними подіями.

Насправді, так званий коефіцієнт респондентів (кількість пацієнтів, які досягли ремісії та покращення стану) для будь-якого з препаратів при застосуванні монотерапії (зниження САТ на 20 мм рт.ст. та ДАТ на 10 мм рт.ст.) становить близько 50%, а можливість використання будь-якого з препаратів самостійно для досягнення цільового рівня АТ (140/90 мм рт.ст.) не перевищує 20–30% в загальній популяції пацієнтів з АГ, крім пацієнтів з АГ I ступеня.

Як вже було сказано, більшості пацієнтів з АГ потрібна комбінована терапія. Вона може бути ефективною у пацієнтів, які не відповідають на монотерапію, а також необхідна для досягнення контролю АТ для 75–80% тих, у кого зафіксовано АГ від легкого до помірного ступеня. Крім того, фармакологічна і фізіологічна взаємодія пояснює більшу ефективність комбінації препаратів.

Керівництва 2007 ESH/ESC та перегляд їх від 2009 року рекомендують використовувати комбінацію з двох препаратів як початкову терапію у пацієнтів з АГ з початковим високим АТ або високим/дуже високим серцево-судинним ризиком щодо наявності ушкодження органів-мішеней, ЦД 2-го типу, захворювань нирок або наявності в анамнезі ССЗ. Чинні керівництва рекомендують розпочинати лікування з комбінації двох препаратів у низьких дозах.

Основні переваги комбінованої терапії:

- 1) покращення антигіпертензивної ефективності за рахунок комбінації кількох механізмів дії;
- 2) зменшення вірогідності виникнення побічних ефектів за рахунок зменшення доз, що використовуються;
- 3) більший рівень комплаєнтності за рахунок використання фіксованої дози або в перспективі – використання однієї таблетки;
- 4) зменшення часу для досягнення цільового рівня АТ.

В клінічній практиці використовується ціла низка комбінацій з фіксованими дозами. До них належать комбінації БАР + гідрохлоротіазид, ІАПФ + гідрохлоротіазид, блокатор β-адренорецепторів + гідрохлоротіазид, блокатор кальцієвих каналів + ІАПФ. Проте ці комбінації не завжди є взаємозамінними, оскільки мають різну переносимість і різний профіль безпечності, а також не є однаково доступними в різних країнах.

В останні роки виникла значна зацікавленість щодо комбінації ІАПФ з блокатором кальцієвих каналів. Це є закономірним наслідком результатів досліджень ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm) і ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension). Ці дослідження показали, що така комбінація краща за поєднання блокатора β-адренорецепторів з тіазидовим діуретиком або ІАПФ з тіазидовим діуретиком. Грунтуючись на результатах дослідження ACCOMPLISH, комбінація ІАПФ з блокатором кальцієвих каналів може розглядатись як терапія першого вибору в лікування пацієнтів з АГ. Також важливо підкреслити, що використання ІАПФ зменшує такий побічний ефект блокаторів кальцієвих каналів, як набряки на гомілках. На початку лікування блокатор РААС повинен використовуватись у повній дозі, а блокатор кальцієвих каналів – у низькій дозі з подальшим використанням обох препаратів у повних дозах для того, щоб досягнути цільового значення АТ.

Поєднання блокаторів кальцієвих каналів з ІАПФ має патофізіологічне підґрунтя, крім того, нещодавно був продемонстрований і кращий ренопротективний вплив у пацієнтів високого ризику порівняно із застосуванням комбінації ІАПФ + діуретик.

Оскільки механізм дії блокаторів кальцієвих каналів відрізняється від такого у ІАПФ, одночасне їх застосування має синергічний та доповнюючий вплив. Блокатори кальцієвих каналів є потужними вазодилататорами, що викликає активацію симпатичної нервової системи і ренін-ангіотензинової системи. Тому застосування ІАПФ може зменшити цю надмірну активацію. Більш того, оскільки блокатори кальцієвих каналів викликають негативний баланс натрію і збільшують рівні ангіотензину II, це може посилити антигіпертензивний ефект ІАПФ. ІАПФ зменшують набряк гомілок, викликаний блокаторами кальцієвих каналів, завдяки здатності розширювати одночасно артеріальне судинне русло і венозні емкісні судини.

