

10. Ермошенко Б.Г., Дорофеева И.В., Шубич М.Г. Структурно-функциональные основы координации сократительной деятельности миомерия в родах (проводящая система матки) // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2003. — № 5. — С. 21–27.
11. Клещенко С.А., Флейшман А.Н. Нейрогуморальные взаимоотношения при физиологически протекающей беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2001. — № 3. — С. 25–31.
12. Кобозева Н.В., Рассохин А.В. Роль эндокринной системы плода в невынашивании беременности // Не вынашивание и недонашивание беременности / Сборник научных трудов. — М., 1984. — С. 101–106.
13. Мельниченко Г.А., Мурашко Л.Е., Клименко Н.И., Малясова С.В. Заболевания щитовидной железы и беременность // Русский медицинский журнал. — 1999. — № 3. — С. 145–150.
14. Милютин А.А., Дудинская Р.А., Искрицкий А.М. Содержание стероидных гормонов в крови беременных женщин, проживающих в различных районах республики Беларусь // Здравоохранение. — 2001. — № 12. — С. 15–16.
15. Михнюк Д.М., Герасимович Г.И., Дуда И.В., Тиковенко Н.Н., Барановский С.И. Влияние половых стероидных гормонов на простагландиногенез в матке // Регуляция родовой деятельности. — Мн.: Беларусь, 1984. — С. 34–45.
16. Недоношенность / Под ред. Ю. Виктора В.Х., Вуда Э.К. — М.: Медицина, 1991. — С. 40–57.
17. Паллади Г.А., Метакса Я.В., Марку Г.А. Некоторые особенности гомеостаза матери и плода. — Кишинев: Штиинца, 1980. — С. 35–45.
18. Преждевременные роды / Под ред. Эльдера М.Г., Хендрикса Ч.Х. — М.: Медицина, 1984. — С. 11–22.
19. Сазанов А.В., Циркин В.И., Дворянский С.А. Возможное участие тироксина в регуляции β -адренореактивности миомерия // Акушерство и гинекология. — 2001. — № 1. — С. 45–47.
20. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. — М.: Триада-Х, 2002. — 304 с.
21. Тиковенко Н.Н., Михнюк Д.М., Балаклевский А.И. О некоторых механизмах утеротонической активности арахидоновой кислоты // Регуляция родовой деятельности. — Мн.: Беларусь, 1984. — С. 45–56.
22. Тимошенко Л.В., Травяно Т.Д., Гланц М.Р. Акушерская эндокринология. — Киев.: Здоров'я, 1981. — С. 35–45.
23. Титченко Л.И., Туманова В.А., Ефимушкина О.А. и др. Перинатальные аспекты беременности, осложненной заболеваниями щитовидной железы // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2004. — № 1. — С. 18–22.
24. Циркин В.И., Дворянский С.А., Братухина С.В. и др. Эндогенный блокатор β -адренорецепторов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1997. — № 3. — С. 248–252.
25. Чернуха Е.А. Родовой блок. — М.: Медицина, 1991. — С. 110–119.

Поступила 03.10.2005

УДК 616.12-008.331.1:615.225.2

ДИГИДРОПИРИДИНОВЫЕ АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ III ПОКОЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Г.М. Бронская, Али М. Мубарак, О.Л. Палковский, В.П. Вдовиченко

Гомельский государственный медицинский университет
Гродненский государственный медицинский университет

Большинство современных препаратов антагонистов кальция (АК) относятся к производным дигидропиридина, прототипом которых является нифедипин. На сегодняшний день АК — это более десятка препаратов с разнообразным клиническим применением, главным образом, в кардиологии. Целью данной работы был обзор фармакокинетических и фармакодинамических свойств дигидропиридинов III поколения, применяемых для лечения артериальной гипертензии. Наиболее известным представителем III поколения является амлодипин. В последние годы в мире растет также популярность лацидипина и лерканидипина.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антагонисты кальция, дигидропиридины, фармакодинамика, фармакокинетика.

DIHYDROPIRIDINE CALCIUM ANTAGONISTS OF III GENERATION IN TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

G.M. Bronskaya, Ali M. Moubarak, O.L. Palkovsky, V.P. Vdovichenko

Gomel State Medical University
Grodno State Medical University

The majority of modern preparations of calcium antagonists (CA) concern to derivatives dihydropyridine which prototype is nifedipine. For today CA is more than ten preparations with various clinical application, mainly in cardiology. The purpose of the given work the review pharmacokinetics and pharmacodynamics properties of III generation of dihydropyridines, used for treatment of an arterial hypertension. The most known representative of III generation is amlodipine. Last years in the world popularity lacidipine and lercanidipine grows as well.

