

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ЛЕРКАНИДИПИНА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГКОЙ И УМЕРЕННОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ (ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

M.A. Ninci¹, R. Magliocca¹, A. Malliani^{2*}

¹ Medical Department, Recordati S.p.A., Milan, Italy

² II Internal Medicine Department, L. Sacco Hospital, University of Milan. Via G.B.Grassi 74, 20100 Milan, Italy

Комментарий редакции. Представляем вашему вниманию расширенный реферат по материалам статьи M.A. Ninci, R. Magliocca, A. Malliani "Efficacy and Tolerability of Lercanidipine in Elderly Patients with Mild to Moderate Hypertension in a Placebo-Controlled, Double-Blind Study". *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1997;29(Suppl. 2):S40-S44.

Блокаторы кальциевых каналов широко применяются в клинической практике уже более четверти века. При лечении артериальной гипертонии они входят в число основных классов антигипертензивных препаратов. Появление новых представителей антагонистов кальция всегда привлекает к себе интерес со стороны особенностей их фармакодинамики, фармакокинетики, терапевтической эффективности и переносимости, отличающих их от других представителей данного класса. То же самое можно сказать и в отношении представителя последнего поколения антагонистов кальция лерканидипина, которому посвящен данный материал. По химической структуре лерканидипин относится к дигидропиридиновым блокаторам кальциевых каналов, но отличается от них более высокой селективностью к медленным кальциевым каналам гладкомышечных клеток сосудов. Основными причинами публикации расширенного реферата данной статьи являются относительно недавний вывод молекулы лерканидипина на российский рынок, отсутствие российских исследований данного препарата и небольшой опыт его практического применения. Качественный дизайн исследования (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности лерканидипина у пожилых пациентов с артериальной гипертонией) и адекватный анализ его результатов подкрепляют актуальность представленного материала.

Эффективность и переносимость лерканидипина у пожилых пациентов с легкой и умеренной гипертонией (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование)

M.A. Ninci¹, R. Magliocca¹, A. Malliani^{2*}

¹ Medical Department, Recordati S.p.A., Milan, Italy

² II Internal Medicine Department, L. Sacco Hospital, University of Milan, Italy. Via G.B.Grassi 74, 20100 Milan, Italy

Цель. Оценить эффективность лерканидипина (антагониста кальция из группы дигидропиридинов) у пожилых больных артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. В многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование включены 144 больных в возрасте 60-85 лет, разделенных на группы, получавших лерканидипин в дозе 10 мг или плацебо в течение 4 нед. При недостаточной антигипертензивной эффективности исходную дозу лерканидипина увеличивали (вплоть до 30 мг один раз/день в течение 12 нед).

Результаты. Диастолическое артериальное давление (АД) под действием лерканидипина в дозе 10 мг снижалось в большей степени (-10,3 мм рт.ст.), чем под действием плацебо (-6,1 мм рт.ст.; $p < 0,05$). Доля больных, положительно ответивших на прием лерканидипина, также была выше, чем при приеме плацебо (59,1% и 37,8%, соответственно; $p < 0,05$). При увеличении дозы препарата до 20 мг доля больных, положительно ответивших на лечение, возросла до 69,4%; увеличение дозы до 30 мг потребовалось лишь небольшому числу пациентов. Частота сердечных сокращений и лабораторные показатели на фоне лечения не менялись. Процент больных с побочными эффектами был одинаковым в обеих группах.

Заключение. Прием лерканидипина один раз в день значительно снижает АД у пожилых пациентов с легкой и умеренной АГ. Эффект сохраняется в течение 24 ч и не сопровождается рефлекторной тахикардией. Препарат хорошо переносится и, учитывая его фармакологические и фармакодинамические особенности, может быть рекомендован, особенно пожилым пациентам.

Ключевые слова: дигидропиридиновые антагонисты кальция, лерканидипин, артериальная гипертония, пожилые больные.