Дані досліджень показують, що комбінована терапія лерканідипіну з еналаприлом добре переноситься, а частота виникнення побічних ефектів подібна до такої, як при застосуванні цих препаратів у монотерапії. Побічні ефекти, як правило, транзиторні і легкого ступеня тяжкості. Повідомлень про набряки гомілок не було. Що цікаво, клінічно достовірної різниці між рівнем серцевих скорочень в різних групах лікування не відзначалося, а 24-годинна частота серцевих скорочень залишалася стабільною при всіх видах лікування.

Лерканідипін як представник класу антагоністів кальцію

Серед відомих класів антигіпертензивних препаратів, які рекомендовані сучасним керівництвом як перший ряд антигіпертен-

зивної терапії, в плані антигіпертензивної активності, без сумніву, лідером є антагоністи кальцію. Саме при призначенні цих препаратів чи в складі монотерапії, чи в складі комбінованої терапії нам вдається досягнути найбільш вагомого зниження рівня АТ. Не секрет, що деякі успішні фіксовані антигіпертензивні комбінації проявляють свій потужний антигіпертензивний ефект саме завдяки наявності в них дигідропіридинового антагоніста кальцію. Одним із цікавих і особливих за деякими властивостями антагоністів кальцію третього покоління є лерканідипін.

Лерканідипін конкурентно зв'язується з дигідропіридиновими локусами кальцієвих каналів L-типу в гладеньком'язових клітинах і кардіоміоцитах судин, є інгібітором трансмембранного току іонів кальцію та зумовлює, таким чином, розслаблення гладеньких м'язів. Як і у інших дигідропіридинів, які застосовуються у вигляді рацемічної суміші, антигіпертензивна активність лерканідипіну пояснюється, головним чином, наявністю такої у S-енантіомера, афінність якого до кальцієвих каналів L-типу у 100–200 разів вища, ніж у R-енантіомера. При цьому R-енантіомер відіграє дуже важливу роль у складі дигідропіридинів – він відповідає за антиатеросклеротичні, антипроліферативні, а в лерканідипіні – ще й за антиоксидатні властивості. Саме з цієї причини препарати класу дигідропіридинів, що не містять правообертаючого ізомеру, мають обмежене застосування.

Завдяки високій ліпофільності лерканідипін добре розчиняється в мембранних структурах і здатен накопичуватися всередині гідрофобного компартмента подвійного фосfolіпідного шару клітинних мембран. Як було показано в експериментальних моделях, антигіпертензивний ефект лерканідипіну є наслідком периферичної вазодилатації та зниження загальної периферичної опірності судин.

Дані дослідження *in vitro* свідчать, що лерканідипін, на відміну від інших дигідропіридинових антагоністів кальцію, має високу селективність щодо гладеньких м'язів судин, і цей вплив переважає впливи на інші типи гладеньких м'язів.

Лерканідипін – дигідропіридиновий блокатор кальцієвих каналів третього покоління, який вирізняється високою ліпофільністю та селективністю до гладеньком'язових волокон судин без негативного інотропного ефекту, за рахунок чого реалізується поступовий і пролонгований антигіпертензивний ефект, а також краща переносимість порівняно з іншими дигідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів, оскільки він не викликає активацію симпатичної нервової системи і рефлекторну тахікардію.

Лерканідипін може використовуватись у вигляді монотерапії у пацієнтів з АГ. В дослідженнях було показано, що лерканідипін (5–40 мг) достовірно знижує як САТ, так і ДАТ. Більше того, було показано, що він так само ефективний, як і інші блокатори кальцієвих каналів та різні антигіпертензивні препарати. Також було показано, що крім пацієнтів, які мають високий серцево-судинний ризик, лерканідипін дуже ефективний при резистентній АГ, у пацієнтів похилого віку, а також у хворих на ЦД. Позитивний вплив лерканідипіну має не лише на регулювання АТ. Зокрема, було виявлено антиатерогенний та глюкозознижуючий вплив на додаток до покращення ліпідного профілю. Суттєвою перевагою лерканідипіну порівняно з іншими антагоністами кальцію дигідропіридинового ряду, без сумніву, є менша частота поширеного побіч-

ного ефекту – набряків нижніх кінцівок – при його використанні. Оскільки це є одним із основних лімітуючих факторів, які не дозволяють призначати більш високі дози цього класу препаратів, менша вираженість даної побічної дії лерканідипіну є його суттєвою перевагою порівняно з іншими представниками цього підкласу антигіпертензивних засобів.