Key words: an arterial hypertension, antagonists of calcium, dihydropyridines, pharmacodynamics, pharmacokinetics.

Введение

Актуальность проблемы артериальной гипертензии определяется ее частой встречаемостью у населения, пострадавшего от Чернобыльской катастрофы [1, 5]. В настоящее время международные и отечественные рекомендации предусматривают возможность использования антагонистов кальция (АК) в качестве препаратов «первой линии» для лечения артериальной гипертензии наряду с бета-адреноблокаторами, тиазидными диуретиками, ингибиторами АПФ. Начиная с введения в клиническую практику несколько десятилетий назад верапамила, группа антагонистов кальция динамично развивалась в количественном и качественном отношении, постепенно пополняясь веществами с улучшенными фармакокинетическим профилем и фармакодинамическими свойствами. Большинство современных препаратов АК относятся к производным дигидропиридина, прототипом которых является нифедипин. На сегодняшний день АК — это более десятка препаратов с разнообразным клиническим применением, главным образом, в кардиологии. Использование АК считается предпочтительным у больных с систолической артериальной гипертензией и при наличии сопутствующей стенокардии [4, 14].

Механизм действия

Ионы кальция через медленные кальциевые каналы обеспечивают деполяризацию гладкомышечных клеток сосудов и (наряду с ионами натрия, поступающими через быстрые каналы) клеток миокарда, а также автоматизм и проводимость в сину-

совом и атриовентрикулярных узлах. Соответственно при блокаде кальциевых каналов будут наблюдаться эффекты, противоположные эффектам деполяризации: а) расслабление сосудов (артерий); б) уменьшение сократимости миокарда и в) уменьшение автоматизма и проводимости в синусовом и атриовентрикулярных узлах. Существуют 4 типа кальциевых каналов, но клиническое значение имеют лишь блокаторы кальциевых каналов L-типа. Таким образом, антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов) — это вещества, которые тормозят поступление кальция в гладкомышечные клетки артериальных сосудов, миокардиоцитов, синусового и атриовентрикулярного узлов [4, 14].

Классификация

Антагонисты кальция, применяемые в кардиологии, подразделяются по химическому строению на: а) дифенилалкиламины — **верапамил**; б) бензотиазепины — **дилтиазем**; в) дигидропиридины: I поколения — **нифедипин**, II поколения — **фелодипин**, **исрадипин**, **нисолдипин**, **нитрендипин**, **никардипин**, III поколения — **амлодипин**, **лацидипин**, **лекарнидипин** [3, 7, 14].

Показания к применению антагонистов кальция

В кардиологии антагонисты кальция традиционно используются как: а) антиангинальные средства (профилактика приступов стенокардии, в том числе вазоспастической), б) антигипертензивные средства, в) антиаритмики при суправентрикулярных тахикардиях (только верапамил и дилтиазем), г) при болезни Рейно (нифеди-

пин, фелодипин, дилтиазем), д) в лечении субарахноидальных кровоизлияний (нимодипин). Также следует упомянуть важную, но относительно малоисследованную область применения антагонистов кальция — профилактика приступов мигрени (флунаризин, циннаризин). Новые соединения, антагонисты кальция III поколения имеют существенные преимущества при выборе терапии благодаря длительному действию и, следовательно, удобству их дозирования. Лацидипин выделяется среди них некоторыми характеристиками, которые отличают его от других представителей этого класса. В связи с высокой степенью липофильности препарат накапливается в липидной части клеточных мембран и постоянно поступает к рецепторам. Это обеспечивает постепенное начало и большую продолжительность действия и возможность избежать гипотензии. Помимо других положительных качеств лацидипин характеризуется высокой степенью селективности к сосудам без отрицательного воздействия на кровоснабжение сердца, мозга и почек. Лацидипин не менее эффективен, чем другие стандартные антигипертензивные средства первой линии и хорошо переносится различными пациентами, включая больных с почечной недостаточностью и диабетом. Более того, он не оказывает отрицательного воздействия на содержание липидов в крови. Антагонисты кальция обладают примерно равной эффективностью при монотерапии гипертонии I и II стадий и не уступают в этом отношении другим гипотензивным средствам, в частности, бета-адреноблокаторам и диуретикам.

