

## Возможности кардиолога в борьбе с инсультом: комплексная терапия артериальной гипертензии (место антагонистов кальция)

Таратухин Е. О.

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова. Москва, Россия

Статья посвящена современной проблеме кардиocereбральных отношений, сочетанной сердечно-сосудистой патологии, которая требует комплексного подхода. В профилактике инсульта – традиционно неврологической проблемы, основная роль принадлежит кардиологу, который имеет возможность модифицировать многие факторы риска. Лечение артериальной гипертензии – важнейший шаг, и среди всего множества антигипертензивных средств особое место занимают антагонисты кальциевых каналов новых поколений.

**Ключевые слова:** инсульт, артериальная гипертензия (гипертензия), дигидропиридины, лерканидипин.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (4): 79-81

Поступила 17/07–2013

Принята к публикации 09/08–2013

### Stroke prevention opportunities for cardiologists: complex management of arterial hypertension (role of calcium antagonists)

Taratukhin E. O.

N. I. Pirogov Russian National Medical Research University. Moscow, Russia

The paper focuses on the important issue of cardio-cerebral interactions, cardiac comorbidities, and the need for complex therapeutic approaches. While stroke is traditionally regarded as a neurologic problem, cardiologists play an important role in its prevention, via modification of multiple risk factors. One of the key preventive measures is arterial

hypertension treatment. New calcium channel blockers are a promising group of modern antihypertensive medications.

**Key words:** stroke, arterial hypertension, dihydropyridines, lercanidipine.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (4): 79-81

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), как указано в недавно вышедшем Оксфордском руководстве по инсульту 2013, является третьей по частоте причиной смертности в развитых странах. В России ситуация особенно острая. Согласно Отчету Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2004г Россия, наряду с Китаем, Чадом, Мали и Республикой Конго, входила в число стран, где смертность от инсульта (МИ) превышает 148 на 100 тыс. населения [1]. Для сравнения, в США, Германии, Японии эта величина в 4–5 раз ниже: <44 на 100 тыс. Достоверность данных такого рода оценок, в которые может быть сложно поверить, подтверждена специальным исследованием команды университета Кембриджа 2013 [5].

Артериальная гипертензия (АГ) является главным модифицируемым фактором риска (ФР) МИ, наряду с дислипидемией (ДЛП), сахарным диабетом (СД), курением и мерцательной аритмией (МА) [2]. Необходимость системного подхода к профилактике ОНМК, их неотложной терапии и реабилитации сегодня – острая глобальная проблема, о чем, в частности, сообщается в [3] в соответствии с данными ВОЗ. Эта проблема требует совместных усилий неврологов и кардиологов. Более того, роль кардиологов оказывается важнейшей, поскольку в их руках модификация ФР и предотвращение развития необратимого повреждения [3]. АГ – основная мишень терапии. Не только снижение, нормализация артериального давления (АД), но и предупре-

ждение гипотензии, поддержание стабильного АД в течение суток – это задачи подбора антигипертензивной терапии (АГТ). Вариабельности АД как важному ФР посвящен обзор, в котором подчеркивается, что контроль за изменениями АД в течение сут. – более эффективный способ борьбы против сердечно-сосудистых осложнений (ССО), нежели нормализация его как таковая [4].

Высокими становятся требования к АГТ. Не только эффективность и высокий профиль безопасности, но и стабильное длительное действие, а также кратность и удобство приема – факторы, сегодня условно обязательные для качественного лекарственного средства. Последний фактор – возможность приема препарата один раз в сут., способствует увеличению приверженности пациентов лечению, а, значит, повышению его эффективности. Этому вопросу посвящен ряд исследований, в частности, мета-анализы [6,7].

Вопрос вариабельности (Var) АД в настоящее время выходит на первый план. Чрезмерное колебание его в течение сут., в первую очередь, ведет к поражению органов-мишеней (ПОМ): развитию МИ и ишемических атак, почечной недостаточности (ПН) и протеинурии, изменениям в сетчатке глаза [18,19]. Для адекватного контроля необходимо суточное мониторирование АД (СМАД), рекомендованное Европейским обществом кардиологов (ЕОК) [20]. Сообщают о наблюдении в течение 12 лет 2421 пациента, из которых у 223 произошел хотя бы один МИ, 139 умерли от сердечно-сосудистых

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author)

Тел.: +7 (916) 637-29-78

e-mail: cardio03@list.ru

[Таратухин Е.О.\* – кардиолог, к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета].

