

УДК 616.12-008.331.1+615.368-08

## АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ ДИГИДРОПИРИДИНОВОГО РЯДА В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ: В ФОКУСЕ ЛЕРКАМЕН

Л.К. Каражанова, д.м.н., профессор

Государственный медицинский университет города Семей

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, антагонисты кальция, леркамен

### Summary

#### DIHYDROPYRIDINE CALCIUM CHANNEL BLOCKERS AT TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION: LERKAMEN

L.K. Karazhanova

**Key words:** arterial hypertension, calcium channel blockers, Lerkamen

Arterial hypertension (AH) is independent risk factor of myocardial infarction, brain stroke, chronic heart failure (CHF) and hypertensive nephropathy, death from cardiovascular diseases.

Main aim of therapy of AH is maximal decreasing of risk of development of cardiovascular morbidity and mortality.

This lecture includes data about pharmacodynamics and therapeutic efficiency of dihydropyridine calcium channel blocker Lerkamen, its advantages, indications and contraindications, metabolic neutrality, organ protection.

### Тұжырым

#### АРТЕРИАЛДЫ ГИПЕРТОНИЯНЫҢ ЕМІНДЕ ДИГИДРОПИРИДИН ТУЫНДЫСЫ КАЛЬЦИЙ АНТАГОНИСТЕРІ: ФОКУСТА ЛЕРКАМЕН

Л.К. Каражанова

**Шешуші сөздер:** артериалды гипертензия, кальция антагонистері, леркамен

Артериалды гипертензия (АГ) – миокард инфарктының, инсульт, созылмалы жүрек жетіспеушілігінің және гипертензиялық нефропатияның, жүрек-қан тамырлар ауруларынан өлімнің тәуелсіз қауіп қатер факторы болып табылады. АГ емдеудің негізгі мақсаты - өлім мен жүрек-қан тамыр ауруларының даму қауіпін неғұрлым төмендету.

Аталған дәрісте дигидропиридин қатарындағы кальций антагонисті дәрі-дәрмегі-леркаменнің терапиялық нәтижелігі мен фармакодинамикасы, оның жағымды көрсеткіштері мен қарсы көрсеткіштері жайында мәліметтер берілді. Метаболиттік бейтараптылық, орғано-протективтілік жөнінде дәлелдеулер келтірілген.

Основная и главная цель лечения артериальной гипертензии (АГ) - максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности [1,2].

Достижение данной цели включает: снижение артериального давления (АД) до целевых значений, выявление и коррекция всех известных и устранимых факторов риска, включая курение, дислипидемию и сахарный диабет; адекватное лечение ассоциированных клинических состояний. Целевое АД: для всех пациентов - САД=140, ДАД=90 мм. рт. ст. и ниже (при хорошей переносимости); для пациентов с сахарным диабетом - САД=130, ДАД=80 мм. рт. ст. и ниже (при хорошей переносимости) [2-3].

При определении места того или иного класса препаратов в лечении АГ исходят:

- из выраженности антигипертензивного действия;

- переносимости;
- доказанности орғанопротективных свойств;
- предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений;
- увеличения продолжительности жизни;

#### Уровень успешного контроля АД (<140/90 мм рт. ст.) в США и Европе

Страна	Уровень контроля АД
США	27%
Франция	27%
Бельгия	43%
Италия	23%
Испания	15,5%
Великобритания	6%

Таблица 1. Потенциально неблагоприятные эффекты препаратов в монотерапии и возможности их коррекции

Препарат	Контррегулят орный механизм	Корректирующий препарат
Дигидропиридиновый антагонист кальция	Активация СНС, сердцебиение	β-адреноблокатор
	Периферические отеки	Ингибитор АПФ, БРА II
Диуретик	Активация РААС, гипокалиемия	Ингибитор АПФ, БРА II, ПИР
	Активация СНС	β-Адреноблокатор
Ингибитор АПФ	Задержка калия	Диуретик

*Примечание.* СНС — симпатическая часть вегетативной нервной системы; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БРА II блокатор рецепторов ангиотензина II; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