Сочетание двух заболеваний у одного пациента — артериальной гипертонии и стенокардии, включая вазоспастическую, делает антагонисты кальция препаратами выбора. Все антагонисты кальция безопасны при лечении пациентов (в т.ч. пожилых) с коморбидными состояниями, такими как астма, гиперлипидемия, сахарный диабет и дисфункция почек. В отличие от бета-блокаторов антагонисты кальция не влияют на пробы с нагрузкой, метаболически нейтральны: не нарушают в крови уровень липидов, мочевой кислоты или электролитов. Выбор конкретного вещества из группы антагонистов кальция в кардиологии определяется переносимостью пациентом его веро-

ятных побочных эффектов, длительностью действия (эти факторы в значительной степени определяют комплаентность) и фармакоэкономическими факторами [6, 14].

Фармакокинетика

Все дигидропиридиновые антагонисты кальция (ДАК) хорошо всасываются при приеме внутрь. Никардипин может назначаться также и внутривенно. При приеме внутрь ДАК подвергаются интенсивному пресистемному метаболизму в печени (кроме амлодипина), что обуславливает сравнительно невысокую биодоступность большинства веществ [14]. Все ДАК характеризуются высокой степенью связи с белками плазмы, что создает возможность лекарственных взаимодействий из-за конкуренции за связь с белками (например, с непрямыми антикоагулянтами, фенитоином) [3, 14]. Продолжительность действия дигидропиридинов (кроме лацидипина и лерканидипина) определяется периодом полувыведения из плазмы. Наиболее продолжительный период полувыведения имеет амлодипин (30–50 часов). Лацидипин и лерканидипин уникальны тем, что в отличие от всех других антагонистов кальция, обладая высокой липофильностью, накапливаются в мышечном слое артерий. Из-за этого, несмотря на короткий период плазменного полувыведения (примерно 10 часов), они оказывают фармакологическое действие, сопоставимое по продолжительности с амлодипином, и назначаются подобно амлодипину 1 раз в сутки. Лерканидипин рекомендуется принимать до еды (пища повышает его всасывание), лацидипин и амлодипин — вне зависимости от еды [3, 14]. Все три представителя III поколения метаболизируются в печени микросомальными ферментами до неактивных метаболитов [15]. Лацидипин и лерканидипин выводятся почти поровну через кишечник и почки (в пропорции примерно 60/30%). Такая элиминация создает преимущества в дозировании этих веществ при печеночной недостаточности, а именно: не требуется корректировки дозы. Уменьшение дозировки необходимо лишь при выраженной почечной недостаточности. Амлодипин, напротив, не требует корректировки дозы при почечной недостаточности, но необходимо снижать дозу при нарушении функции печени [16].

Фармакодинамика

ДАК обладают сильным периферическим сосудорасширяющим (артериолярная вазодилатация) действием. По выраженности сосудорасширяющего действия эта подгруппа лидирует среди антагонистов кальция, приводя к снижению артериального давления и постнагрузки на сердце. При этом не наблюдается клинически значимого снижения сократимости миокарда и прямого влияния на автоматизм и проводимость в сердце, что полезно у больных с исходной брадикардией и нарушениями атриовентрикулярной проводимости. Достаточное распространение в клинике получил первый представитель ДАК III поколения — амлодипин. По сравнению с нифедипином, он обладает более выраженным и избирательным сосудорасширяющим действием.

Новейшими ДАК III поколения с уникальными фармакологическими свойствами являются лацидипин (лаципил) и лерканидипин (леркамен). Лацидипин обладает высокой антигипертензивной эффективностью. При однократном приеме он равномерно снижает диастолическое и систолическое артериальное давление (АД) на протяжении суток. Препарат одинаково эффективен у больных среднего и пожилого возрастов. В исследовании ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis) рандомизировано назначали 2334 больным с гипертонией 4-летние курсы антагониста кальция лацидипина либо бета-блокатора атенолола. Исходно и спустя 4 года оценивался показатель «интима-медия» для общих сонных артерий и их бифуркации. У получавших лацидипин темп прогрессирования каротидного атеросклероза был значительно ниже ($p < 0,0001$). Так, в группе лацидипина ежегодное увеличение показателя «интима-медия» было на 40% меньше, чем в группе атенолола. Регрессия бляшки также чаще отмечалась на фоне приема лацидипина. Артериальное давление (АД) снижали оба препарата примерно одинаково. Однако динамика показателей 24-часового амбулаторного мониторинга АД была более благоприятной в группе лацидипина. Статистически достоверных различий между группами по частоте сердечно-сосудистых осложнений отмечено не было, однако наблюдалась тенденция снижения относительных рисков инсульта, основных сер-

дечно-сосудистых осложнений и смертности у больных, получавших лацидипин. Это свидетельствует о том, что антагонисты кальция обладают специфическим антиатеросклеротическим действием, не зависящим от их антигипертензивного эффекта.