РФК 2011;7(3):387-390

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку)

Сердечно-сосудистые заболевания широко распространены в пожилом возрасте; среди них наиболее часто встречается артериальная гипертония (22%) [1]. У пожилых пациентов артериальная гипертония (АГ) прямо связана с летальностью, увеличивая ее в 3-4 раза [2,3]. Однако лечение АГ у пожилых пациентов, уменьшая частоту сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [4-8], тем не менее, не всегда существенно снижает летальность [5,6]. Некоторые авторы [7] не выявили благоприятного влияния лечения АГ на частоту возникновения инфаркта миокарда. Возможно, это связано с применением в большинстве таких исследований диуретиков и/или бета-адреноблокаторов, т.е. препаратов, неблагоприятно влияющих на липидный и углеводный обмен [9]. Антагонисты кальция (АК) не только лишены негативного влияния на липидный обмен, но и могут замедлять прогрессирование атеросклероза [10,11]. Поэтому они более эффективно снижают риск ССО, связанных с высоким АД. Однако АК (в частности производные дигидропиридинов), обладая сосудорасширяющим действием, могут вызывать рефлекторную тахикардию. Так как это само по себе может иметь не-

благоприятные последствия, в последние годы разработаны новые АК, не вызывающие значимой рефлекторной активации симпатической нервной системы [12].

Лерканидипин — новый длительно действующий АК из группы дигидропиридинов — обладает высокой сосудистой селективностью; фармакологические исследования продемонстрировали его медленный и постепенно нарастающий антигипертензивный эффект без отрицательного инотропного действия [13]. Мы исследовали эффективность и переносимость лерканидипина у пожилых пациентов с легкой и умеренной АГ.

Пациенты и методы

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании участвовали 11 итальянских медицинских центров. Протокол исследования одобрен местными этическими комитетами, все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование были включены 144 пожилых пациента в возрасте $68,4 \pm 6,1$ лет с легкой и умеренной АГ [предва-

Таблица 1. Схема назначения препаратов

	Период отбора (недели)		Период двойного слепого лечения (недели)			
	2	3	1-4	5-8	9-12	13-16
Группа 1	"Отмывание"	Назначение плацебо	Плацебо	Плацебо 10 мг	Плацебо 10 мг, 20 мг	Плацебо 10 мг, 20 мг, 30 мг
Группа 2	"Отмывание"	Назначение плацебо	Лерканидипин 10 мг	Лерканидипин 10 мг, 20 мг	Лерканидипин 10 мг, 20, 30 мг	Лерканидипин 10 мг, 20, 30 мг

рительно измеренный дважды (в положении лёжа) уровень диастолического АД (ДАД) колебался от 95 до 115 мм рт.ст.]. Критериями исключения из исследования были сопутствующие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, почечная недостаточность (уровень креатинина > 2 мг%), поражения печени или метаболические нарушения (включая ожирение и сахарный диабет).

Протокол исследования

Пациентам, которые ранее получали антигипертензивную терапию, лекарственные препараты отменяли за 2 нед до начала исследования. После трёхнедельного периода приёма плацебо больные были рандомизированы в группы (в соотношении 2:1 для приёма лерканидипина и плацебо), которым в течение 16 нед назначали лерканидипин по 10 мг один раз в день или плацебо (назначения проводились двойным слепым методом). При необходимости (недостаточное снижение АД) через каждые 4 нед дозу лерканидипина увеличивали вплоть до 30 мг/сут (табл. 1).

Конечные точки исследования

Эффективность лерканидипина сравнивали с таковой плацебо по изменению АД, которое измеряли через 24 ± 2 часа после приёма препарата в конце первого 4-недельного периода исследования. Оценивали также процент больных, положительно отвечавших на лечение (снижение, по меньшей мере, на 10 мм рт.ст.), и отдельно тех, у кого ДАД нормализовалось (≤ 90 мм рт.ст.). Регистрировали также изменения АД на высоте действия препарата (через 4-5 ч после приёма) и через 24 ч после его приёма. Изменения АД оценивали в конце каждого 4-недельного периода лечения. АД измеряли после 10-минутного отдыха пациента в положении сидя, рассчитывая среднюю величину двух измерений, выполненных с интервалом в 3 мин.