- Антагонисты кальция – группа препаратов, тормозящих ток кальция внутрь гладкомышечных клеток через специальные «медленные кальциевые каналы»

**Классификация антагонистов кальция**

Дигидропиридины			Фенилалкиламины		Бензодиазепины
I поколение	II поколение	III поколение	I поколение	II поколение	
Нифедипин	Нимодипин	Амлодипин	Верапамил	Галлопамил	Дилтиазем
	Фелодипин	Лацидипин		Тиапамил	
	Исрадипин	Лерканидипин		Анипамил	
	Нитрендипин			Фалипамил	
	Никардипин				
	Нисолдипин				

По результатам проведенных исследований (PREVENT, INSIGHT, ELSA, CAMELOT и др.) эксперты Европейского общества АГ/Европейского общества кардиологов внесли в новые рекомендации наличие атеросклероза сонных и коронарных артерий у больных с АГ в качестве одного из показаний для первоочередного назначения антагонистов кальция дигидропиридинового ряда [3-4].

Одно из новых положений Европейских рекомендаций по АГ 2007 г. - риск развития сахарного диабета на фоне применения антигипертензивных препаратов.

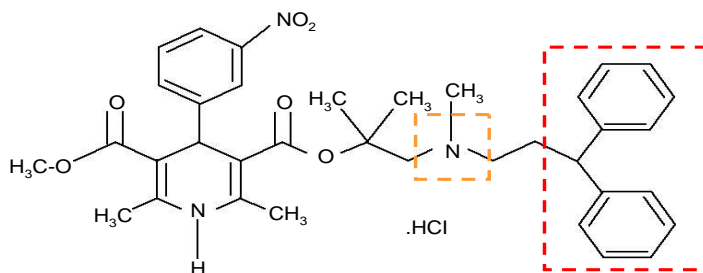
Недавний мета-анализ 22 крупнейших рандомизированных клинических исследований с более чем 160000 участников показал, что ассоциация развития сахарного диабета является самой низкой для блокаторов ангиотензиновых рецепторов и ингибиторов АПФ, антагонистов кальция далее плацебо, β-блокаторов и диуретиков.

Антагонисты кальция в новых Европейских рекомендациях по лечению АГ:

В Европейских рекомендациях 2007 г. антагонисты кальция из группы дигидропиридиновых производных показаны как препараты выбора у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ, стенокардией, гипертрофией миокарда левого желудочка, заболеваниями периферических сосудов, беременности, атеросклерозе сонных и коронарных артерий [5-6].

Леркамен-представитель 3-го поколения дигидропиридиновых (ДГП) блокаторов кальциевых каналов. ДГП дают возможность эффективного лечения АГ. Представители первых поколений имеют определенные ограничения к использованию, связанные с необходимостью частого приема, а также в связи с быстрой и выраженной периферической вазодилатацией [5,6].

**Леркамен обладает самой высокой липофильностью среди антагонистов Ca дигидропиридинового ряда.**



- Присоединенная **амино группа**: облегчает обмен между частицами в плазме и водонепроницаемой клет. мембраной=> **короткий плазменный период полувыведения-отсутствие риска кумуляции**


- **Липофильная якорная группа**: **плотно связывается с мембраной => постепенное начало действия, длительный эффект, мягкое снижение АД, отсутствие рефлекторной тахикардии**

Уникальная мембранная контролируемая кинетика.

Быстрое высвобождение из плазмы → быстрое проникновение в гладкомышечные клетки артерий → медленное выведение из клеточной мембраны → длительное действие - мягкий гипотензивный эффект с минимальным количеством побочных реакций (минимальный риск гипотонии, рефлекторной тахикардии и покраснений кожных покровов). Сосудистая селективность: Лерканидипин обладает самой высокой сосуди-


стой селективностью среди всех антагонистов кальция. Воздействие на миокард по отношению к сосудистому воздействию 1:90 000, коронарная и периферическая вазодилатация без значимого подавления сократительной активности миокарда (отсутствие отрицательного инотропного эффекта).

