

## Переносимость высоких доз лерканидипина в сравнении с высокими дозами других дигидропиридинов в условиях повседневной клинической практики: исследование TOLERANCE\*

Барриос В. и соавт.

### Tolerability of high doses of lercanidipine versus high doses of other dihydropyridines in daily clinical practice: the TOLERANCE Study\*

V. Barrios<sup>1</sup>, C. Escobar<sup>1</sup>, M. de la Figuera<sup>2</sup>, J. L. Llisterri<sup>3</sup>, J. Honorato<sup>4</sup>, J. Segura<sup>5</sup>, A. Calderón<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid; <sup>2</sup>CAP La Mina, San Adrián del Besós-Barcelona; <sup>3</sup>CS Joaquín Benlloch, Valencia; <sup>4</sup>Clínica Universitaria de Navarra; <sup>5</sup>Hospital 12 de Octubre; <sup>6</sup>CS Rosa de Luxemburgo, SS de los Reyes-Madrid, Spain

**Цель.** Исследование TOLERANCE было направлено на сравнение переносимости высоких доз лерканидипина (20 мг/сут.) и высоких доз других дигидропиридинов (амлодипин 10 мг/сут. / нифедипин ГИТС 60 мг/сут.), широко используемых для лечения эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) в условиях повседневной клинической практики.

**Материал и методы.** Это обсервационное, краткосрочное, многоцентровое исследование было выполнено в условиях первичного звена здравоохранения. В общей сложности, в него вошли 650 пациентов с ЭАГ, в возрасте  $\geq 18$  лет. Участники исследования получали высокие дозы лерканидипина (n=446) либо амлодипина / нифедипина ГИТС (n=204) в течение не < 1 мес. До начала терапии высокими дозами больные получали эти же препараты в малых дозах (10 мг/сут., 5 мг/сут. и 30 мг/сут., соответственно).

**Результаты.** Основной целью исследования было сравнение частоты связанных с вазодилатацией побочных эффектов (ПЭ) между двумя группами (гр.) терапии. Обусловленная вазодилатацией субъективная и объективная симптоматика достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) наблюдалась в гр. амлодипина / нифедипина ГИТС — 76,8 %, 95 % доверительный интервал (ДИ) (70,7;82,9), чем в гр. лерканидипина — 60,8 %, ДИ (56,1;65,5). Контроль артериального давления (АД) <140/90 мм рт.ст. либо <130/80 мм рт.ст. для больных диабетом и характер дополнительной антигипертензивной терапии (АГТ) были сходными в обеих гр. Приверженность терапии была хорошей (~ 93 %) и сопоставимой в обеих гр. Большинство ПЭ при приеме лерканидипина были слабо выражены: 74,5 % vs 64 % при приеме амлодипина / нифедипина ГИТС ( $p = 0,035$ ). При этом частота тяжелых ПЭ в обеих гр. достоверно не различалась — 2,8 % и 3,6 %.

**Заключение.** Таким образом, в условиях повседневной клинической практики терапия высокими дозами лерканидипина ассоциируется с меньшей частотой связанных с вазодилатацией ПЭ, по сравнению с лечением высокими дозами амлодипина либо нифедипина ГИТС.

**Ключевые слова:** побочные эффекты, амлодипин, антигипертензивные препараты, дигидропиридины, гипертензия, лерканидипин, нифедипин ГИТС, переносимость, вазодилатация.

**Aim.** The TOLERANCE study was aimed to compare the tolerability of high doses of lercanidipine (20 mg) with that of other frequently used dihydropyridines (amlodipine 10 mg/nifedipine GITS 60 mg) in the treatment of essential hypertension (EAH) in daily clinical practice.

**Material and methods.** It was an observational, transversal, multicentre study performed in a Primary Care Setting. A total of 650 patients with EAH and age  $\geq 18$  years were included. They had been treated with high doses of lercanidipine (n=446) or amlodipine/nifedipine GITS (n=204) during at least 1 month and previously with low doses (10 mg, 5 mg, and 30 mg, respectively) of the same drugs.

**Results.** The main objective was to compare the rates of vasodilation-related adverse events (AE) between both groups. Rates of signs and symptoms related to vasodilation were significantly higher ( $p < 0,001$ ) in the amlodipine/

[\*Адаптированный перевод из журнала Cardiovascular Therapeutics 2008; 26: 2-9].

nifedipine GITS group (76,8%, CI 95% [70,7;82,9]) than in lercanidipine group (60,8%, [56,1;65,5]). Blood pressure control (<140/90 mm Hg or <130/80 for diabetics) and type of concomitant antihypertensive medications were similar in both groups. Treatment compliance was good (~93%) and fairly comparable in both groups. Most AE with lercanidipine were mild (74,5% vs. 64% in amlodipine/nifedipine GITS group, p=0,035) whereas severe AE rates did not differ significantly between groups (2,8% vs. 3,6%).

**Conclusion.** In conclusion, treatment with lercanidipine at high doses is associated with a lower rate of AE related to vasodilation compared to high doses of amlodipine or nifedipine GITS in clinical practice.