Переносимость препарата оценивали по изменению частоты сердечных сокращений (ЧСС), ЭКГ и лабораторных показателей, которые определяли исходно и через 4 и 16 нед лечения. Побочные эффекты и их связь с лечением оценивали в обеих группах при каждом визите.

Статистические методы

Результаты представлены в виде средних величин $(M) \pm SD$. Для определения достоверности различий возраста, веса и роста больных двух групп использовали критерий t-Стьюдента для непарных величин. Показатель χ^2 был использован для определения достоверности различий полового состава

Таблица 2. Общая характеристика больных обеих групп, леченных на начальном этапе лерканидипином в дозе 10 мг один раз в день или плацебо

Параметр	Плацебо (n=48)	Лерканидипин 10 мг (n=96)	p
Пол (м/ж)	23/25	54/42	0,443
Возраст (лет)	69,2±6,1	68,0±6,2	0,267
Рост (см)	162,6±8,4	163,8±,2	0,432
Вес (кг)	65,9±9,6	68,0±8,9	0,186

больных исследованных групп. Дисперсионный анализ переменных (ANOVA) для повторяющихся измерений использовали при обработке показателей ДАД, систолического АД (САД) и ЧСС. Сравнительная оценка изменений различных параметров в обеих группах проводилась с использованием метода Шеффе. Для определения тенденции изменения ДАД в обеих группах использовали метод Данна-Шидака. Число больных, положительно ответивших на лечение, и отдельно – достигших нормального уровня АД, а также частоту возникновения побочных эффектов в обеих группах сравнивали с помощью показателя χ^2 .

Результаты

Не выявлено существенных различий в возрасте, половом составе, весе и росте больных обеих групп в начале исследования (табл. 2). Как показано на рис. 1, снижение ДАД при лечении лерканидипином в дозе 10 мг один раз в день в кон-

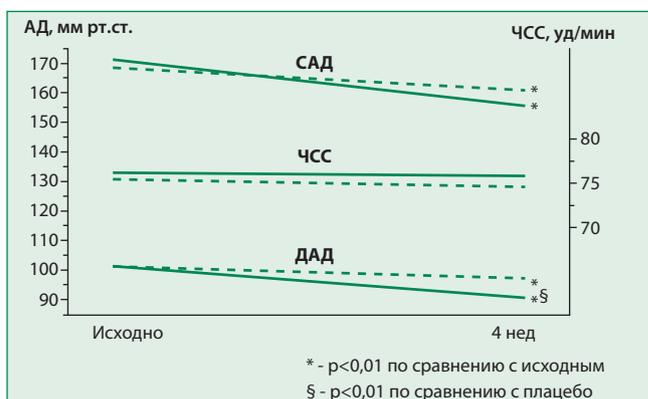


Рис. 1. Изменения артериального давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в течение 4-недельного лечения плацебо (----) или лерканидипином (—) в дозе 10 мг один раз в день. САД, ДАД – систолическое и диастолическое АД

це 4-недельного периода (-10,3 мм) было значительно больше, чем в группе плацебо (-6,1 мм; $p < 0,01$).

Эффект лерканидипина сохранялся в течение 24 ч. Это подтверждалось высоким соотношением конечного и пикового (trough/peak) эффектов (0,77) (рис. 2). Лерканидипин также сильнее, чем плацебо, снижал САД (-15 мм рт.ст. и -7,1 мм рт.ст., соответственно; $p < 0,01$), хотя эти различия не достигали уровня статистической значимости (см. рис. 1). Изменения АД в обеих группах не сопровождалось изменением ЧСС, ни через 24 ч после приёма препарата, ни на пике его действия.