Леркамен показал самый высокий индекс сосудистой селективности среди всех антагонистов Ca.

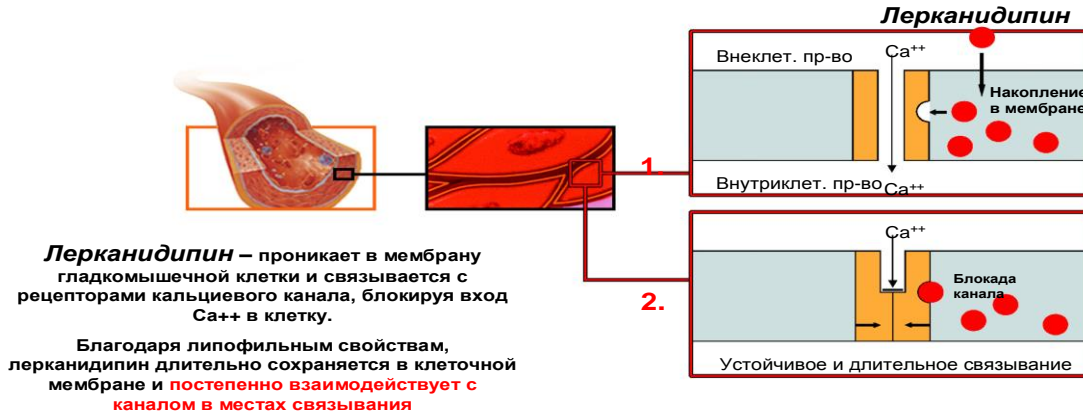


# Леркамен

**1x1 = 24 часовое гипотензивное действие**



## 1.2. Мембранная кинетика ЛЕРКАМЕН- УНИКАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ



*Herbette L G et al, Blood pressure 7 (Suppl 2), 10-17 (1998)*



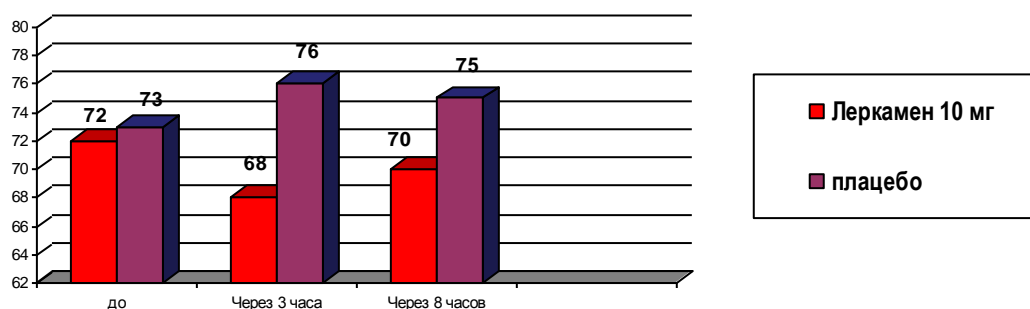
# Леркамен



### Фармакологические характеристики / Клинические преимущества

<p><i>Леркамен накапливается в липидном бислое клеточной мембраны.</i></p>	<p>Сосудистая селективность. Действует преимущественно на артериальном уровне.</p> <p><b>Отсутствие отрицательного инотропного эффекта</b></p>
<p><i>Попав в мембрану, Леркамен постепенно поступает в кальциевые каналы.</i></p>	<p>Постепенное начало гипотензивного действия</p> <p><b>Отсутствие влияния на частоту сердечных сокращений</b></p>
<p><i>Высокое средство, медленное начало и постепенное окончание взаимодействия с Ca каналами.</i></p>	<p>Выраженный гипотензивный эффект</p> <p><b>Эффективен при тяжелой АГ и изолированной систолической гипертензии</b></p>
<p><i>Постепенное высвобождение из липидного бислоя гладкомышечных клеток артерий</i></p>	<p>Индекс «пиковый/ остаточный» более 80%</p> <p><b>Однократный прием</b></p>
<p><i>Выводится в равных соотношениях печенью и почками.</i></p>	<p>Безопасен у пожилых, отсутствие кумуляции в плазме, возможность применения у больных с сопутствующими заболеваниями печени и почек</p>

