

СТАЦЕНКО М.Е.

*ПРОФЕССОР, Д.М.Н., ЗАВ. КАФЕДРОЙ
ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО
И СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТОВ*

ФАБРИЦКАЯ С.В.

*К.М.Н., АССИСТЕНТ КАФЕДРЫ ВНУТРЕННИХ
БОЛЕЗНЕЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО И
СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТОВ*

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕРКАНИДИПИНА (ЛЕРКАНИДИПИН-СЗ, ПРОИЗВОДСТВО ЗАО «СЕВЕРНАЯ ЗВЕЗДА», РОССИЯ) У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.



ВОЛГОГРАД – 2018

I. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Сотрудниками кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультета Волгоградского государственного медицинского университета (зав. каф. проф. Стаценко М.Е.) проведено клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности применения препарата Лерканидипин-СЗ (производство ЗАО «Северная звезда», Россия) у больных артериальной гипертензии (АГ) 1-2 степени в составе комбинированной терапии.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность применения лерканидипина (Лерканидипин-СЗ, производство ЗАО «Северная Звезда», Россия) у больных артериальной гипертензией в составе комбинированной терапии в ходе 12 - недельного исследования.

Вид исследования: открытое проспективное исследование.

II. ПАЦИЕНТЫ, ВОВЛЕКАЕМЫЕ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Критерии включения:

- Возраст больных 45-65 лет обоего пола.
- Наличие артериальной гипертензии 1-2 степени.
- Наличие письменного информированного согласия о включении в исследование.
- Длительная терапия антигипертензивными препаратами – не менее 24 недель.

Критерии исключения из групп:

А. Невозможность или нежелание пациента выполнять условия исследования.

Б. Относящиеся к состоянию ССС:

1. Вторичные АГ
2. Злокачественная гипертензия
3. ХСН выше II ФК.
4. Стенокардия напряжения выше II ФК.
5. Острая коронарная и цереброваскулярная патология давностью < 6 мес.

В. Относящиеся к состоянию мочевыделительной системы:

1. ХБП выше III стадии.

Г. Относящиеся к сопутствующим заболеваниям:

1. Тяжелые неврологические и психические расстройства
2. Любые заболевания, способные затруднить проведение любого этапа исследования

3. Любое другое заболевание, которое потенциально может повлиять на распределение, метаболизм или элиминацию препарата, применяемого в исследовании.
4. Систематический и/или эпизодический прием препаратов, не входящих в группы фармакологического сравнения и потенциально способных повлиять на течение заболевания, эффективность терапии в рамках данного исследования
5. Непереносимость или повышенная чувствительность к компонентам исследуемого препарата
6. Повышенная чувствительность к другим производным дигидропиридинового ряда.
7. Пациенты, участвующие в других клинических исследованиях в течение последнего месяца.

III. ИССЛЕДУЕМЫЙ ПРЕПАРАТ:

ЛЕРКАНИДИПИН-СЗ, (лерканидипин 10 или 20 мг) (ЗАО «Северная Звезда», Россия) в таблетках.

IV. ХОД ИССЛЕДОВАНИЯ:

1 ЭТАП - скрининг

1. Определение соответствия больных критериям включения/исключения
2. Получение информированного согласия пациента.

2 ЭТАП – 0 неделя

Отобранная в результате этапа 1, когорта больных (30 пациентов), включена во второй этап исследования.

Методы исследования:

1. Суточный мониторинг артериального давления.
2. Оценка состояния сердечно–сосудистой системы методами ЭКГ, ЭхоКГ (изучение структурно-функционального состояния сердца, типа ремоделирования левого желудочка).
3. Оценка состояния крупных сосудов путем измерения скорости распространения пульсовой волны с применением окклюзионной пробы.
4. Оценка общеклинических лабораторных исследований (ОАМ, ОАК).
5. Определение уровня экскреции альбумина с мочой (альбуминурия).
6. Оценка азотвыделительной функции почек (креатинин крови).

7. Расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ.
8. Оценка качества жизни (опросник SF-36).
9. Оценка частоты возникновения гипертонических кризов.
10. Оценка частоты возникновения острых нарушений мозгового кровообращения.
11. Оценка частоты возникновения острого инфаркта миокарда.
12. Оценка частоты возникновения пароксизмальных нарушений ритма.
13. Оценка частоты возникновения смертельных исходов.

3 ЭТАП – 0 неделя

В исследуемой группе больных с АГ (n=30) пациенты получали назначенную антигипертензивную терапию с включением антагониста кальция лерканидипина (препарат «Лерканидипин-СЗ» в дозировке 10 или 20 мг, ЗАО «Северная Звезда», Россия).

4 ЭТАП – 4 неделя

Измерение АД, ЧСС. Проводилась оценка эффективности и при необходимости коррекция терапии, определение комплайенса – число принятых пациентом таблеток к числу таблеток, которые он должен был принять. Оценка частоты госпитализаций в стационар, возникновения гипертонических кризов, острых нарушений мозгового кровообращения, острого инфаркта миокарда, пароксизмальных нарушений ритма, смертельных исходов.

5 ЭТАП – 12 неделя

На 12 неделе амбулаторного приема антигипертензивной терапии больные проводилось обследование в объеме 2 этапа.

6 ЭТАП

Обработка и анализ полученных данных.

V. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

Оценка эффективности

Результаты терапии Лерканидипином-СЗ оценены с помощью методов параметрического и непараметрического статистического анализа.

Критерии оценки переносимости

ОТЛИЧНАЯ переносимость - отсутствие побочных эффектов в течение всего периода исследования.

ХОРОШАЯ переносимость - преходящие побочные эффекты, не требующие отмены препарата.

НЕУДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНАЯ переносимость – наличие побочных явлений, требующих отмены препарата.

VI. ДОСРОЧНОЕ ВЫБЫВАНИЕ ИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Причины преждевременного завершения исследования:

- отказ больного от продолжения исследования;
- возникновение серьёзного побочного явления;
- возникновение серьёзного сопутствующего заболевания;
- отсутствие необходимого сотрудничества больного с исследователем;
- нарушение Протокола;
- в ходе исследования возникают ситуации, являющиеся критериями исключения пациента из исследования;
- другие административные причины (заболевание исследователя, потеря исследуемого препарата, исчезновение необходимых документов).

В ходе исследования 1 пациент отказался от продолжения участия в исследовании в связи со сменой места жительства. Других причин преждевременного завершения исследования не было.

VII. НАБЛЮДЕНИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ

Перед началом исследования обращено внимание участвующих в исследовании больных на необходимость сообщать обо всех отмеченных нежелательных явлениях.

Нежелательным явлением считается любое отклонение от состояния больного, наблюдавшегося перед исследованием (исходное значение), которое возникало в ходе клинического исследования после начала лечения и вызвано не намеренно, считается ли оно связанным с лечением или нет. Все побочные явления необходимо регистрировать в картах индивидуальных данных.

Неожиданной нежелательной реакцией считается любое изменение, характер и тяжесть которого не соответствует указаниям по применению, или оказывается неожиданным, учитывая особенности препарата.

Исследователь исключает больного из исследования, если возникает серьёзное сопутствующее заболевание, нежелательная реакция, при отсутствии необходимого

сотрудничества пациента, нарушении Протокола исследования, а также отказе пациента от продолжения исследования.

В ходе исследования развития нежелательных явлений не отмечено.

VIII. СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ

Статистическая обработка результатов проведена общепринятыми методами статистики при помощи пакета прикладных программ для обработки медицинской и биологической информации «STATISTICA 12.0» (StatSoft, Inc., США) с использованием методов параметрической и непараметрической статистики (определение средней (M), стандартного отклонения (SD, использованием парного и непарного t-критерия Стьюдента, критериев Вилкоксона и Манна-Уитни). Расчет различий между долями при помощи критерия χ^2 в таблицах сопряженности. Сравнение относительных частот внутри одной группы с использованием двустороннего критерия статистической значимости. Описание связанных групп исследований до и после воздействия МакНемара χ^2 . Анализ взаимосвязи двух признаков с использованием корреляционного анализа по Пирсону (для параметрических критериев) и по Спирмену (для непараметрических критериев) с обязательным визуальным контролем диаграмм рассеяния.