Результаты исследования ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis) свидетельствуют о преимуществе антагониста кальция лацидипина над атенололом в плане влияния на скорость прогрессирования изменений в сонных артериях у больных с АГ [23]. Начальная доза лацидипина в большинстве случаев составляет 4 мг в день. При необходимости через 3–4 недели дозу препарата можно повысить до 6 мг/сут. У пожилых лиц и больных с циррозом печени терапию лацидипином рекомендуется начинать с 2 мг в день.

Оценка влияния возраста, пола и расы на эффективность терапии амлодипином (норваск) в дозе 5–10 мг/сутки у пациентов с мягкой и умеренной АГ проводилось в исследовании АССТ (Amiodipine Cardiovascular Community Trial), в котором участвовали более тысячи больных в возрасте 21–80 лет. Через 4 недели лечения систолическое и диастолическое АД достоверно снизилось в среднем на $16,3 \pm 12,3 / 12,5 \pm 5,9$ мм рт.ст. соответственно. Положительный эффект терапии (диастолическое АД снижалось на 10 мм рт.ст. от исходного уровня) отмечен у 86% пациентов, причем достоверно чаще у женщин, чем у мужчин (91,4 и 83% соответственно) и у пожилых пациентов (65 лет и старше) по сравнению с более молодыми (91,5 и 84,1% соответственно). Переносимость препарата в основном была хорошей: наиболее частыми побочными эффектами были пастозность и незначительные отеки [16]. Однако новый представитель III поколения ДАК — лерканидипин по вазоселективности превосходит и его, и все прочие антагонисты кальция. При этом его отрицательное инотропное действие (т.е. угнетение сократимости миокарда) настолько незначительно, что не имеет клинического значения.

Леркадипин — эффективный гипотензивный препарат, сопоставимый по эффективности с другими современными гипотензивными средствами всех четырех основных классов. К примеру, его эффективность при хроническом назначении в дозе 5–30 мг, принимаемой один раз в сутки,

оценивалась при проведении ряда контролируемых клинических исследований у больных с различной степенью артериальной гипертензии и сравнивалась с другими широко известными и популярными в клинике гипотензивными средствами. Препаратами сравнения служили другие ДАК пролонгированного действия (нифедипин, амлодипин, фелодипин), верапамилом, бета-адреноблокаторы (атенолол), диуретики (гидрохлортиазид), ингибиторы АПФ (эналаприл, каптоприл) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (кандесартан, ирбесартан) и др. [7]. Так, например, в одном из последних обширных исследований, охватывающем 16 000 больных с артериальной гипертензией (АГ) I и II стадий, как систолическое (САД), так и диастолическое артериальное давление (ДАД) значительно снижалось после 12-недельного курса лечения лерканидипином (10–20 мг/день). При этом у 64% пациентов давление снижалось (ДАД было ниже 90 мм рт. ст.) после 12-недельного курса лечения, а у еще у 32% больных оно полностью нормализовалось. В дозе 10–20 мг/день после 2–16 недельного курса лерканидипин по силе гипотензивного действия был аналогичен лечению пролонгированными препаратами нифедипина 20–40 мг 2 раза в день, амлодипином 10 мг/день, фелодипином 10–20 мг/день, пролонгированным препаратом нифедипина 30–60 мг 1 раз в день или верапамилом 240 мг/день. При 4-недельном курсе лечения лерканидипин 10 мг/день по гипотензивному действию соответствовал каптоприлу (25 мг 2 раза в день), атенололу 50 мг/день и гидрохлортиазиду 12,5 мг/день. У пожилых пациентов (старше 60 лет) с АГ I, II стадиями или изолированной систолической гипертензией гипотензивный эффект лерканидипина 5–30 мг/день соответствовал подобной эффективности амлодипина (5–10 мг/день) и нифедипина (30–60 мг/день) [12]. Есть также данные об успешном применении лерканидипина у больных с АГ III стадии или резистентной к иному лечению, у больных с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа и у постменопаузных женщин с АГ I и II стадий [7].