Максимальная переносимость: предполагает стабильность ЧСС



Исследование ELYPSE: 9059 амбулаторных пациентов с АГ I-II степени к 3 месяцу испытания 64% пациентов достигли целевого ДАД <90 мм. рт.ст., целевого САД и ДАД-32% (<130/85 мм. рт.ст.). Была отмечена низкая частота побочных эффектов, частота отмены препарата составила <1%. В испытаниях у больных ИСАГ леркарнидипин оказался эффективнее чем лацидипин, обеспечивая устойчивое антигипертензивное действие в течение 24 часов с сохранением естественного суточного профиля АД. Не было отмечено изменений частоты сердечных сокращений и проводимости. Число побочных эффектов было низким для обоих препаратов, но леркарнидипин отменялся достоверно реже.

Исследования ELLE - сравнение эффективности трех дигидропиридиновых АК: леркарнидипина, лацидипина и нифедипина ГИТС - у пациентов с АГ старше 65 лет. Результат – схожая антигипертензивная эффективность леркарнидипина и нифедипина ГИТС, несколько большая по сравнению с лацидипином. Частота побочных эффектов в группе леркарнидипина была достоверно ниже, чем в группе нифедипина ГИТС и лацидипина. Отеки на фоне лечения леркарнидипином встречались в 2,5 раза реже, чем при лечении лацидипином и более чем в 3 раза реже по сравнению с нифедипином ГИТС.

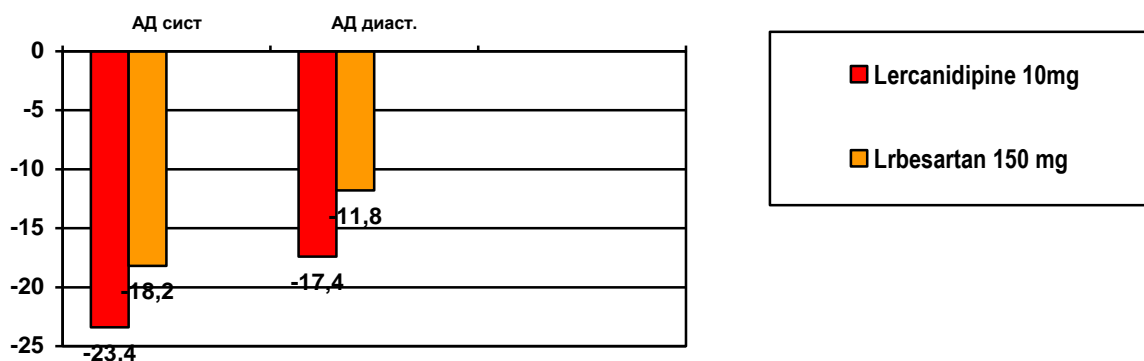
Исследование LEAD - 250 пациентов среднего возраста, лечившихся леркарнидипином, фелодипином или

нифедипином ГИТС, отмечена одинаковая антигипертензивная эффективность препаратов при явно меньшем числе неблагоприятных побочных реакций в группе Леркарнидипина [7-9].