Схема исследования пациентов с АГ



В исследование исходно были включены 30 больных с АГ 1-2 степени. Средний возраст больных $57,51 \pm 7,21$ лет (70% женщин), продолжительность АГ $13,41 \pm 4,17$ года. У больных были отмечены метаболические нарушения: ожирение — у 22 (73,3%), дислипидемия — у 21 (70%), нарушенная толерантность к глюкозе — у 8 (26,7%), СД 2 типа — у 4 (13,3%). У 6 (20%) больных — длительный стаж курения. Терапия АГ проводилась в соответствии с рекомендациями по лечению артериальной гипертензии (ESH/ESC, 2018).

До включения в исследование больные получали комбинированную терапию ИАПФ (эналаприл) или БРА (лозартан) в сочетании с тиазидным диуретиком. Средние дозы препаратов составили $26,8 \pm 5,3$ мг/сут для эналаприла и $76,4 \pm 24,6$ мг/сут для лозартана. У всех пациентов, принимавших антигипертензивные препараты до включения в исследование, не достигнуты целевые уровни АД.

Исходные клинические показатели артериального давления (АД) у обследуемых больных составили для систолического АД (САД) $157,32 \pm 6,43$ мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) $92,23 \pm 2,41$ мм рт. ст. (табл.1)

Таблица 1. Динамика клинико-демографических показателей больных на фоне 12-недельной комбинированной терапии с включением Лерканидипина-С3 (M±SD)

Показатель	Исходно	Через 12 недель	Δ%
Мужчины, абс. (%)	9 (30)	9 (30)	0
Женщины, абс.(%)	21 (70)	21 (70)	0
Возраст, годы	$57,51 \pm 7,21$	$57,51 \pm 7,21$	0
ИМТ, кг/м ²	$32,1 \pm 0,7$	$31,9 \pm 0,8$	-0,6
Курящие, абс. (%)	6 (20%)	6 (20%)	0
Длительность АГ, годы	$13,41 \pm 4,17$	$13,41 \pm 4,17$	0
САД офисное, мм рт.ст.	$157,3 \pm 6,4$	$126,7 \pm 3,2^*$	-19,5
ДАД офисное, мм рт.ст.	$92,2 \pm 2,3$	$78,6 \pm 1,7^*$	-14,8
ЧСС, уд/мин	$73,4 \pm 3,6$	$72,1 \pm 1,7$	-1,8

Примечание. САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД. * — различия достоверны по сравнению с исходными значениями (p<0,05).

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ:

Отмечена хорошая переносимость терапии у всех пациентов, включенных в исследование. Через 2 недели от начала терапии увеличение дозы Лерканидипина-С3 до

20 мг в сутки потребовалось 17 (56,7%) больным. Средняя доза Лерканидипина –СЗ составила $16,4 \pm 3,7$ мг/сут. На фоне 12-недельной комбинированной гипотензивной терапии с включением Лерканидипина-СЗ отмечена высокая частота достижения целевых уровней АД — 97,1% ($p < 0,05$). Уровень офисного САД снизился на 19,5%, а офисного ДАД — на 14,8% ($p < 0,05$).

Динамика основных показателей СМАД на фоне комбинированной терапии с включением лерканидипина представлена в таблице 2.