**Key words:** Adverse effects, amlodipine, antihypertensive drugs, dihydropyridines, hypertension, lercanidipine, nifedipine GITS, tolerability, vasodilation.

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из ведущих проблем здравоохранения, в связи с ее широкой распространенностью и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В настоящее время, реальные показатели контроля артериального давления (АД) далеки от целевого уровня 50 %, который предполагалось достигнуть к 2010г. [31]. В недавно выполненных клинических исследованиях было продемонстрировано, что у большинства больных контроль АД может быть достигнут лишь при назначении  $\geq 2$  антигипертензивных препаратов (АГП) [13,14]. Неадекватный контроль АГ может быть частично связан с недостаточной приверженностью пациентов терапии. Недостаточная приверженность лечению связана с целым рядом факторов, таких как побочные эффекты (ПЭ) при приеме АГП, необходимость пожизненного лечения и одновременного приема нескольких препаратов [24]. Антагонисты кальция (АК) широко используются для лечения АГ. К этой группе (гр.) АГП относится лерканидипин — высоко липофильный дигидропиридиновый (ДГП) препарат третьего поколения [5]. Антигипертензивное действие лерканидипина обусловлено периферической вазодилатацией и уменьшением общего периферического сопротивления (ОПС) [22]. Этот препарат характеризуется постепенным началом действия, в связи с его высокой липофильностью, проникновением в липидный бислой клеточных мембран и последующей диффузией к связывающим участкам рецепторов. Это позволяет избежать рефлекторной тахикардии, типичной для других ДГП, например, нифедипина [2,22]. Эффективность лерканидипина была изучена в простых [7,32,8,9] и сравнительных исследованиях [1,18,23]. В большинстве исследований начальная доза лерканидипина составляла 10 мг/сут. Монотерапия лерканидипином, как правило, хорошо переносится пациентами с мягкой и умеренной АГ [7,11]. Поскольку у пожилых больных выше вероятность развития ПЭ, применение этого хорошо переносимого АГП особенно актуально в данной гр. пациентов. Ранее была продемонстрирована безопасность терапии лерканидипином у больных пожилого и старческого возрастов [6,20].

Характерные для ДГП ПЭ, как правило, обусловлены вазодилатацией и представлены головной болью, головокружением, гиперемией лица и периферическими отеками [19]. В ранее выполненных исследованиях, сравнивавших лерканидипин с другими ДГП, такими как нитрендипин [27], нифедипин SR [26] и нифедипин ГИТС (гастроинтестинальная терапевтическая система) [12,28], была показана более низкая частота развития ПЭ при приеме лерканидипина. В то же время, следует помнить, что эти результаты были получены в клинических исследованиях, характеризующихся жесткими крите-

риями включения и исключения. Сравнительные данные о переносимости лерканидипина в условиях реальной клинической практики остаются ограниченными.

Основной целью исследования TOLERANCE (TOlerabilidad de LERcanidipino 20 mg frente a Amlodipino y Nifedipino en Condiciones normales de uso) было сравнение переносимости (оцениваемой по частоте развития связанных с вазодилатацией ПЭ) высоких доз лерканидипина и других ДГП (амлодипина и нифедипина ГИТС). Исследование проводилось в условиях первичного звена здравоохранения, максимально приближенных к повседневной клинической практике.

## Методы

Это обсервационное, краткосрочное, многоцентровое исследование было выполнено в различных регионах Испании, в условиях первичного звена здравоохранения. В исследование вошли амбулаторно наблюдающиеся пациенты с эссенциальной АГ, в возрасте  $\geq 18$  лет, которые в течение не < 1 мес. принимали лерканидипин, амлодипин либо нифедипин ГИТС в низких дозах (10, 5 и 30 мг/сут., соответственно). Если пациенты не достигали целевого уровня АД, то им назначали более высокие дозы тех же самых препаратов (20, 10 и 60 мг/сут), по схеме 2:1:1. Терапия высокими дозами продолжалась в течение не < 1 мес. до включения больных в исследование (рисунок 1). Критерием исключения служила сердечная недостаточность (СН). У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен Этическим Комитетом Университетской клиники Ramon y Cajal (Мадрид).

Основной целью исследования была оценка частоты связанных с вазодилатацией ПЭ у больных, принимающих лерканидипин в дозе 20 мг/сут. Эти показатели сравнивались с таковыми для пациентов, лечащихся высокими дозами амлодипина либо нифедипина ГИТС. Дополнительные цели исследования включали:

- оценить частоту наиболее типичных ПЭ при приеме лерканидипина (ПЭ, отмечавшиеся в регистрационных клинических исследованиях с частотой >5 %);
- определить частоту ПЭ, согласно активным жалобам самих пациентов при ответе на вопрос “Отмечаете ли Вы дискомфорт, связанный с приемом препарата?”;
- оценить долю (%) больных с адекватным контролем АД в обеих гр. терапии;
- сравнить приверженность терапии для каждого из изучаемых препаратов.