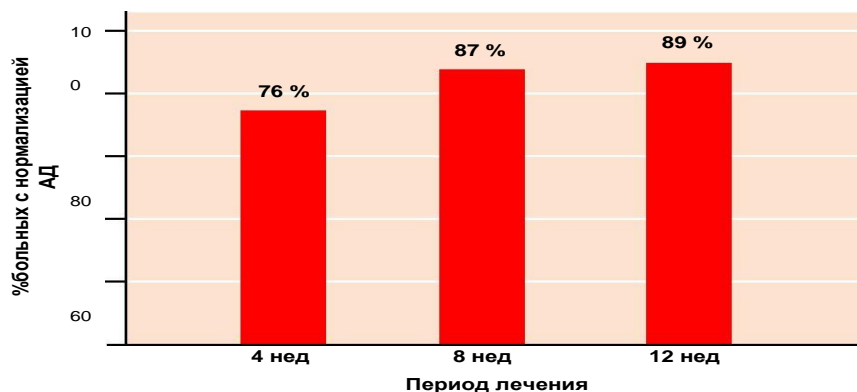
Многоцентровое исследование LAURA: 3175 больных АГ I-II степени получали леркарнидипин в дозе 10-20 мг/сут. в течение 6 месяцев. К концу исследования было отмечено достоверное снижение как систолического (с 159,5±11,7 мм. рт.ст. до 136,0±9,7 мм. рт.ст., p<0,001), так и диастолического АД (с 95,2±7.4 мм рт.ст. до 79,7±6,8 мм. рт.ст., p<0,001). Препарат хорошо переносился, отмена из-за побочных эффектов потребовалась всего в 1,7% случаев, спектр побочных действий соответствовал обычным для дигидропиридиновых АК.

Исследование ZAFRA: Леркарнидипин назначался 175 пациентам с ХПН (клиренс креатинина < 70 мл/мин), у которых не было достигнуто целевое АД 130/85 мм рт.ст. несмотря на прием иАПФ или БРА. Добавление к терапии леркарнидипина обеспечило существенное снижение АД у 89,2% пациентов, а в 58,1% случаев были достигнуты его целевые значения. Отмечалось достоверное увеличение клиренса с 41,8±16,0 до 45,8±18,0 мл/мин (p=0,019), а также снижение концентрации холестерина в плазме с 221±46 до 211 ±35 мг/дл (p=0,001). При этом частота побочных эффектов была крайне низкой (1,48%), и ни у одного пациента не отмечено отеков [10-13].

### Эффективность в сравнении с лирбезартаном



### Эффективность при резистентной АГ



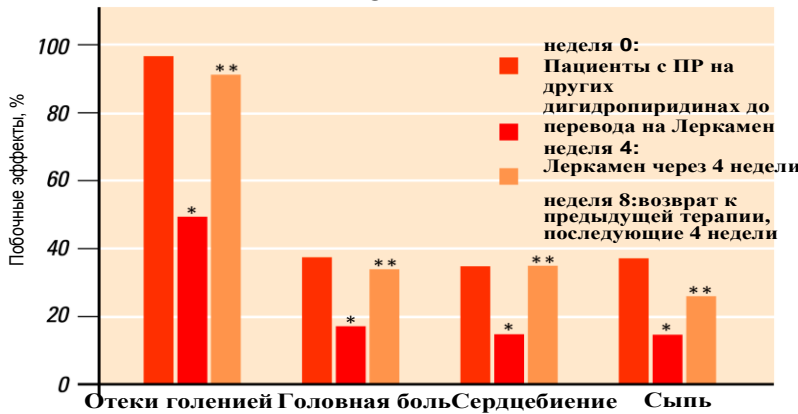
Леркамен добавлялся к препаратам первого ряда в дозе 10мг 1 раз в сутки у больных, не достигавших нормализации АД на монотерапии препаратами других классов.

40 Rengo F et al, J Cardiovasc Pharmacol 29 (Suppl 2), S54-S58 (1997)



**Максимальная переносимость**

n = 115



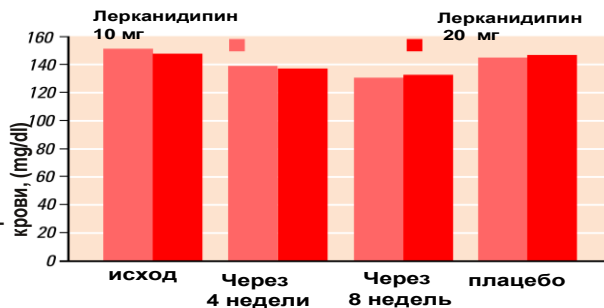
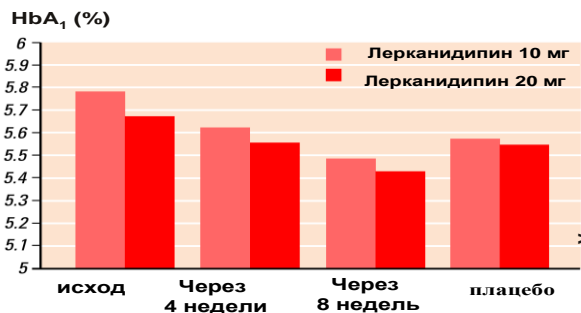
Пациенты с ПР на дигидропиридиновых АК были переведены на Леркамен. Частота ПР значительно снизилась через 4 недели лечения Леркаменом. После прекращения терапии Леркаменом и возврата к прежним препаратам дигидропиридинового ряда частота ПР вернулась к исходным данным