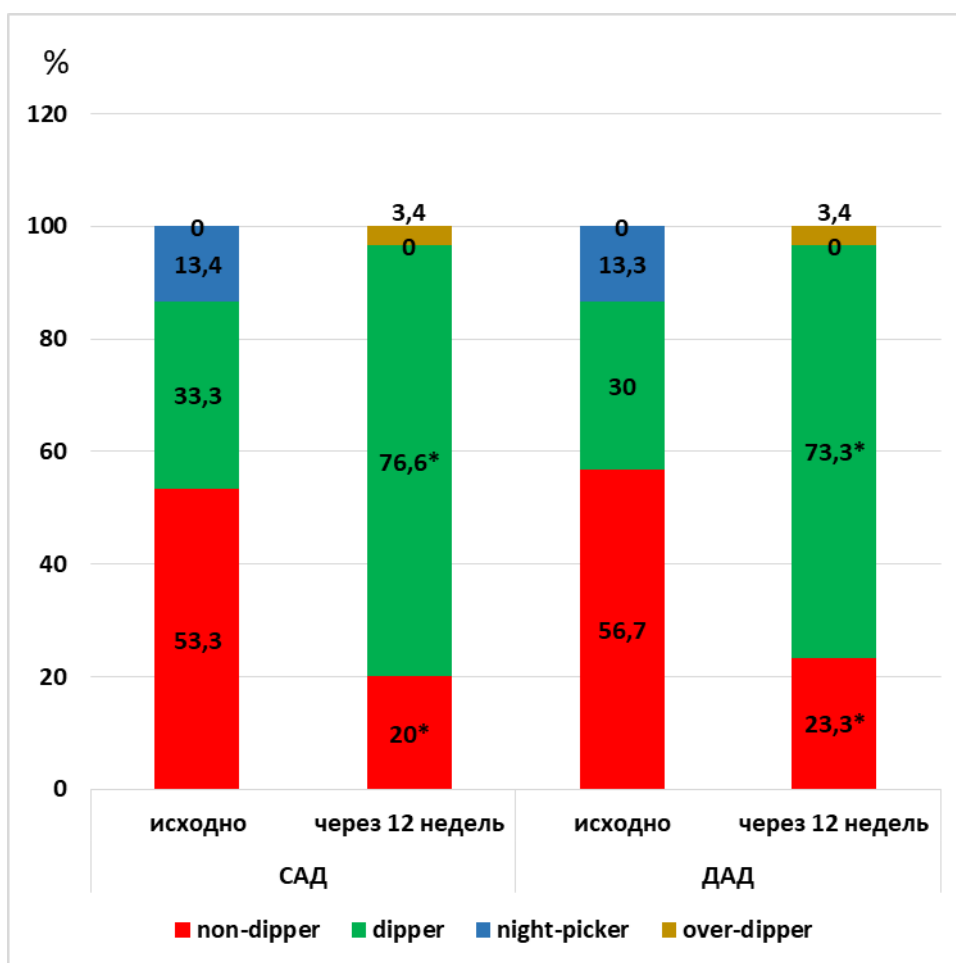
Таблица 2. Динамика показателей СМАД через 12 недель на фоне комбинированной терапии с включением Лерканидипина-СЗ ($M \pm SD$)

Показатель		Исходно	Через 12 недель	$\Delta\%$
Среднее САД, мм рт.ст.	Сутки	$157,1 \pm 11,4$	$126,5 \pm 6,2$	-19,5*
	День	$161,8 \pm 9,2$	$129,9 \pm 5,4$	-19,7*
	Ночь	$146,7 \pm 8,7$	$120,9 \pm 6,3$	-17,6*
Среднее ДАД, мм рт.ст.	Сутки	$91,4 \pm 3,2$	$78,4 \pm 3,4$	-14,2*
	День	$92,1 \pm 2,4$	$77,6 \pm 3,1$	-15,7*
	Ночь	$86,4 \pm 3,6$	$71,2 \pm 2,8$	-17,6*
ИВ САД	Сутки	$53,6 \pm 3,5$	$21,6 \pm 4,2$	-59,7*
	День	$53,7 \pm 4,7$	$20,4 \pm 3,9$	-62,0*
	Ночь	$54,1 \pm 4,2$	$21,5 \pm 3,3$	-60,3*
ИВ ДАД	Сутки	$35,6 \pm 4,3$	$20,2 \pm 3,7$	-43,3*
	День	$32,2 \pm 3,6$	$19,3 \pm 4,5$	-40,1*
	Ночь	$42,6 \pm 5,3$	$21,7 \pm 4,8$	-49,1*
ВУП САД, мм рт.ст.		$41,6 \pm 5,4$	$36,1 \pm 4,9$	-13,2
ВУП ДАД, мм рт.ст.		$35,4 \pm 5,3$	$32,8 \pm 4,4$	-7,2
СУП САД, мм рт. ст./ч		$23,7 \pm 6,5$	$16,3 \pm 5,1$	-31,2
СУП ДАД, мм рт. ст./ч		$16,4 \pm 7,1$	$12,6 \pm 6,2$	-23,2