причин. Всем пациентам проводилось исследование Вар АД, и было установлено, что достоверными ( $p=0,044$ ) показателями неблагоприятного прогноза являются утреннее систолическое АД (САД) и высокая Вар среднего АД; вне зависимости от назначенного лечения, но при наличии терапии [21]. Между тем, по недавно опубликованным данным, делается вывод, что даже в странах Европы АД контролируется плохо [8]. Сложности связаны, во многом, с неадекватностью фармакокинетики, развитием побочных эффектов (ПЭ) или симптомов собственно антигипертензивного действия. Играют роль и специфические свойства антигипертензивных препаратов (АГП).

Среди доступных АГП блокаторы медленных L-кальциевых каналов (АК) входят в средства первой линии, наряду со средствами, блокирующими ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (ИАПФ и АРА II). Только эти средства имеют уровень доказательности “А” в лечении АГ [9]. Однако и их прием по тем или иным причинам может быть ограничен. Применение Д способствует гипокалиемии,  $\beta$ -АБ – брадикардии и росту риска бронхообструкции, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) – развитию кашля и гиперкалиемии.

Проведен масштабный мета-анализ [10], в котором изучалась эффективность АК в предотвращении МИ у взрослых больных АГ. Всего было проанализировано 177 исследований, в т. ч. 31 рандомизированное, за период 1996–2012 гг. с суммарным числом пациентов 273 тыс. Отмечают, что в отношении профилактики МИ АК превосходят  $\beta$ -АБ и сопоставимы по эффективности с ИАПФ и Д. Об эффективности предотвращения ССО посредством использования АК говорится в отчете, согласно которому, терапия диуретиками не приводит к достаточному снижению риска ССО у пациентов с нормальной массой тела. Гораздо эффективнее диуретики оказались у пациентов с ожирением. Напротив, основная на дигидропиридиновых АК (ДАК) терапия предотвращает осложнения при АГ, не связанной с избыточной МТ (ИзМТ) [11].

О благоприятном действии АК на Вар суточного АД сообщали еще в 2005г [22]. При анализе данных 19257 пациентов с АГ в сравнении с терапией  $\beta$ -АБ (атенололом) и АК (амлодипином) установили, что только АК обладают свойством уменьшать суточные колебания АК, а также снижать риск развития МИ [23]. Также отмечают, что для стабилизации суточного профиля АД и уменьшения частоты ССО, добавление АК к АРА II более эффективно, чем добавление Д [24]. Одним из механизмов такого эффекта называют уменьшение симпатической активности, что проявляется также и в повышении Вар сердечного ритма. Авторы отмечают, что подобные благоприятные эффекты были свойственны АК нового поколения (эфондипин, клиндипин) и не отмечались у амлодипина [25].

Как указывается в руководстве по кардиологии Braunwald E, АК наиболее популярны в лечении АГ [12]. Это связано с их редкими ПЭ: по сути, только тахикардия и отек нижних конечностей, которых лишены препараты новых поколений. Все препараты данного класса действуют на вольтаж-активируемые кальциевые каналы L-типа гладкой мускулатуры. Разница клинического эффекта обусловлена различными точками прикрепления молекул. Более выраженное отрицательное хронотропное действие характерно для фенилалкиламинов, тогда как ДАК имеют изолированный антигипертензивный эффект. Некоторое увеличение частоты сокращений сердца (ЧСС) при приеме

ме “старших” ДАК (нифедипина) имеет рефлекторный характер и вызывается быстрой вазодилатацией. Она же ответственна за характерное для амлодипина развитие отеков, связанное с повышением гидростатического давления в капиллярах.