Borghì C et al: J of Hypertension 18 (Suppl 2), S 155 (2000)

\*p<0.001: Леркамен в сравн. с предшествующими АК  
\*\*p<0.001: возврат к начальной терапии в сравн. с Леркаменом



**Леркамен: влияние на показатели углеводного обмена**



Study Ric1 0032 - data on file

**Противопоказания:**

- повышенная чувствительность к действующему веществу лерканидипину, к любому дигидропиридину или к любому компоненту препарата;
- беременность и период кормления грудью
- женщины детородного возраста, если они не используют эффективную контрацепцию
- обструкция сосудов, исходящих из левого желудочка сердца
- застойная сердечная недостаточность
- нестабильная стенокардия
- тяжелые нарушения функции почек или печени
- период, составляющий 1 месяц после инфаркта миокарда

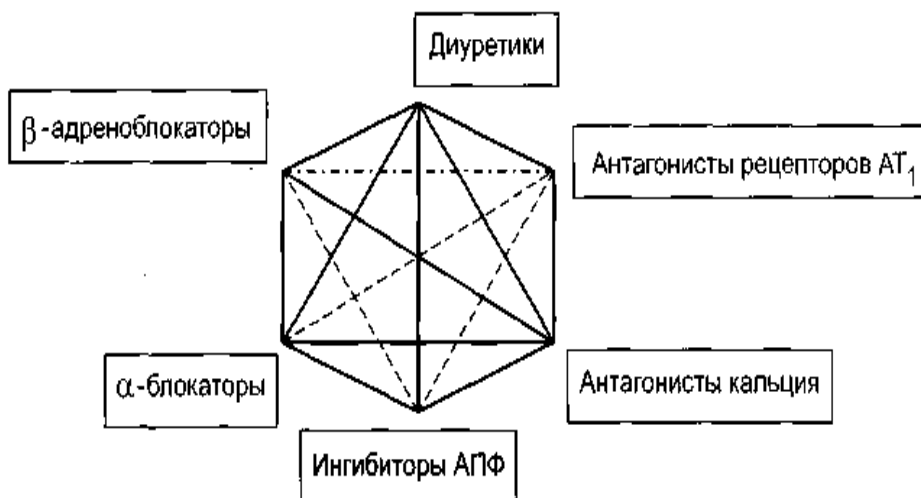
Основные требования, предъявляемые к АК ДГП ряда:

1. активное воздействие должно быть специфично для Ca ++ каналов, расположенных в сосудистых гладкомышечных клетках (незначительное влияние на миокардиальную сократительную активность)
2. начало фармакологического действия должно быть постепенным
3. эффект должен предусматривать однократный прием
4. минимальная частота ПР (сопоставимая с плацебо)