Клиническая характеристика участников исследования

	Всего (n=650)	Лерканидипин (n=446)	Амлодипин/ нифедипин (n=204)	p
Возраст (лет)	64,4 (11,1)	64,1 (10,9)	65,3 (11,4)	нд
Пол (мужской)	47 %	48 %	46 %	нд
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	28,4 (4,3)	28,5 (4,3)	28 (4,2)	нд
ОТ (см)	96,7 (15,5)	97 (15,7)	95,9 (15)	нд
Длительность заболевания (мес.)	63,7 (65,4)	62,2 (66)	66,9 (64,2)	нд
Курение	27,3 %	26,7 %	28,4 %	нд
СД	26,1 %	28,6 %	20,7 %	0,044
ГХС	47,7 %	46,2 %	51,1 %	нд
АГ в семейном анамнезе	56,7 %	54,9 %	60,4 %	нд

Примечание: данные представлены в виде средних значений (стандартных отклонений) либо процентов. Низкая доза: лечение низкими дозами ДГП. Высокая доза: лечение высокими дозами ДГП. нд — различия статистически не достоверны ( $p > 0,05$ ). ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ГХС — гиперхолестеринемия.

Информация о ПЭ активно сообщалась самими пациентами либо собиралась с помощью анкеты из 16 вопросов, сходной с таковой в исследовании COHORT [20]. Вопросы анкеты касались симптомов, связанных с вазодилатацией, а также ПЭ, наиболее часто отмечавшихся в регистрационных клинических исследованиях (см. Приложение 1). За адекватный контроль АД принимали АД <140/90 мм рт.ст. либо <130/80 мм рт.ст. у больных диабетом (СД) [3,14]. Поскольку данное исследование было направлено на максимальное приближение к условиям клинической практики, при недостижении целевого АД было возможным добавление других АГП.

АД измерялось с помощью стандартного ртутного сфигмоманометра. На основании двух измерений АД (в положении сидя, на одной и той же руке с интервалом 5 мин) рассчитывалось среднее значение АД, которое использовалось для последующего анализа. Все участники прошли комплексное клиническое обследование. Развернутый анализ крови с определением целого ряда гематологических и биохимических показателей, включая липидный профиль, выполняли в последние 3 мес. перед началом исследования.

Приверженность терапии определялась с помощью теста Haunes-Sackett [30].

#### Статистический анализ

Расчет величины выборки для данного исследования основывался на результатах двух ранее выполненных исследований [20,28]. С учетом частоты развития периферических отеков в первом исследовании [20] — 9 % в гр. лерканидипина vs 19 % в гр. амлодипина, и наличия гр.

активного контроля, принимающей нифедипин ГИТС, для выявления аналогичных различий в вероятности возникновения отеков минимальное количество участников составляло 650 (при статистической силе исследования 90 % и величине  $\alpha = 0,05$ ). Ожидали, что все участники будут доступны для дальнейшего наблюдения, поскольку исследование носило наблюдательный характер.

Основной конечной точкой в этом исследовании была частота развития отеков нижних конечностей и других, связанных с вазодилатацией ПЭ, определяемая с помощью специальной анкеты (см. Приложение 1). Дополнительными конечными точками были частота ПЭ согласно активным жалобам самих пациентов, частота контроля АД, а также частота хорошей приверженности терапии по результатам теста Haunes-Sackett. Непрерывные переменные были представлены в виде средних значений и стандартных отклонений. При необходимости указывался 95 % ДИ. Различия между средними величинами разных параметров оценивались с помощью t-критерия Стьюдента. Различия между величинами, выраженными в виде процентов, а также между категориальными переменными, оценивались с помощью точного критерия Фишера. Критерием статистической значимости было значение  $p < 0,05$ .

Результаты анализировали с помощью статистического пакета SAS. Логистический регрессионный анализ использовался для выявления факторов, влияющих на развитие связанных с вазодилатацией ПЭ (зависимая переменная). В качестве независимых переменных рассматривались клинические характеристики пациентов, факторы риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний

Критерии включения:

- Амбулаторные пациенты
- Возраст более 18 лет
- Эссенциальное АГ
- Предшествующее лечение не < 1 мес. низкими дозами лерканидипина, амлодипина либо нифедипина ГИТС (10, 5 и 30 мг/сут., соответственно)

Отсутствие контроля АД

Дизайн 2:1:1

Титрование дозы ранее принимаемого препарата в течение не < 1 мес., для достижения контроля АД

Лерканидипин, амлодипин либо нифедипин ГИТС (20, 10 и 60 мг/сут, соответственно)

→ Анализ данных

Рис. 1 Дизайн исследования.