Ще однією важливою перевагою є те, що в ретроспективному австралійському дослідженні впливу різних дигідропіридинів (амлодипін, ніфедипін, фелодипін, лерканідипін) на рівень загальної смертності було вперше показано, що при лікуванні іншими дигідропіридинами показник загальної смертності за 4 роки спостереження був на 75% вищим, ніж при використанні лерканідипіну.

Антиатерогенні ефекти і антиішемічна дія

Як і інші антагоністи кальцієвих каналів, лерканідипін володіє вираженим антиатерогенним ефектом, який не пов'язаний безпосередньо з його антигіпертензивною активністю. В концентраціях 10–15 мкмоль/л лерканідипін дозозалежно викликає проліферацію гладеньком'язових клітин артерій та їх міграцію *in vitro* і зменшує ступінь атеросклеротичного ураження судин при гіперхолестеринемії. Дослідження за участі пацієнтів з АГ та ЦД 2-го типу або без цього супутнього захворювання показали, що лерканідипін має також антиоксидантну активність. При прийомі лерканідипіну в дозі 10 мг на добу протягом 16 тижнів було встановлено достовірне зменшення інтенсивності окислення ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) у пацієнтів з АГ та ЦД ($p < 0,001$ порівняно з початковими показниками), співвідносно з таким при терапії лозартаном в дозі 50 мг на добу.

Як і інші антагоністи кальцію, лерканідипін має виражену антиішемічну (антиангінальну) дію. Крім того, він може ослаблювати ішемічно-реперфузійне ураження міокарда. На відміну від багатьох антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду, лерканідипін чинить кардіопротективні ефекти, в основі яких – його здатність гальмувати окислювальний стрес та ослаблювати коронарно-вазokonстрикторну дію ендотеліну-1 [15, 26, 27]. Антиішемічні ефекти лерканідипіну роблять його препаратом вибору для лікування АГ у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС). На відміну від антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду нетривалої дії, лерканідипін позбавлений будь-якої проішемічної дії. За даними спеціального дослідження, електрокардіографічні ознаки можливої ішемії міокарда з'явилися під час лікування лерканідипіном у 1,9% хворих та зникли – у 4,0%. Для порівняння: при призначенні плацебо електрокардіографічні ознаки можливої ішемії міокарда з'явилися у 2,1% пацієнтів та зникли – у 1,4%. Лерканідипін не чинить значного впливу на ліпідний стан крові, однак в експериментальних дослідженнях він запобігає розвитку атеросклерозу. Антиатерогенна дія лерканідипіну не залежить від його впливу на рівень АТ і плазменні концентрації ліпопротеїдів або апопротеїнів. У хворих на ЦД він не чинить несприятливого впливу на рівні глюкози, а за деякими спостереженнями, викликає невелике, але статистично достовірне зниження рівнів глюкози натще і концентрації глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) [15, 24].