**Обзор фармакодинамических свойств лерканидипина**

Антигипертензивные эффекты	Постепенное начало и длительно антигипертензивное действие, показанное в исследованиях <i>in vitro</i> и <i>ex vivo</i> Применение лерканидипина в дозе 10 или 20 мг/сут в течение 4 нед или 4 мес. приводит к значимому снижению АД в течение 24 ч/у пациентов с эссенциальной АГ Коэффициент, Т/Р у пациентов с эссенциальной АГ обычно составляет >50%
Кардиоваскулярные эффекты (у пациентов с АГ)	Прием лерканидипина (10или20мг/сут), как правило, не оказывает клинически значимого воздействия на частоту сердечных сокращений (ЧСС) Прием лерканидипина в дозе 10 или 20 мг, сут в течение 16 нед не оказывает значимого влияния на параметры электрокардиограммы (ЭКГ) Прием лерканидипина в дозе 10 мг/сут 8 течение 6-12 мес приводит к значимому снижению массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по сравнению с исходными показателями (о значениях <i>p</i> не сообщается) Лерканидипин 10 мг/сут снижает ММЛЖ в той же мере, что и гидрохлортиазид в дозе 25 мг сут или эналаприл (о дозе не сообщается) но достоверно более выражено, чем лосартан в дозе 50 мг/сут ( <i>p</i> < 0,05) после 6-12 мес терапии
Антиатерогенные эффекты	<i>In vitro</i> лерканидипин в дозе 10-50 мкмоль/л дозозависимо ингибирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток Лерканидипин обладает антиоксидантной активностью у пациентов с АГ при наличии сопутствующего СД 2 типа и без него уменьшает атеросклеротические поражения у кроликов с наличием гиперхолестеринемии
Почечные - эффекты	Вызывает дилатацию как афферентных, так и эфферентных гломерулярных артериол у крыс со спонтанной гипертензией Лерканидипин ингибирует гломерулярную гипертрофию, уменьшает объем гломерулярных почечных клубочков и улучшает морфологию извитых канальцев у крыс со спонтанной гипертензией предотвращает увеличение объема мочи и концентрации альбумина в моче у крыс со спонтанной гипертензией. Может уменьшать протеинурию у крыс со спонтанной гипертензией, перенесших субтотальную нефрэктомия
Метаболические эффекты	Прием лерканидипина в дозе 10-30мг/сут в течение 24-48 нед не вызывает значимых изменений сывороточных концентраций общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидное высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов или аполипопротеинов А1 и В у пациентов с АГ и СД 2 типа или без него. Прием лерканидипина в дозе 10 или 20 мг/сут в течение 8 нед значимо снижает уровень глюкозы крови натощак, гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и сывороточного фруктозамина по сравнению с исходными значениями ( <i>p</i> < 0,001) и улучшает показатели теста толерантности к глюкозе ( <i>p</i> < 0,001) у пациентов с АГ и сопутствующим СД 2 типа
Другие эффекты	Лерканидипин реже, чем нифедипин или амлодипин, провоцирует развитие периферических отеков у пациентов с мягкой и умеренной АГ, уменьшает частоту церебрального инсульта у крыс со спонтанной гипертензией, находящихся на диете с высоким содержанием соли, и оказывает протекторное воздействие на мозг этих животных

**Возможности комбинации Леркамена с другими антигипертензивными препаратами, наиболее оптимальные и нежелательными комбинации [13].**



**Сплошная линия — предпочтительные комбинации групп препаратов.**

Леркамен 10 мг №28 лерканидипина гидрохлорид.  
Новейший представитель 3 поколения антагонистов Са, отличающийся от всех предыдущих препаратов улучшенным профилем переносимости и безопасности за счет уникальной фармакокинетики может комбинироваться с другими антигипертензивными препаратами быть в составе 2-х или 3-х компонентной терапии.

#### Литература:

1. Opie Z.H. Drugs for the heart 4 th ed. -Philadelphia, 1995.
2. Kaplan N.M. Clinical hypertension. 5th ed - Baltimore, 1990.
3. The sixth report of the joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda, 1997.
4. Johnston C.J. The place of diuretics in the treatment of hypertension in 1993: Can we do better? Clin'and Exper Hypertension 1993; 15 (6):1239-55.
5. Kaplan N.M. Diuretics: Cornerstone of antihypertensive therapy, Amer J. Cardiol 1996;77 (6):3B-5B.
6. Madkour H., Yadallah M.M., Riveline B. et al. Ludapamide is superior to thiazide in the preservation of renal function in patients with renal insufficiency and systemic hypertension. Amer J Cardiol 1996, 77(6):23-25.