Таблица 2

Динамика уровней АД и ЧСС за время исследования

	Всего (n=650)	Лерканидипин (n=446)	Амлодипин/ нифедипин* (n=204)
САД (низкая доза), мм рт.ст.	155,5 (13)	155,1 (13,8)	156,4 (11)
ДАД (низкая доза), мм рт.ст.	90,3 (8,3)	90,4 (8,4)	90,1 (8,2)
ЧСС (низкая доза), уд/мин	78,3 (8,7)	78 (8,7)	78 (8,7)
САД (высокая доза), мм рт.ст.	142,7 (12,4)	142,3 (12,2)	143,6 (12,7)
ДАД (высокая доза), мм рт.ст.	82,3 (7,7)	82 (7,6)	83 (8)
ЧСС (высокая доза), уд/мин	76,5 (8,3)	76,4 (8,4)	76,7 (8,2)

Примечание: САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; ЧСС — частота сердечных сокращений. \*САД и ДАД:  $p < 0,05$  в гр. лерканидипина и амлодипина / нифедипина, по сравнению с терапией низкими дозами.  $p = \text{нд}$  для сравнения между гр. лерканидипина и амлодипина / нифедипина. ЧСС:  $p = \text{нд}$  — различия статистически недостоверны.

Таблица 3

Дополнительная АГТ

	Всего (n=650)	Лерканидипин (n=446)	Амлодипин/ нифедипин (n=204)	<i>p</i>
БРА	15,2 %	14,6 %	16,7 %	нд
ИАПФ	11,7 %	9 %	17,7 %	0,002
Диуретики	21,4 %	21,3 %	21,6 %	нд
$\beta$ -адреноблокаторы	5,4 %	4,5 %	7,4 %	нд
$\alpha$ -адреноблокаторы	2,6 %	2,7 %	2,5 %	нд
Другие препараты	1,2 %	1,1 %	1,5 %	нд

Примечание: БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина.

(ССЗ), поражение органов-мишеней (ПОМ), ассоциированные клинические состояния (АКС), дополнительная АГТ, другая сопутствующая терапия, а также ряд биохимических показателей.

Результаты

В целом, в исследование были включены 656 пациентов. В анализ вошли данные 650 (99,1 %) больных, из которых 446 (68,6 %) принимали лерканидипин и 204 (31,4 %) — амлодипин либо нифедипин ГИТС —  $n=113$  и  $91$ , соответственно. Среднее время наблюдения — 3,6 мес. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Динамика уровней АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) за время периода наблюдения представлена в таблице 2. Доля больных с адекватным контролем ем АД составляла 46,4 % в гр. лерканидипина и 38,1 % в гр. амлодипина / нифедипина ГИТС ( $p = \text{ns}$ ). Данные о дополнительной АГТ в обеих гр. приведены в таблице 3. Больным, получающим амлодипин / нифедипин, чаще требовалась дополнительная АГТ, по сравнению с принимающими лерканидипин пациентами — 49 % 95 % ДИ [42,1;55,9] vs 38,3 % 95 % ДИ [33,8;42,8], соответственно; ( $p=0,013$ ). Единственное различие в структуре дополнительной АГТ заключалось в более частом использовании ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) в гр. амлодипина / нифедипина (17,7 % vs 9 %;  $p=0,002$ ). Между обеими гр. не наблюдалось достоверных различий в уровнях изучаемых биохимических показателей (таблица 4).

Частота субъективной и объективной симптоматики, связанной с вазодилатацией, была достоверно выше ( $p < 0,001$ ) в гр. амлодипина / нифедипина — 76,8 %, 95 % ДИ [70,7;82,9], чем в гр. лерканидипина — 60,8 %, 95 % ДИ [56,1;65,5], при терапии высокими дозами этих препаратов. При терапии низкими дозами различия также были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ): частота

ПЭ составляла 41,2 % 95 % ДИ [36,3;46,1] для лерканидипина и 58,8 % 95 % ДИ [51,5;66,1] для амлодипина / нифедипина. В каждой гр. лечения различия при терапии высокими и низкими дозами были статистически достоверными — 60,8 % vs 41,2 % для лерканидипина и 76,8 % vs 58,8 % для амлодипина / нифедипина (для обоих сравнений  $p < 0,001$ ). В таблице 5 представлена частота ПЭ, выявляемых с помощью специальной анкеты, для обеих гр. лечения.

В гр. лерканидипина частота слабо выраженных, умеренно выраженных и тяжелых ПЭ достигала 74,5 % [69,1-79,9], 22,7 % [17,5-27,9] и 2,8 % [0,7-4,9], соответственно. В гр. амлодипина / нифедипина соответствующие показатели составляли 64 % [56-72], 32,4 % [24,6-40,2] и 3,6 % [0,5-6,7]. Различия между гр. лечения достигали статистической значимости для слабо выраженных ( $p=0,035$ ) и умеренно выраженных ( $p=0,040$ ), но не тяжелых ПЭ. В отношении ПЭ, регистрируемых согласно активным жалобам самих пациентов, достоверные различия между двумя гр. терапии ДГП отсутствовали. Для ~ 2,7 % больных из гр. лерканидипина и 6,1 % пациентов из гр. амлодипина / нифедипина наблюдение прекратилось в течение первого мес. терапии высокими дозами препаратов ( $p = \text{нд}$ ).