Метаболічні ефекти у пацієнтів з цукровим діабетом

Лерканідипін є метаболічно нейтральним препаратом або навіть має позитивний вплив на метаболізм ліпідів у пацієнтів з есенціальною АГ та у пацієнтів з ЦД 2-го типу і м'якою/помірною АГ. Як свідчать результати подвійних сліпих і одинарних сліпих рандомізованих досліджень, лерканідипін (10–30 мг на добу протягом 24–48 тижнів) достовірно не змінює у пацієнтів з АГ концентрацію в сироватці крові загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ), ХС ЛПНГ, тригліцеридів або аполіпопротеїнів А1 та В. Прийом лерканідипіну в дозі 10 мг на добу, як і лосартану в дозі 50 мг на добу, протягом 16 тижнів достовірно не змінював ліпідний профіль у пацієнтів з АГ та ЦД 2-го типу. Більше того, в одному з клінічних досліджень на фоні терапії лерканідипіном в дозі 10 мг на добу протягом 6 місяців у пацієнтів з АГ було продемонстровано зниження рівнів ОХС, ХС ЛПНГ і тригліцеридів (усі значення $p < 0,001$), а в іншому – зниження рівня ОХС ($p < 0,00005$). Лерканідипін може поліпшувати глікемічний профіль у пацієнтів з АГ та супутнім ЦД 2-го типу. Як було показано в одному з досліджень, прийом лерканідипіну в дозі 10 або 20 мг на добу протягом 8 тижнів зумовлює зниження рівнів глюкози натще, HbA_{1c} та вмісту фруктозаміну в сироватці крові порівняно з початковими даними (всі значення $p < 0,001$), а також поліпшує показники тесту толерантності до глюкози ($p < 0,001$). У додаткових дослідженнях було встановлено, що застосування лерканідипіну в дозі 10 мг на добу протягом 16 тижнів не впливає на рівні HbA_{1c} , але після 6 місяців терапії зумовлює значне зниження рівня глюкози крові ($p < 0,00005$).

Добре доведено, що у пацієнтів з ЦД та АГ застосування лерканідипіну достовірно зменшує рівень HbA_{1c} без негативного впливу на гомеостаз глюкози, посилює толерантність до глюкози і зменшує рівень глюкози натще. Існують також дані доклінічних та клінічних досліджень, які показують ренопротективний вплив лерканідипіну у пацієнтів з ЦД 2-го типу або хронічною нирковою недостатністю. Цей ефект пов'язаний з можливістю викликати одночасно вазодилатацію аферентної та еферентної артеріол. Лерканідипін краще за раміприл зменшує екскрецію альбуміну у хворих на ЦД з мікроальбумінурією. Більше того, у пацієнтів з ЦД і нирковою недостатністю лерканідипін має добрий профіль переносимості та нейтральний вплив на ліпіди, без пошкодження функції нирок.

Пацієнти похилого віку

У клінічних дослідженнях з хорошим дизайном, які тривали від 8 тижнів до 24 місяців, було встановлено, що у пацієнтів похилого віку (старше 60 років) з м'якою або помірною АГ або ізольованою систолічною АГ при прийомі лерканідипіну в дозі 5–30 мг на добу АД знижується без жодного впливу на частоту серцевих скорочень. Зниження середніх значень АТ при прийомі лерканідипіну було більш вираженим, ніж при плацебо, і співвідносним з таким зниженням при використанні амлодипіну в дозі 5–10 мг на добу, ніфедипіну GITS в дозі 30–60 мг на добу та лацидипіну в дозі 2–4 мг на добу після 24–26 тижнів терапії.

У найбільшому дослідженні, яке включало пацієнтів похилого віку (COHORT; n=828), було показано, що прийом лерканідипіну в дозі 10–20 мг на добу зумовлює зниження середніх значень САТ/ДАТ на 20/10 мм рт.ст. після 4 тижнів лікування і на 30/14 мм рт.ст. – після 6 місяців. Більше того, в одному з досліджень було показано, що гіпотензивний ефект лерканідипіну зберігається понад 24 години; середні значення ДАТ через 24 години після призначення лерканідипіну в дозі 10 мг на добу порівняно з максимальним зниженням на 13,3 мм рт.ст. через 4–5 годин після прийому дози. Ефективність терапії лерканідипіном була також підтверджена під час двох непорівняльних досліджень (результати доступні у вигляді абстрактів), кожне з яких включало близько 300 пацієнтів похилого віку з м'якою та помірною АГ. Після 2 і 6 місяців лікування лерканідипіном середні значення САТ і ДАТ знизилися на 26–28 і 13–14 мм рт.ст. відповідно ($p < 0,001$ порівняно з початковими показниками).

В більш масштабному дослідженні COHORT кількість пацієнтів, у яких нормалізувався АТ після 6 місяців терапії лерканідипіном (51%; включає пацієнтів, які залишилися на дозі 10 мг на добу, і тих, у кого дозу титрували до 20 мг на добу), була співвідносною до такої після терапії амлодипіном в дозі 5–10 мг на добу (56%) або лацидипіном в дозі 2–4 мг на добу (54%).