7. Achhammer J., Metz P. Low dose loop diuretics in essential hypertension. Experience with torasemide. Drugs 1991 ;41 (suppl 3):80-91.

8. Psaty BM, Smith MZ., Siskovick DS. et al., Health outcomes associated with antihypertensive agents. A systematic review and metaanalysis. JAMA 1997;277 (9):739-45.

9. Warram JH, Zaffel ZMB, Valsania P. et al. Excess mortality associated with diuretic therapy in diabetes mellitus. Arch Intern Med 1991; 151 (7):1350-6.

10. Curb JD, Pressel Sz, Cutler JA. et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. JAMA 1996;276 (23): 1886-92.

11. Yottdiener JS, Reda DJ, Massic BM. et al. Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension. Circulation 1997;95 (8):2007-14.

12. Neaton JD, Yrimm RH, Jr, Prineas RJ et al. Treatment of mild hypertension study. JAMA 1993;270(6):713-24.

13. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC. et al. Department of Veterans Affairs single-clung therapy of hypertension study. Amer J Hypertens 1995;8 (2):189-92.

УДК 615.225.2

## АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ БЕНЗОТИАЗЕПИНОВОГО РЯДА - РОЛЬ В СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: В ФОКУСЕ – ДИЛТИАЗЕМ

Л.К. Каражанова, д.м.н., профессор  
А.А. Чиньбаева

Государственный медицинский университет города Семей

### Тұжырым

ЖҮРЕК – ҚАН ТАМЫР АУРУЛАРЫНЫҢ ҚАЗІРГІ ЗАМАН ТЕРАПИЯСЫНДА  
КАЛЬЦИЙ АНТАГОНИСТЕРІНІҢ РОЛІ . ФОКУСТА: ДИЛТИАЗЕМ

Л.К. Каражанова, А.А. Чиньбаева

Кальций антагонистері – негізгі құрамы, «баяу кальций каналдары» деп аталатын арнаулы каналдар арқылы тегіс салалы жасушалардың ішіндегі кальций токтарын тежейтін қабілеті бар дәрі - дәрмектер тобына жатады. Дилтиазем Ланнахер антиоксиданты нәтижелі кардиопротективті, ангиопротективті, антиагрегантты, антиатерогенді, нефропротективті, цереброваскулярлы әсер көрсетеді.

### Summary

CALCIUM CHANNELS BLOCKERS - A ROLE IN MODERN THERAPY  
OF CARDIOVASCULAR DISEASES: IN FOCUS – DILTIAZEM

L.K. Karazhanova, A.A. Chinybayeva

Calcium channels blockers – group of the drugs which basic property is ability to brake a calcium current inside of smooth muscle cells through the special channels named “slow calcium channels”. Diltiazem Lannacher renders cardioprotective action with antioxidative effect, angioprotective action, antiagregant action, antiatherogenous action, nephroprotective action, cerebroprotective action.

Антагонисты кальция – группа препаратов, основным свойством которых является способность тормозить ток кальция внутрь гладкомышечных клеток через специальные каналы, называемые “медленными кальциевыми каналами”, эти препараты именуются также блокаторами кальциевого входа (calcium entry blockers). Антагонисты кальция очень широко используются в кардиологии при лечении самых различных заболеваний, создание этих препаратов - одно из значительных достижений фармакологии конца XX века [1-2]

Термин «антагонисты кальция» был впервые предложен Fleckenstein в 1969 г. для обозначения фармакологических свойств препаратов, которые обладали од-

новременно коронарным вазодилатирующим и отрицательным инотропным эффектом. Первый представитель антагонистов кальция - верапамил был синтезирован 21 мая 1959 г. доктором Ferdinand Dengel, на 10 лет раньше, чем появился термин «антагонисты кальция». В 1963 г. было начато использование верапамила в клинике для лечения стенокардии. В 70-е годы прошлого века были созданы и начали использоваться в клинике два других представителя антагонистов кальция - нифедипин и дилтиазем. [1,3]

### Классификация антагонистов кальция

• Антагонисты кальция - неоднородная группа препаратов. Исходя из химической структуры, их