В клиническом исследовании ELYPSE (Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad) 9059 пациентов с АГ I и II стадиями получали лерканидипин (10 мг/ день) в течение

12 недель [8]. Средний возраст больных был 63 года; женщины составляли 58% пациентов; II стадия АГ — у 56%; 69% больных ранее принимали иное антигипертензивное лечение, причем 14% из них имели при этом лечении побочные реакции. Лечебный эффект развился уже к концу 4-й недели исследования ELYPSE (Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad), затем он возрастал лишь незначительно. К концу исследования 64% имели диастолическое давление менее 90 мм рт. ст., полная нормализация АД была достигнута у 32% больных. Однако в подгруппе диабетиков ($n = 1269$) нужное снижение АД (менее 130/85 мм рт. ст.) было достигнуто только у 16,4% пациентов. В исследовании у 828 больных с АГ в возрасте 60 лет и старше, предпринятом с целью сравнения лечебных и побочных эффектов ДАГ II и III поколений, обнаружено, что лерканидипин, обладая одинаковой с амлодипином эффективностью, вызывал значительно меньше побочных реакций и поэтому существенно повышал комплаентность при лечении гипертонии [22].

В мультицентровом исследовании LEAD (Lercanidipine in Adults Study) сравнивались эффекты трех ДАК: лерканидипина (10 мг/день), фелодипина (10 мг/день) и 30 мг/день нифедипина на АД у 250 больных с АГ I и II стадиями. После 4 недель лечения доза при необходимости удваивалась. После 8-недельного курса лечения различий в эффективности гипотензивного действия не наблюдалось. Различия были лишь в частоте побочных эффектов — наименьшая отмечена у лерканидипина [21].

В исследовании ELLE (ELderly and Lercanidipine study) сопоставлялось влияние на АД лерканидипина и нифедипина у больных старше 65 лет. При лечении АГ в течение 24 недель обнаружено аналогичное гипотензивное действие на диастолическое АД в группах лерканидипина (5 мг/сутки) и нифедипина (30 мг/сутки). Оно выражалось в снижении АД в среднем на 18,3 мм рт. ст. и 17,7 мм рт.ст., соответственно [12]. Как и в других исследованиях, частота побочных реакций при назначении лерканидипина была меньше, чем при назначении нифедипина. Согласно полученным при длительном (1 год) назначении лерканидипина (10–20 мг/сутки) данным, эффективность лечения АГ несколько возрастала к концу годовичного наблюдения [10].

Терапевтическая ценность лерканидипина (10–20 мг/сутки) в лечении АГ при отсутствии его влияния на ЧСС и внутрисердечную проводимость продемонстрирована при лечении в течение 160 дней пожилых пациентов с изолированной систолической гипертензией [17]. Дополнительными преимуществами при лечении АГ лерканидипином при назначении его в дозах 10–20 мг/день являются: а) уменьшение гипертрофии миокарда левого желудочка после лечения им в течение 6–12 месяцев [10, 17, 18]; антиатеросклеротический эффект (он не связан с его основным механизмом действия) и антиоксидантное действие [11]. Лерканидипин у больных с АГ улучшал эндотелий — зависимую вазодилатацию за счет восстановления биодоступности NO и предотвращения гиперполяризации. На фоне введения препарата в плазме крови наблюдалось снижение липопероксидов, изопростанов и малонового диальдегида, что, возможно, объясняется антиоксидантными свойствами лерканидипина [11]. Практически важным результатом проведенных клинических испытаний лерканидипина при лечении АГ в течение 48 недель следует считать отсутствие влияния лерканидипина на ЧСС и содержание норэпинефрина в плазме крови [13]. Исходя из необходимости пожизненного лечения АГ, отсутствие при лечении лерканидипином активации симпатoadреналовой системы (САС) указывает на безопасность долговременной терапии [13]. Отсутствие активации САС (изменений ЧСС, колебаний величины АД, а также содержания катехоламинов — эпинефрина и норэпинефрина в плазме крови) выявлено и при лечении лерканидипином (10 или 20 мг/день) в течение 2 недель пациентов ($n = 25$) со стабильной стенокардией. Лерканидипин в обеих исследованных дозировках вызывал положительную динамику клинических показателей: уменьшение количества приступов стенокардии, снижение потребления нитроглицерина, повышение толерантности к физической нагрузке по результатам нагрузочных тестов и уменьшение проявлений ишемии миокарда по данным холтеровского мониторирования. Важным результатом этого исследования явился и тот факт, что применение лерканидипина как в дозе 10 мг/сутки, так и 20 мг/сутки не сопровождалось активацией симпатoadреналовой системы [6].