Согласно результатам теста Haynes-Sackett, доля пациентов с хорошей приверженностью терапии была сходной в обеих гр. — 93,9 % для лерканидипина и 93,7 % для амлодипина / нифедипина ( $p = \text{ns}$ ). Коррекция АГТ не требовалась у 91,2 % больных, получающих лерканидипин, по сравнению с 56,1 % пациентов, принимающих амлодипин / нифедипин ( $p < 0,001$ ). В таблице 6 представлены основные варианты коррекции терапии. В гр. лерканидипина наиболее часто требовалось добавление нового АГП (75,7 %), в то время как в гр. амлодипина / нифедипина наиболее частым вариантом коррекции лечения был переход на прием другого АК (68,3 %).

Таблица 4

Биохимические показатели для всех участников исследования и пациентов, принимающих лерканидипин либо амлодипин / нифедипин

	Всего (n=650)	Лерканидипин (n=446)	Амлодипин/ нифедипин (n=204)	p
Глюкоза (мг/дл)	112 (37,1)	113,1 (41,4)	109,5 (25,7)	нд
Креатинин (мг/дл)	1,0 (0,4)	1,0 (0,4)	1,0 (0,3)	нд
Натрий (мЭкв/л)	140 (4,7)	139,2 (5,0)	140,2 (4,1)	нд
Калий (мЭкв/л)	4,3 (0,5)	4,3 (0,5)	4,3 (0,5)	нд
Ураты (мг/дл)	5,8 (1,4)	5,8 (1,4)	5,9 (1,5)	нд
Холестерин (мг/дл)	216 (36,9)	217 (36,4)	214 (38)	нд
ЛВП (мг/дл)	53,7 (17)	54,6 (8)	51,9 (14,8)	нд
ЛНП (мг/дл)	136,4 (31,2)	136,5 (31,1)	136,2 (31,4)	нд
Триглицериды (мг/дл)	150,3 (68,9)	149,3 (58,2)	152,4 (87,8)	нд

Примечание: данные представлены в виде средних значений (стандартных отклонений); нд — различия статистически не достоверны ( $p > 0,05$ ). ЛВП — липопротеиды высокой плотности. ЛНП — липопротеиды низкой плотности.

Таблица 5

Объективная и субъективная симптоматика, выявляемая при помощи специальной анкеты, на фоне приема высоких доз дДГП

Симптоматика	Всего, % (n=650)	Лерканидипин, % (n=446)	Амлодипин/ нифедипин, % (n=204)	p
Отеки нижних конечностей	45,1	39,7	57,3	<0,001
Чувство распирания в ногах	31,4	25,7	44,1	<0,001
Головокружение	13,8	12,4	16,9	нд
Нарушения зрения	7,6	6,7	9,6	нд
Гиперемия лица	32,2	26,5	45,0	<0,001
Головная боль	30,4	25,4	41,6	<0,001
Перебои в работе сердца	13,6	10,9	19,7	0,006
Утомляемость	16,9	13,7	24,2	0,003
Боль в грудной клетке	4,5	4,5	4,5	нд
Одышка	8,4	6,8	11,9	0,049
Изжога	11,8	9,5	16,9	0,016
Задержка стула/ диарея	13,2	10,7	18,6	0,011
Кожные высыпания	7,4	4,6	13,5	<0,001
Сексуальная дисфункция	10,9	9	15,2	0,030
Набухание молочных желез	1,9	1,8	2,3	нд
Гиперплазия десен	2,5	2,0	3,4	нд

Примечание: нд — различия статистически не достоверны ( $p > 0,05$ ).

С помощью логистической регрессии были проанализированы факторы, способные влиять на развитие связанных с вазодилатацией ПЭ. Достоверными предикторами оказались мужской пол: отношение шансов (ОШ) 2,072, 95 % ДИ [1,395-3,077], малоподвижный образ жизни — ОШ 1,608, 95 % ДИ [1,085-2,384], а также начальные признаки ССЗ — ОШ 6,102, 95 % ДИ [2,668-13,954] либо желудочно-кишечных заболеваний — ОШ 1,965, 95 % ДИ [1,157-3,335]. У больных в гр. лерканидипина риск развития этих ПЭ был ниже: ОШ 0,436, 95 % ДИ [0,278-0,684].

## Обсуждение

Основной целью лечения АГ является достижение адекватного контроля АД и снижение уровня общего сердечно-сосудистого риска (ССР). Фармакологическое лечение АГ практически всегда необходимо продолжать пожизненно. Таким образом, АГП должны не только эффективно снижать уровень АД, но и отличаться хорошей переносимостью, для того чтобы обеспечить адекватную приверженность терапии. Антигипертензивная эффектив-

ность ДГП АК была продемонстрирована в целом ряде клинических исследований, однако практическое использование этой гр. препаратов зачастую ограничено развитием ПЭ, в частности, периферических отеков нижних конечностей. Следует отметить, что не все представители этого класса АГП обладают одинаковым спектром ПЭ. Так, новые ДГП характеризуются меньшей частотой развития нежелательных явлений, связанных с АГТ.