Дигидропиридиновым АК является лерканидипин. Это препарат третьего поколения, лишенный указанных выше ПЭ класса [14]. Он выпускается под торговым названием Леркамен® (БЕРЛИН-ХЕМИ/А.МЕНАРИНИ ФАРМА ГмбХ, Германия) в дозировке 10 мг и 20 мг. Принимается per os один раз в сут. После приема всасывание препарата полное, максимальная концентрация в плазме после приема 10 мг составляет 3,3 нг/мл (7,66 нг/мл после приема 20 мг) и обнаруживается спустя 1,5–3 ч. На 98% препарат связывается с белками, поэтому при гипоальбуминемии свободная фракция лерканидипина может увеличиваться. При повторном приеме не кумулирует. Элиминируется путем метаболизма системой цитохрома с участием CYP3A4. Около половины принятой дозы выводится с мочой,  $T_{1/2}=8-10$  ч. Лекарственное взаимодействие не выражено. С осторожностью лерканидипин, как и вообще АК, применяют с дигоксином. Индукторы CYP3A4 (антидепрессанты, рифампцин) и ингибиторы (азолы, эритромицин) могут, соответственно, снижать или усиливать действие препарата. Показана более высокая селективность лерканидипина к сосудам, нежели к ткани миокарда, в сравнении с амлодипином, фелодипином, лацидипином. Это позволяет уменьшить риск отрицательного инотропного эффекта [17].

В исследовании [13] лерканидипин продемонстрировал протективное действие на пирамидные нейроны гиппокампа в модели ишемического МИ. Авторы сообщают, что постоянное применение препарата, таким образом, может эффективно бороться с деменцией, постепенно развивающейся у больных АГ по причине микроинфарктов.

Кроме “классических” кардиоэмболических ишемических МИ, большой вклад в острую неврологическую патологию вносит атеросклероз. Атеросклеротическая бляшка (АБ) в системе сонной артерии (СА) не только суживает ее просвет, но, являясь метаболически активным образованием, представляет угрозу разрыва или надрыва с развитием аневризмы или тромбоза. В дальнейшем у больного может развиваться геморрагический МИ.

Современные препараты все чаще показывают ряд дополнительных синергических эффектов. Лерканидипин – не исключение. Сообщается о способности этого препарата снижать активность матриксных металлопротеаз, индуцированной NO-синтазы и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ). Это свидетельствует о снижении активности воспаления и деструктивных изменений в АБ, а значит, препятствует развитию осложнений [15].

По данным [16], существует положительная связь между активностью полиморфно-нуклеарных лейкоцитов, выделяющих супероксид-анион, и содержанием в них кальция, со степенью резистентности к инсулину (ИР). В исследовании выявлено, что лерканидипин после 2-месячного применения достоверно снижал скорость апоптоза лейкоцитов и уровень С-реактивного белка (СРБ), а также инсулина в сыворотке крови. Это предполагает серьезный органопротективный эффект препарата, сопутствующий его антигипертензивному действию.

Современное представление о АГТ уже не может замыкаться только на нормализации АД. Давно изучен и учитывается “феномен белого халата”; больным проводится СМАД.

Дальнейший путь развития медицинской помощи — это согласованное лечение и профилактика осложнений АГ, среди которых МИ — одно из самых тяжелых и, к сожалению, частых. Среди препаратов, способных улучшить прогноз при АГ, — АК последних поколений. Эти препараты обладают стабильным профилем действия и низкой частотой ПЭ. Среди

них лерканидипин — препарат, кроме собственно антигипертензивного эффекта, может способствовать стабилизации АБ, улучшению функции эндотелия, уменьшению ИР. Все это делает лерканидипин препаратом выбора для лечения АГ, позволяя рассчитывать на его комплексный профилактический эффект.