Побочные эффекты

В целом у АК частота побочных реакций невысока, и лишь немногие пациенты прекращают из-за них прием препаратов, однако именно группа дигидропиридинов лидирует по частоте побочных реакций. Антагонисты кальция вызывают отечность нижних конечностей (типичная локализация — лодыжки) из-за расширения прекапилляров и вызванной повышением гидростатического давления диффузии жидкости в окружающие ткани [14]. Как известно, традиционные дигидропиридиновые производные вызывают повышение тонуса симпатической нервной системы, проявляющейся рефлекторной тахикардией (прежде всего, у нифедипина короткого действия). Из-за этой тахикардии после назначения препаратов нифедипина короткого действия у больных ИБС возможно увеличение работы сердца и зафиксирован дозозависимый рост показателя смертности вследствие инфаркта миокарда [14]. По этой причине применение препаратов короткодействующих дигидропиридинов или прекращено совсем или существенно ограничено [14]. Широкое же использование в клинике лерканидипина способно устранить основные препятствия, ограничивавшие применение традиционных ДАК — частые побочные эффекты и, как следствие, плохую комплаентность, особенно среди пациентов пожилого возраста [9, 19, 20]. Это особенно важно, так как именно этот контингент пациентов особенно хорошо поддается лечению АК [14]. Частота побочных эффектов и эффективность лерканидипина у пациентов не зависят от возраста [19]. Лерканидипин вызывал отечность нижних конечностей примерно в 3 раза реже, чем амлодипин (9,8% и 33,3% соответственно) при лечении АГ у постменопаузных женщин [20]. Дополнительным преимуществом можно считать отсутствие психических побочных реакций, в частности, тревожности при лечении лерканидипином и благоприятные изменения психосоматического состояния, что было выявлено при 6-месячном наблюдении за 538 больными обоюбого пола (средний возраст 61 год) в ходе выполнения исследовательской программы LERCAPSICO (Evaluation of psychosomatic symptomatology in hypertensive patients treated with lercanidipine) [6]. Ис-

следование подтвердило высокую эффективность и хорошую переносимость гипотензивного лечения лерканидипином. В упоминавшейся выше исследовательской программе ELYPSE (Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad) побочные эффекты были отмечены у 6,5% больных, причем лишь у менее 1% пациентов требовалась отмена препарата [8]. При приеме лерканидипина наиболее часто встречались: головная боль (2,9%), отечность лодыжек (1,2%), покраснение лица (1,1%) и тахикардия (0,6%). Подтверждением улучшенного профиля безопасности лерканидипина является тот факт, что при одинаковом гипотензивном действии 10 мг амлодипина и 20 мг лерканидипина первый вызвал более частую отечность нижних конечностей [20]. Хорошая переносимость отмечена и в процессе длительного (до 1 года) лечения лерканидипином [10]. Следует отметить, что выраженность и частота возникновения побочных реакций при назначении лерканидипина носили дозозависимый характер. В большинстве случаев нежелательная симптоматика исчезала без каких-либо последствий либо после коррекция дозы, ли-

бо отмены лерканидипина, а иногда даже при продолжении терапии.

В исследовании ELLE (ELderly and LERcanidipine study) сравнивалась частота отежности нижних голени среди разных ДАК. Соответствующие показатели были: 2,8% — в группе лерканидипина, 7,5% — в группе лацидипина и 10,1% — в группе нифедипина [12]. Похожие результаты были получены при исследовании 828 пациентов с АГ пожилого возраста (более 60 лет) при сравнении переносимости амлодипина и лерканидипина. Оценка касалась, в первую очередь, наиболее частого побочного эффекта, возникающего при назначении длительнодействующих дигидропиридиновых АК — отежности нижних конечностей. При сопоставимом гипотензивном действии этих веществ частота побочных эффектов у леркадипина была существенно меньшей [22]. Результаты вышеописанных исследований показали, что при одинаковой клинической эффективности в лечении АГ и стенокардии сопоставимых доз лерканидипина и всех иных ДАК лерканидипин наиболее редко вызывает побочные реакции (табл.).

Таблица

Частота побочных эффектов (в %) лерканидипина и других ДАК* [3, 8, 14, 20, 21]

Вещество	Частота отмены препарата вследствие побочных эффектов	Отечность нижних конечностей	Головная боль	Тахикардия	Гиперемия лица
Нифедипин*	?	10,0–30,0	15,8–19,0	>3,0	> 4,0
Амлодипин	< 1,5	10,8	7,3	4,5	2,6
Фелодипин	3,0	13,0	14,7	2,5	6,9
Лерканидипин	<1	1,2	2,9	0,6	1,1
Лацидипин	<1	4,3	7,8	2,2	5,2

Примечание: * — пролонгированные препараты.