Основной целью исследования было сравнение переносимости высоких доз лерканидипина и высоких доз других ДГП (амлодипина / нифедипина ГИТС) в условиях повседневной клинической практики. Основной конечной точкой была частота связанных с вазодилатацией ПЭ. Этот показатель был достоверно выше в гр. амлодипина / нифедипина, чем в гр. лерканидипина. Данное различие не могло быть полностью объяснено более выраженным антигипертензивным эффектом на фоне приема амлодипина / нифедипина, поскольку частота контроля АД была сходной в обеих гр. При терапии низкими дозами изучаемых препаратов данное различие оставалось статистически достоверным. Отличия

Таблица 6

Коррекция режима АГТ, выполненная исследователями

	Всего (n=119)	Лерканидипин (n=37)	Амлодипин/ нифедипин (n=82)	p
Добавление нового препарата	44,5 %	75,7 %	30,5 %	<0,001
Уменьшение дозы АК	16 %	27 %	11 %	0,033
Отмена АК	5 %	2,7 %	6,1 %	нд
Замена АК	47,1 %	-	68,3 %	<0,001

Примечание: нд — различия статистически не достоверны.

Таблица 7

Заключение

Современное состояние проблемы	Научная новизна исследования
Неадекватный контроль АГ может частично объясняться недостаточной приверженностью пациентов АГТ.	В повседневной клинической практике терапия высокими дозами лерканидипина характеризуется более низкой частотой связанных с вазодилатацией ПЭ, по сравнению с приемом высоких доз амлодипина либо нифедипина ГИТС.
К факторам, влияющим на недостаточную приверженность терапии, относятся ПЭ АГП, необходимость пожизненного медикаментозного лечения и одновременного приема нескольких лекарственных средств.	Контроль АД (<140/90 мм рт. ст. либо <130/80 мм рт. ст. для больных СД) и характер дополнительной АГТ были сходными в обеих гр.
Монотерапия лерканидипином, как правило, хорошо переносится пациентами с мягкой и умеренной АГ.	

в частоте ПЭ также не были обусловлены дополнительной АГТ, поскольку характер последней не различался в обеих гр. Более того, частота приема ИАПФ — препаратов, которые способны уменьшать выраженность отеков нижних конечностей, связанных с терапией ДГП [33], была выше в гр. амлодипина / нифедипина. Точный механизм, за счет которого ИАПФ уменьшают экстрavasацию жидкости на фоне приема ДГП, остается окончательно не изученным. Считается, что за счет преимущественной венодилатации на микроциркуляторном уровне ИАПФ противодействуют повышению капиллярного давления, обусловленному дилатацией прекапилляров при терапии ДГП.

Для каждого из изучаемых препаратов увеличение дозы сопровождалось повышением частоты субъективной и объективной симптоматики, связанной с вазодилатацией. Это позволяет предположить дозозависимый характер данных ПЭ. Частота отеков нижних конечностей была высокой в обеих гр.: 39,7 % при приеме лерканидипина и 57,1 % при терапии амлодипином / нифедипином, что согласовывалось с результатами ранее выполненных исследований [20]. Следует отметить, что наличие отеков нижних конечностей регистрировалось с помощью специальной анкеты. Субъективное чувство тяжести в ногах могло быть интерпретировано пациентами как наличие периферических отеков, что способно объяснить высокую частоту этого ПЭ в обеих гр.

Вазодилаторные отеки на фоне приема ДГП наиболее вероятно связаны с повышением внутрикапиллярного гидростатического давления и последующей фильтрацией жидкости из сосудистого русла в интерстиций. Было высказано предположение о связи этого ПЭ с дилатацией артериол, которая не сопровождается адекватной посткапиллярной вазодилатацией на фоне рефлекторного повышения активности симпатической нервной системы (СНС) [4,21]. Поскольку лерканидипин отличается от других ДГП по влиянию на плазменные уровни норадреналина и в меньшей степени вызывает симпатическую активацию [15,17], это может объяснять

меньшую частоту развития периферических отеков при приеме лерканидипина, чем при лечении амлодипином либо нифедипином. Данное предположение согласуется с результатами ранее выполненных клинических исследований [1,7-9,18,20,23,32,25,28]. В то же время, в большинстве этих исследований начальная доза лерканидипина составляла 10 мг/сут. (низкая доза для настоящего исследования), и титрование дозы до 20 мг/сут. проводилось лишь при необходимости. Таким образом, большинство участников этих клинических исследований принимали низкие дозы лерканидипина. В представленном исследовании частота таких ПЭ, как утомляемость и сексуальная дисфункция, была достоверно ниже в гр. лерканидипина. Полученные результаты согласуются с данными, полученными в других работах [11].