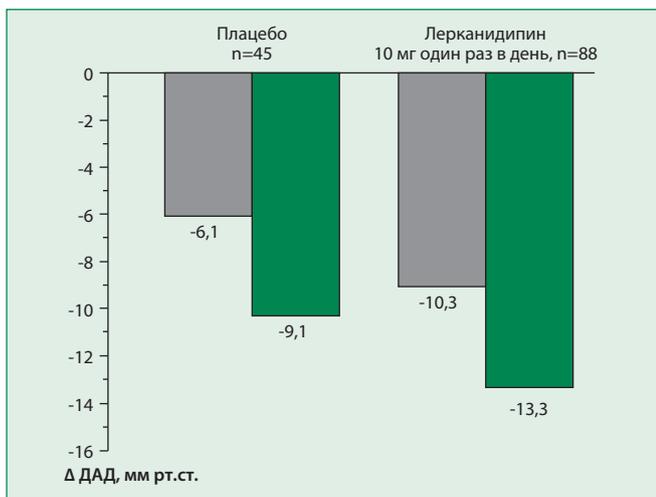


Рис. 2. Снижение конечного (■, 24±2 ч после приёма препарата) и пикового (■, 4-5 ч после приёма препарата) диастолического АД (ДАД) после 4 нед лечения лерканидипином и плацебо

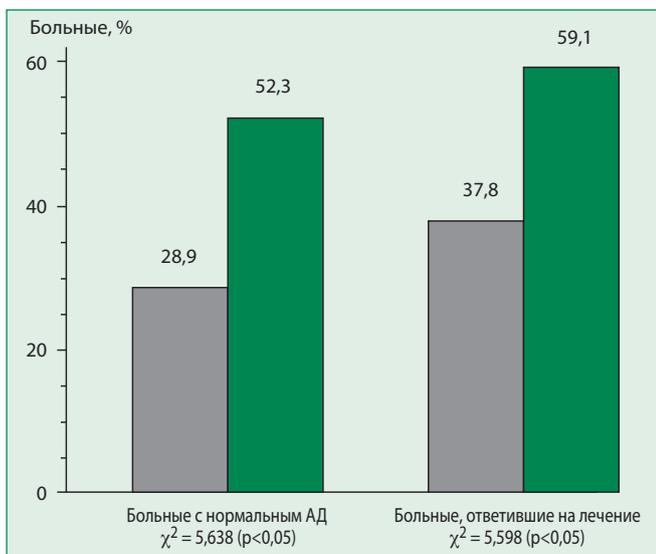


Рис. 3. Процент больных с нормализованным уровнем АД ($\Delta \text{АД} \leq 90$ мм рт.ст.) и процент больных, положительно ответивших на лечение (снижение ДАД, по меньшей мере, на 10 мм рт.ст.) в конце первых 4-х нед лечения. ■ – плацебо (45 больных); ■ – лерканидипин 10 мг один раз в день (88 больных)

После первого периода лечения (рис. 3) процент больных, положительно ответивших на лечение, и процент больных, достигших нормальных показателей АД, на фоне приёма лерканидипина в дозе 10 мг (59,1 % и 52,3 %, соответственно) был значительно больше ($p < 0,05$), чем при приеме плацебо (37,8 % и 28,9 %, соответственно). У 69,4% больных, у которых на начальном этапе лечения (при приеме низких доз лерканидипина) не наблюдалось достаточного снижения АД, отмечен положительный эффект большей дозы препарата (20 мг один раз в день), и только 11 пациентам в дальнейшем потребовалось увеличение дозы лерканидипина до 30 мг.

Таким образом, у большинства больных удалось достичь стабильного снижения АД при назначении лерканидипина в дозе 10-20 мг один раз в день без существенного изменения ЧСС в течение всего периода наблюдения. При этом не выявлено каких-либо изменений лабораторных показателей и изменений ЭКГ. Процент больных, у которых зафиксированы побочные эффекты, был одинаковым при приеме плацебо (8,3%), лерканидипина в дозе 10 мг (11,2%) и лерканидипина в дозе 20 мг (9,3%). Как показано в табл. 3, наиболее частыми побочными эффектами были головная боль, приливы и периферические отёки лодыжек лёгкой и средней степени. За период исследования умерли двое больных в группе лерканидипина (10 мг). У одного из них был рак желудка, у другого через 6 дней после прекращения приёма препарата развился инсульт. Таким образом, случаи смерти не были связаны с приёмом лерканидипина.