## Литература

1. Mathers CDC, Mernard KM, Iburg M, et al. Estimated Age Standardized Death Rate, Cerebrovascular Disease (2004). Stroke: Oxford Neurology Library (ed. Hennerici MG, Binder J). OUP 2013; p. 4.
2. Hennerici MG, Binder J (ed.). Stroke: Oxford Neurology Library. OUP 2013; 192 p.
3. Norrving B, Kissela B. The global burden of stroke and need for a continuum of care. Neurology 2013; 80 (Suppl 2): 5–12/
4. Floras JS. Blood pressure variability: a novel and important risk factor. Can J Cardiol 2013; 29 (5): 557–63.
5. Sajjad A, Chowdhury R, Felix JF, et al. A systematic evaluation of stroke surveillance studies in low- and middle-income countries. Neurology 2013; 80 (7): 677–84.
6. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, Safety and Effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents. Hypertension 2010; 55: 399–407.
7. Messerli FH. Review: fixed-dose drug combinations improve medication compliance compared with free-drug regimens. Evid Based Med 2008; 13: 18–22.
8. Armario P, Waeber B. Therapeutic strategies to improve control of hypertension. J Hypertens 2013; Suppl1: 9–12.
9. Hoyer J. Non-pharmacological and pharmacological treatment of arterial hypertension: current situation. Herz 2012; 37 (7): 728–34.
10. Chen GJ, Yang MS. The effects of calcium channel blockers in the prevention of stroke in adults with hypertension: a meta-analysis of data from 273,543 participants in 31 randomized controlled trials. PLoS One 2013; 8 (3): e57854.
11. Weber MA, Jamerson K, Bakris GL, et al. Effects of body size and hypertension treatments on cardiovascular event rates: subanalysis of the ACCOMPLISH randomised controlled trial. Lancet 2013; 381 (9866): 537–45.
12. Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al. Braunwald's Heart Disease (8th ed.). Elsevier 2008; 2274 p. – p.1061.
13. Sakurai-Yamashita Y, Harada N, Niwa M. Lercanidipine rescues hippocampus pyramidal neurons from mild ischemia-induced delayed neuronal death in SHRSP. Cell Noll Neurobiol 2011; 31 (4): 561–7.
14. Sansanayudh N, Wongwiwatt S, Veerayuth S. Comparison of changes of body water measured by using bioelectrical impedance analysis between lercanidipine and amlodipine therapy in hypertensive outpatients. J Med Assoc Thai 2010; 93: 84–92.
15. Yeh JL, Hsu JH, Liang JC, et al. Lercanidipine and labeledipinedilol-A attenuate lipopolysaccharide\interferon-gamma-induced inflammation in rat vascular smooth muscle cells. Atherosclerosis 2013; 226 (2): 364–72.
16. Farah R, Khamisy-Farah R, Shurtz-Swirski R. Calcium channel blocker effect on insulin resistance and inflammatory markers in essential hypertension patients. Int Angiol 2013; 32: 85–93.
17. Borghi C. Lercanidipine in hypertension. Vasc Health & Risk Manag 2005; 1: 173–82.
18. Rossignol P, Kessler M, Zannad F. Visit-to-visit blood pressure variability and risk for progression of cardiovascular and renal diseases. Curr Opin Nephrol Hypertens 2013; 22 (1): 59–64.
19. Ostroumova OD. The variability of arterial pressure and risk of stroke in hypertension. Zh Nevrol Psikhiatr im SS Korsakova 2012; 112 (10): 45–50. Russian (Остроумова О. Д. Вариабельность артериального давления и риск развития инсульта при гипертонической болезни. Ж неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2012; 10: 45–50).
20. Czaja-Mitura I, Bortkiewicz A. Ambulatory blood pressure monitoring and its usefulness in occupational medicine. Med Pr 2012; 63 (6): 701–9.
21. Asayama K, Kikuya M, Schutte R, et al. Home blood pressure variability as cardiovascular risk factor in the population of Ohasama. Hypertension 2013; 61 (1): 61–9.
22. Karas M, Lacourciere Y, LeBlanc AR, et al. Effect of the renin-angiotensin system or calcium channel blockade on the circadian variation of heart rate variability, blood pressure and circulating catecholamines in hypertensive patients. J Hypertens 2005; 23 (6): 1251–60.
23. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Effects of beta-blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. Lancet Neurol 2010; 9 (5): 469–80.
24. Matsui Y, O'Rourke MF, Hoshida S, et al. Combined effect of angiotensin II receptor blocker and either a calcium channel blocker or diuretic on day-by-day variability of home blood pressure: the Japan Combined Treatment With Olmesartan and a Calcium-Channel Blocker Versus Olmesartan and Diuretics Randomized Efficacy Study. Hypertension 2012; 59 (6): 1132–8.
25. Ogura C, Ono K, Miyamoto S, et al. L/T-type and L/N-type calcium-channel blockers attenuate cardiac sympathetic nerve activity in patients with hypertension. Blood Pres 2012; 21 (6): 367–71.