Інші категорії хворих

У невеликому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні тривалістю 8 тижнів лерканідипін ефективно знижував АТ у хворих на ЦД 2-го типу та м'якою/помірною АГ. Середні значення САТ та ДАТ знижувалися після 4 тижнів лікування у пацієнтів, які отримували лерканідипін в дозі 10 мг на добу (n=19), та у пацієнтів, які приймали лерканідипін в дозі 20 мг на добу (n=19, значення $p < 0,01$ для обох груп порівняно з початковими показниками). Дозування в кожній групі були підвищені на 10 мг у пацієнтів, які не відповіли на терапію через 4 тижні, що зумовило подальше зниження АТ через 8 тижнів в обох досліджуваних групах (обидва значення $p < 0,001$ порівняно з початковими показниками). Не спостерігалось достовірної різниці в рівні АТ у пацієнтів, які отримували лерканідипін в дозі 10 або 20 мг на добу, і у тих хворих, які отримували препарат в дозі 20 або 30 мг на добу. До 4-го тижня лікування нормалізація АТ відзначалася в однаковій кількості хворих у кожній групі (55% проти 50%). В дослідженні ELYPSE в підгрупі хворих на ЦД 2-го типу (n=1269) у 16,4% пацієнтів адекватного контролю АТ (<130/85 мм рт.ст.) було досягнуто після трьох місяців

терапії лерканідипіном в дозі 10 мг на добу. Крім того, в одному обсерваційному дослідженні (результати доступні у вигляді абстрактів) повідомляється про зниження АТ у жінок в постменопаузальний період з м'якою або помірною есенціальною АГ на фоні прийому лерканідипіну в дозі 10 мг на добу (n=193; середній вік – 53,9 року). Після 6 місяців монотерапії лерканідипіном середні значення САТ та ДАТ знизилися на 21,9 та 17,6 мм рт.ст. порівняно з початковими показниками (обидва значення $p < 0,0001$), а у 49% пацієнтів рівень АТ нормалізувався (<140/90 мм рт.ст.).

Зважаючи на вищесказане, лікарям необхідно розглядати нормалізацію АТ як складну, важкодосяжну ціль, наблизитися до якої не можна за умови спрощеного підходу. Для досягнення поставленої мети корисним буде застосування основних принципів клінічної фармакології основних класів антигіпертензивних препаратів, їх порівняльну характеристику всередині класу, можливості раціональної комбінації препаратів, профіль побічних ефектів, корекція додаткових факторів серцево-судинного ризику, в тому числі – немедикаментозна. Таким чином, для отримання максимального позитивного ефекту, тобто нормалізації АТ і зниження серцево-судинного ризику, необхідний фармакологічний комплексний підхід і мистецтво лікаря. Використання лерканідипіну в комплексній терапії АГ дозволяє ефективно вирішувати вищезазначені задачі, починаючи з первинних ланок лікування таких пацієнтів.

Література

1. Taddei S., Bruno R.M., Ghiadoni L. The Correct Administration of Antihypertensive Drugs According to the Principles of Clinical Pharmacology // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* – 2011. – Vol. 11 (1). – P. 13–20.
2. Koumaras C., Tzimou M., Stavrinou E. et al. Role of Antihypertensive Drugs in Arterial «De-Stiffening» and Central Pulsatile Hemodynamics // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* – 2012. – Vol. 12 (3). – P. 143–156.
3. Egan C.G., Pontremoli R. Role of the fixed-dose combination lercanidipine–enalapril in renal protection // *J. Nephrol.* – 2011. – Vol. 24 (04). – P. 428–437.
4. Borghi C., Santi F. Fixed combination of lercanidipine and enalapril in the management of hypertension: focus on patient preference and adherence // *Patient Preference and Adherence.* – 2012. – Vol. 6.
5. Barrios V., Escobar C., Echarri R. Fixed combinations in the management of hypertension: perspectives on lercanidipine – enalapril // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2008. – Vol. 4. – P. 847–853.
6. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 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.* – 2007. – Vol. 28. – P. 1462–1536.