Досрочно выбыли из исследования 17 больных: четверо из группы плацебо, одиннадцать получавших лерканидипин в дозе 10 мг и двое получавших лерканидипин в дозе 20 мг. Как правило, препарат отменялся с согласия пациента за исключением двух случаев в группе плацебо (в связи с недостаточным снижением АД), четырёх случаев в группе, получавшей лерканидипин в дозе 10 мг (в одном случае – головная боль, в другом – дискомфорт в эпигастральной области и головная боль, в третьем – лихорадка и гипотензия, в

Таблица 3. Побочные эффекты (ПЭ) у больных каждой группы в течение 16 нед лечения

	Плацебо (n=48)	Лерканидипин		
		10 мг один раз в день (n=116)	20 мг один раз в день (n=43)	30 мг один раз в день (n=11)
Больные с ПЭ (%)	8,3	11,2	9,3	27,3
Побочные эффекты, n				
Головная боль	-	4	3	2
Приливы	1	4	-	1
Головокружение	1	1	-	-
Слабость	-	1	-	-
Отёки лодыжек	1	2	1	1
Другие	3	7	1	-

четвёртом — недостаточное снижение АД), и в двух случаях в группе, получавшей лерканидипин в дозе 20 мг (один — отёк лодыжек и один — недостаточное снижение АД и головная боль).

Обсуждение

Лерканидипин в дозе 10 мг один раз/сут значительно снижал ДАД у большинства больных с АГ. Увеличение дозы до 20 мг/сут нормализовало АД почти у всех больных, лишь небольшому количеству из них потребовалась более высокая доза препарата. Лерканидипин также достоверно снижал САД, но степень его снижения статистически недостоверно отличалась от таковой в группе плацебо. По-видимому, главная роль в положительном эффекте лерканидипина принадлежит именно снижению ДАД.

Соотношение конечного (измеренного через 24 ± 2 ч после приема препарата) и пикового (через 4–5 ч после приема препарата) эффектов по ДАД было 0,77. Это один из самых высоких показателей для АК [14], свидетельствующий о сбалансированном продолжительном эффекте препарата [15], что является большим преимуществом, особенно при лечении пожилых больных. У пожилых пациентов даже с легкой и умеренной АГ часто имеют место сопутствующие заболевания (ишемическая болезнь сердца с сердечной недостаточностью, поражения периферических сосудов, почечная недостаточность, метаболические нарушения), которые могут ограничивать использование лекарственных препаратов [16, 17], способных повреждать функцию сердца или почек, нарушать липидный или углеводный обмен, усугублять сопутствующие заболевания или способствовать прогрессированию атеросклероза. Как и другие новые АК [18], лерка-

нидипин продемонстрировал высокую сосудистую селективность при отсутствии негативного инотропного эффекта [13]. Большинство подобных препаратов благоприятно действуют на клеточные механизмы формирования атеросклероза [19], а также улучшают функцию почек [20–22]. Более того, лерканидипин интенсивно метаболизируется в печени и поэтому не накапливается даже при почечной недостаточности.

Пожилые пациенты часто имеют сопутствующие заболевания, требующие назначения дополнительных лекарственных средств. Использование препаратов, подобных лерканидипину, с их постепенным и продолжительным антигипертензивным эффектом может улучшить результаты лечения больных, повышая комплаентность. При этом уменьшается риск значительного снижения АД, что само по себе опасно при нарушенной ауторегуляции сердечно-сосудистой системы и сниженной перфузии миокарда [23, 24].