Заключение

Проведенные клинические испытания новейших представителей ДАК III доказали их высокую эффективность и подтвердили, что на сегодняшний день они являются наиболее безопасными и эффективными АК. Наиболее предпочтительным веществом с этой точки зрения является лерканидипин ДАК III поколения. Такой вывод создает рациональную основу для широкого применения ДАК III поколения среди самых различных контингентов больных, включая людей пожилого и стар-

ческого возраста, постменопаузных женщин, пациентов с сопутствующей патологией печени, почек, дислипидемией и сахарным диабетом II типа, в следующих случаях: в качестве препарата выбора для лечения артериальной гипертензии (в I и II стадии в качестве монотерапии, в III стадии — как компонент комбинированной терапии); при изолированной систолической гипертензии; для профилактики стабильной стенокардии и в комплексном лечении атеросклероза. Учитывая, что атеросклероз, как правило, протекает на фоне кардиологиче-

ской патологии, представляется практически важным выбирать для лечения вещества, способные лечить основное кардиологическое заболевание и одновременно благоприятно влиять на липидный профиль крови. Такими веществами являются лацидипин и, особенно, лерканидипин, дополнительным преимуществом которого является его антиоксидантное действие [11]. К сожалению, ДАК III поколения в Беларуси используются недостаточно. Так, при ретроспективном исследовании амбулаторных карт 150 больных с АГ II–III степени, обратившихся в поликлинику № 2 (ГМО № 2 г. Гродно) до апреля 2004 г., обнаружено, что лишь 3,4% пациентов получали амлодипин. В более ранних исследованиях, проведенных в городах Гродно и Кобрине (Брестская обл.), амлодипин вообще не обнаружен [2]. Это свидетельствует о том, что эпоха популярности ДАК III в Беларуси только начинается, причем из этой группы только амлодипин хорошо известен и врачам, и пациентам.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бронский В.И.* Артериальная гипертензия в различных когортах сельского взрослого населения, пострадавшего от Чернобыльской катастрофы // Сборник научных статей «Актуальные проблемы медицины». Вып.4. — Гомель. — 2003. — С. 43–45.
2. *Вдовиченко В.П., Бронская Г.М., Совца С.В., Палковский О.Л., Палеева Т.О.* Дилтиазем и фармакотерапия артериальной гипертензии // Сборник рецензированных статей «Актуальные проблемы медицины». — Гомель-Амарелло. — 2004. — С. 86–90.
3. *Верткин А.Л., Тополянский А.В.* Лацидипин — представитель третьего поколения антагонистов кальция // Журнал кардиологии. — 2000. — № 2. — С. 100–103.
4. *Метелица В.И.* Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. — М.: Бином, 2002. — 925 с.
5. *Подпалов В.П.* Гипертоническая болезнь у населения, проживающего в радиационно-неблагополучных районах // Тезисы докладов III Республиканского съезда кардиологов Беларуси совместно с Ассоциацией кардиологов СНГ. — Мн., 1994. — С. 67.
6. *Abellan Aleman J., Martinez Garcia J.F., Merino Sanchez J., Gil Guillen V., Latorre Hernandez J., Fernandez Montero F., Navarro Lima A.* Grupo de Investigaciones del Estudio LERCAPSICO. Evaluation of psychosomatic symptomatology in hypertensive patients treated with lercanidipine (LERCAPSICO study) // An Med Interna. — 2003. — № 20(6). — P. 287–291.
7. *Bang L., Chapman T., Goa K.* Lercanidipine — a review of its efficacy in management of hypertension // Drugs. — 2003. — Vol. 22. — P. 2449–2472.
8. *Barrios V., Navarro A., Esteras A., Luque M., Romero J., Tamargo J., Prieto L., Carrasco J.L., Herranz I., Navarro-Cid J., Ruilope L.M.* 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 // Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad. Blood Press. — 2002. — № 11(2). — P. 95–100.
9. *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 Suppl. — 2003. — № 1. — P. 14–21.
10. *Caffero M., Giasi M.* Long-term (12-month) treatment with lercanidipine in patients with mild to moderate hypertension // J Cardiovasc Pharmacol. — 1997. — Vol. 29. — № 2. — P. 45–49.
11. *Cominacini L., Fratta Pasini A., Garbin U., Pastorino A.M., Davoli A., Nava C., Campagnola M., Rossato P., Lo Cascio V.* Antioxidant activity of different dihydropyridines // Biochem Biophys Res Commun. — 2003. — Vol. 21. — № 302(4). — P. 679–684.
12. *Cherubini A., Fabris F., Ferrari E. et al.* Comparative effects of lercanidipine, lacidipine and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: the ELderly and Lercanidipine (ELLE) study // Arch Gerontol Geriatr. — 2003. — Vol. 3. — P. 203–212.
13. *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. — Vol. 16(7). — P. 596–599.
14. *Hardman J.G., Limbird L.E., Molinoff P.B., Rudden R.W., Gilman A.G.* Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed. — 1996. — P. 499, 772–773, 801.
15. *Herbette L., Vecchiarelli M., Sartani A., Leonard A.* Lercanidipine: short plasma half-life, long duration of action and high cholesterol tolerance. Updated molecular model to rationalize its pharmacokinetic properties // Blood Press. — 1998. — № 2. — P. 10–17.
16. *Kloner R.A., Sowers J.R.* Amiodipine cardiovascular community trial // Am. J. Cardiol. — 1996. — Vol. 77. — P. 713–722.
17. *Malacca E., Gnemmi A.E.* Systolic hypertension in the elderly long-term lacidipine trial // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1994. — Vol. 23. — № 5. — P. 62–66.
18. *Millar-Craig M., Shaffu B., Greenough A., Mitchell L., McDonald C.* Lercanidipine vs lacidipine