Частота развития тяжелых ПЭ статистически не различалась между гр. лечения. В обеих гр. она была относительно низкой (~ 3 %), что свидетельствовало о хорошей переносимости препаратов. Приверженность терапии (даже с учетом ограничений теста, используемого для ее оценки) была очень хорошей и сопоставимой в обеих гр. (~ 94 %). Необходимость коррекции АГТ чаще возникала в гр. амлодипина / нифедипина, как показано в таблице 5. В частности, в гр. лерканидипина наиболее частым вариантом коррекции терапии было добавление нового АГП, в то время как в гр. амлодипина / нифедипина чаще всего проводилась замена принимаемого препарата на другой АК. В условиях повседневной клинической практики замена одного АК на другой — весьма частое явление. Это подтверждается данными ранее выполненных исследований, в которых пациентам с ПЭ, обусловленными приемом ДГП, производилась замена препарата на лерканидипин, что приводило к достоверному снижению частоты ПЭ [11,21,10].

В исследовании факторами, потенциально влияющими на развитие обусловленных вазодилатацией ПЭ, были мужской пол в отличие от ранее опубликованных данных [12]; малоподвижный образ жизни, вероятно, вследствие гравитационных факторов, а также начальные

## Анкета для оценки субъективной и объективной симптоматики

	Высокие дозы ДГП				Низкие дозы ДГП			
	0	1	2	3	0	1	2	3
Отеки нижних конечностей	0	1	2	3	0	1	2	3
Чувство распирания, онемения, покалывания в ногах	0	1	2	3	0	1	2	3
Головокружение	0	1	2	3	0	1	2	3
Расстройства зрения	0	1	2	3	0	1	2	3
Гиперемия лица / чувство жара	0	1	2	3	0	1	2	3
Головная боль	0	1	2	3	0	1	2	3
Тахикардия / перебои в работе сердца	0	1	2	3	0	1	2	3
Утомляемость / слабость	0	1	2	3	0	1	2	3
Боль в грудной клетке	0	1	2	3	0	1	2	3
Одышка	0	1	2	3	0	1	2	3
Изжога	0	1	2	3	0	1	2	3
Задержка стула либо диарея	0	1	2	3	0	1	2	3
Кожные высыпания	0	1	2	3	0	1	2	3
Сексуальная дисфункция	0	1	2	3	0	1	2	3
Набухание молочных желез / гинекомастия	0	1	2	3	0	1	2	3
Отечность десен либо кровоточивость десен	0	1	2	3	0	1	2	3

Примечание: 0 — отсутствие симптоматики. 1 — слабо выраженная симптоматика (возникает эпизодически, не ограничивает повседневную активность). 2 — умеренно выраженная симптоматика (возникает часто, ограничивает повседневную активность). 3 — тяжелая симптоматика (препятствует выполнению повседневной активности).

проявления ССЗ и желудочно-кишечных заболеваний, возможно, в связи с независимым риском возникновения отеков нижних конечностей при ряде кардиологических и гастроэнтерологических заболеваний. Терапия лерканидипином являлась фактором, снижающим риск развития отеков, в отличие от лечения амлодипином либо нифедипином ГИТС.

Данное исследование носило наблюдательный характер, с присущими этому виду исследований ограничениями. Наблюдательный дизайн не позволяет использовать методы, уменьшающие вероятность систематической и случайной ошибки (например, рандомизацию). В то же время негативные последствия этого ограничения в исследовании были минимальными за счет достаточно количества участников и характера изучаемых конеч-

ных точек. Информация, получаемая в ходе наблюдательных исследований, представляет большой интерес и дополняет результаты рандомизированных, контролируемых испытаний. В наблюдательные исследования входит больше пожилых пациентов, с большей распространенностью сопутствующей патологии, что позволяет точнее оценить переносимость препаратов в условиях реальной клинической практики, по сравнению с рандомизированными, контролируемыми испытаниями. Для оценки приверженности терапии использовался метод интервью, предложенный Haynes и Sackett. Несмотря на ограничения данного метода, он способен адекватно оценить приверженность терапии в условиях повседневной клинической практики [16,29]. В таблице 7 обобщены основные результаты этого исследования.

## Благодарность

Авторы выражают благодарность исследователям и сотрудникам всех участвующих в исследовании центров за их поддержку в решении клинических и технических проблем, а также д-ру Javier Ortega, MD, за помощь в редактировании статьи. Данное исследование было выполнено при поддержке компании Recordati España S.L., за счет предоставленного неограниченного гранта. Сбор и анализ данных на всех этапах осуществлялся независимо, во избежание искажения результатов.

## Конфликт интересов

Авторы не имеют какого-либо конфликта интересов.