Заключение

Данное исследование показало, что лерканидипин, назначаемый один раз в день, значительно снижает АД у пожилых пациентов с легкой и умеренной гипертонией. Этот эффект продолжается 24 ч и не сопровождается развитием рефлекторной тахикардии даже на пике действия препарата. Лекарство хорошо переносится, частота возникновения побочных эффектов не отличалась от таковой в группе плацебо. При увеличении дозы препарата частота побочных эффектов не увеличивалась. Фармакологические свойства и особенности фармакодинамики делают лерканидипин предпочтительным лечебным препаратом для пожилых больных АГ.

Литература

- Langer R.D., Ganiats T.G., Barret Connor E. Paradoxical survival of elderly men with high blood pressure. *BMJ* 1989;295: 1356-7.
- Kannel W.B., Gordon T. Evaluation of cardiovascular risk in the Framingham study. *Bull NY Acad Med* 1978;54:573-91.
- Fry J. Natural history of hypertension. A case for selective non-treatment. *Lancet* 1974;2:430-3.
- "Hypertension and Detection Follow up Program Cooperative Group. Five year findings of the hypertension detection follow up program. III: Reduction in stroke incidence among persons with high blood pressure. *JAMA* 1982;247:633-8.
- Coope J., Warrender T.S. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ* 1986;293: 1145-51.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-64.
- Dahlof B., Lindholm L.H., Hansson L., Schersten B., Ekborn T., Wester P.O. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281-5.
- MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992;304:405-12.
- Collins R., Peto R., Macmahon S. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-38.
- Lichtlen P.R., Hugenholz P.G., Rafflenbeul W., Hecker H., Jost S., Deckers J.W. Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. *Lancet* 1990;335:1109-13.
- Waters D., Lesperance J., Francetich M. et al. A controlled clinical trial to assess the effect of a calcium channel blocker on progression of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1990; 82: 1940-53.
- Waltier D.C., Zywolowski M.G., Gross G.J., Brooks H.L. Comparative actions of dihydropyridine slow channel calcium blocking agents in conscious dogs: systemic and coronary hemodynamics with and without combined beta adrenergic blockade. *J Pharmacol Exp Ther* 1984;230:367-75.
- Reid J.L., Meredith P.A., Donnelly R., Elliott H.L. Pharmacokinetics of calcium antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12(suppl 7):S22-6.
- Meredith P.A., Reid L. Differences between calcium antagonists: duration of action and trough to peak ratio. *J Hypertens* 1993; 11(suppl 1):S21-6.
- Lipicky R.S. Trough/peak ratio: the rationale behind the United States Food and Drug Administration recommendations. *J Hypertens* 1994; 12(suppl 8):S17-9.
- Kannel W.B. Implications of Framingham study data for treatment of hypertension: Impact of other risk factors. In: Laragh J.H., Buhler F.R., Seldin D.W. eds. *Frontiers of hypertension research*. New York: Springer-Verlag, 1981:167-78.
- Lindeman R.D., Tobin J.D., Shock N.W. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. *Kidney Int* 1984;26:861-8.
- Borchard U. Calcium antagonists in comparison: view of the pharmacologist. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;24(suppl 2): S85-91.
- Schmitz G., Hankowitz J., Kovacs E.M. Cellular processes in atherogenesis: potential targets of Ca²⁺ channel blockers. *Atherosclerosis* 1999; 88: 109-32.
- Epstein M. Calcium antagonists and the kidney. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;24(suppl 2):S 18-24.
- Reams G.P., Lau A., Hamory A., Bauer J.H. Effect of nifedipine on renal function in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1988;2:452-6.
- Naylor W.G. *Evolution of calcium antagonists: the new generation*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1993.
- Ferrari A.U., Grassi G., Mancia G. Alterations in reflex control of the circulation associated with ageing. In: Amery A, Staessen J, eds. *Handbook of hypertension*. Vol. 12. Hypertension in the elderly. Amsterdam: Elsevier, 1989:39-50.
- Weinberger M. Hypertension in the elderly. *Hosp Pract [Off Ed]* 1992;27:67-80.