in isolated systolic hypertension // *J Hum Hypertens.* — 2003. — № 17(11). — P. 799–806.

19. *Poncelet P., Ribstein J., Goullard L., Bassous M., Gres CS., Clerson P.* Efficacy and acceptability of lercanidipine are not age dependent in patients with essential hypertension: the AGATE study // *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* — 2004. — № 53(3). — P. 123–130.

20. *Pedrinelli R., Dell'Omo G., Nuti M., Menegato A., Balbarini A., Mariani M.* Heterogeneous effect of calcium antagonists on leg oedema: a comparison of amlodipine versus lercanidipine in hypertensive patients // *J Hypertens.* — 2003. — № 21(10). — P. 1969–1973.

21. *Romito R., Pansini M., Perticone F. et al.* Comparative Effect of lercanidipine, felodipine 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(4). — P. 249–253.

22. *Zanchetti A.* Emerging data on calcium-channel blockers: the COHORT study // *Clin Cardiol.* — 2003. — Vol. 26. — № 2. — P. 17–20.

23. *Alberto Zanchetti, M. Gene Bond, Michael Hennig et al.* On behalf of the ELSA investigators Calcium Antagonist Lacidipine Slows Down Progression of Asymptomatic Carotid Atherosclerosis: Principal Results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) // *Randomized, Double-Blind, Long-Term Trial Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 2422–2427.

Поступила 06.10.2005

УДК 616.12 – 008.331.1 + 616.379 – 008.64]: 615.22.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕДОСТАТИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИСЛИПИДЕМИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

В.В. Силуянов

Гомельский государственный медицинский университет

Представлены результаты лечения медостатином дислипидемии больных артериальной гипертензией с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. Отмечены эффективность и безопасность медостатина при длительном применении.

Ключевые слова: дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, медостатин.

THE USE OF MEDOSTATIN AT DYSLIPIDEMIA TREATMENT IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION COMBINED WITH SUGAR DIABETES OF TYPE 2

V.V Siluyanov

Gomel State Medical University

Stating results of treatment of mediastinin dyslipidemia in patients of arterial hypertension with accompanying diabetes mellitus 2 type. Efficiansy and safety of medostatin in case of prolonged use are hoted.

Key words: dyslipidemia, arterial hypertension, diabetes mellitus, mediastinin.

Введение

Сочетание артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД) 2 типа является распространенным фактом. АГ встречается примерно у 80% больных СД 2 типа [1], а у 15% больных АГ имеется СД 2 типа [2].

Сочетание СД 2 типа и АГ значительно повышает риск развития макро- и микро-сосудистой патологии, что приводит к высокой частоте ранней инвалидизации и ле-

тальности от сердечно-сосудистых осложнений, о чем свидетельствуют результаты большинства многоцентровых исследований.

СД 2 типа сопровождается выраженными метаболическими нарушениями, включая инсулинорезистентность, гипергликемию и дислипидотеинемиию.

Изменениями липидного обмена может объясняться высокая заболеваемость атеросклерозом у больных СД 2 типа [3].