## Литература

1. Agrawal R, Marx A, Haller H. Efficacy and safety of lercanidipine versus hydrochlorothiazide as add-on to enalapril in diabetic populations with uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2006; 24:185-92.
2. Ambrosioni E, Circo A. Activity of lercanidipine administered in single and repeated doses once daily as monitored over 24 hours in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29(Suppl2): S16-20.
3. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2005. *Diabetes Care* 2005; 28(Suppl 1): S1-79.
4. Angelico P, Guarnieri N, Leonardi A, Testa R. Vascular-selective effect of lercanidipine and other 1,4 dihydropyridines in isolated rabbit tissues. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51: 709-14.
5. Bang LM, Chapman TM, Goa KL. Lercanidipine: A review of its efficacy in the management of hypertension. *Drugs* 2003; 63: 2449-72.
6. Barbagallo M, Barbagallo Sangiorgi G. Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension. *Aging* 2000; 12: 375-9.
7. Barrios V, Navarro A, Esteras A, et al. Investigators of ELYPSE Study (Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad). Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE Study. *Blood Press* 2002; 11: 95-100.
8. Barrios V, Escobar C, Navarro A, et al. LAURA Investigators Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: The LAURA study. *Int J Clin Pract* 2006a; 60: 1364-70.
9. Barrios V, Escobar C, Calderon A, et al. The effectiveness and tolerability of lercanidipine is independent of body mass index or body fat percent. The LERZAMIG study. *Br J Cardiol* 2006b; 13: 433-40.
10. Beckey C, Lundy A, Lutfi N. Lercanidipine in the treatment of hypertension. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 465-73.
11. Borghi C, Prandin MG, Dormi A, Ambrosioni E; Study Group of the Regional Unit of the Italian Society of Hypertension Improved tolerability of the dihydropyridine calcium-channel antagonist lercanidipine: The lercanidipine challenge trial. *Blood Press* 2003; (Suppl): 14-21.
12. Cherubini A, Fabris F, Ferrari E, et al. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine, and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: The ELDERly and Lercanidipine (ELLE) study. *Arch Gerontol Geriatr* 2003; 37: 203-12.
13. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, et al. ALLHAT Collaborative Research Group Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings. The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLRAT). *J Clin Hypertens* 2002; 4: 393-404.
14. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee (2003)/ European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
15. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. Differential effects of lercanidipine and nifedipine GITS on plasma norepinephrine in chronic treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 596-9.
16. Gil V, Marinez JL, Munoz C, et al. A four year study of therapeutical observation of patients with hypertension. *Rev Clin Esp* 1993; 193: 351-6.
17. Grassi G, Serravalle G, Turri C, et al. Different behaviour of the sympathetic responses to acute and chronic blood pressure reductions induced by antihypertensive drugs. *J Hypertens* 1998; 16: 1357-69.
18. James IG, Jones A, Davies P. A randomised, double-blind, double-dummy comparison of the efficacy and tolerability of lercanidipine tablets and losartan tablets in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 605-10.
19. Leonetti G. The safety profile of antihypertensive drugs as the key factor for the achievement of blood pressure control: Current experience with lercanidipine. *High Blood Press* 1999; 8: 92-101.
20. Leonetti G, Magnani B, Pessina Ac., et al, on behalf of the COHORT Study Group Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens* 2002; 15: 932-40.
21. Lund-Johansen P, Strandén E, Helberg S, et al. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or amlodipine. *J Hypertens* 2003; 21: 1003-10.
22. Meredith PA. Lercanidipine: A novellipohilic dihydropyridine calcium antagonist with long duration of action and high vascular selectivity. *Expert Opin Investig Drugs* 1999; 8: 1043-62.
23. Millar-Craig M, Shaffu B, Greenough A, et al. Lercanidipine vs. lacidipine in isolated systolic hypertension. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 799-806.
24. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-97.
25. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Nuti M, et al. Heterogeneous effect of calcium antagonists on leg oedema: A comparison of amlodipine versus lercanidipine in hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; 21: 1969-73.
26. Policicchio D, Magliocca R, Malliani A. Efficacy and tolerability of lercanidipine in patients with mild to moderate essential hypertension: A comparative study with slow-release nifedipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29(Suppl 2): S31-5.
27. Rengo F, Romis L. Activity of lercanidipine in double-blind comparison with nitrendipine in combination treatment of patients with resistant essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29(Suppl2): S54-8.
28. Romito R, Pansini MI, Peticone F, et al. Comparative effect of lercanidipine, lercanidipine, 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* 2003; 5: 249-53.
29. Roth MT, Ivey JL. Self-reported medication use in community-residing older adults: A pilot study. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005; 3: 196-204.
30. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical Epidemiology* 2nd ed., Boston: Little Brown & Company. Lercanidipine 1991.
31. U.S. Department of Health and Human Services (HHS) (2006) *Healthy People 2010: With Understanding and Improving Health and Objectives for Improving Health* 2nd ed. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, November 2000. More information available at [www.healthypeople.gov](http://www.healthypeople.gov); accessed October 31, 2006.
32. Viviani GL. Lercanidipine in type II diabetic patients with mild to moderate arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 40: 133-9.
33. Weir MR, Rosenberger C, Fink JC. Pilot study to evaluate a water displacement technique to compare effects of diuretics and ACE inhibitors to alleviate lower extremity edema due to dihydropyridine calcium antagonists. *Am J Hypertens* 2001; 14: 963-8.

Поступила 29/10-2010