* - $p < 0,05$ - достоверность различий относительно исходных значений.

При анализе суточного профиля АД до начала лечения обращало на себя внимание преобладание пациентов с отсутствием снижения САД и ДАД в ночном периоде (non-dipper – 53,3% и 56,7% соответственно). На фоне 12-недельной комбинированной терапии с включением Лерканидипина-СЗ количество пациентов с типом суточной кривой САД и ДАД non-dipper достоверно снизилось до 20% и 23,3% соответственно ($p < 0,05$), а число больных с нормальным снижением ночного САД и ДАД увеличилось до 76,6% и 73,3%, соответственно ($p < 0,05$). Тип over-dipper выявлен у одного больного, а пациентов с типом

суточного профиля АД night-peaker при проведении СМАД на завершающем этапе исследования не выявлено (рис.1).



*- $p < 0,05$ - достоверность различий относительно исходных значений.

Рис.1. Влияние 12-недельной комбинированной терапии с включением Лерканидипина-СЗ на суточный профиль САД И ДАД у больных АГ.

Ремоделирование левого желудочка ЛЖ у больных АГ характеризуется высокой частотой и степенью гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), нарушениями диастолической функции и определяют высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. По результатам ультразвукового исследования сердца через 12 недель терапии выявлена тенденция к снижению индекса массы миокарда левого желудочка на 5,3% (от $134,3 \pm 5,2$ г/м² до $127,2 \pm 4,7$ г/м²). Неблагоприятные типы ремоделирования концентрическая (КГ) и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГЛЖ) исходно выявлялись среди включенных в исследование пациентов 55,2% и 18,5% соответственно. На завершающем этапе 12 – недельного исследования частота встречаемости концентрической и эксцентрической ГЛЖ достоверно не изменилась. Динамика показателей систолической и диастолической функций сердца также не были достоверными (исходно ФВ – $58,3 \pm 1,7\%$, после лечения ФВ – $59,8 \pm 1,5\%$).

При анализе влияния комбинированной терапии с включением Лерканидипина - СЗ на функциональное состояние почек отмечен статистически значимый рост СКФ на 16,1% (76,2±2,3 против 65,6±1,7 мл/ мин/1,73 м2 исходно). На фоне 12-недельного лечения отмечено уменьшение альбуминурии на 23,1, хотя различия не достигли статистической достоверности (табл. 3).

Таблица 3. Динамика функционального состояния почек на фоне 12-недельной комбинированной терапии с включением Лерканидипина-СЗ

Показатель	Исходно	Через 12 недель	Δ%
Альбуминурия, мг/г	354,1±8,2	272,4±7,4	-23,1*
Креатинин, мкмоль/л	103,7±1,6	87,5±1,9	-15,6
СКФ (СКД ЕРІ), мл/мин/1,73 м2	65,6±1,7	76,2±2,3	16,1*

* - $p < 0,05$ - достоверность различий относительно исходных значений.

При анализе влияния терапии на показатели эластичности сосудистой стенки выявлено достоверное снижение СРПВэ на 13,8% и СРПВм на 16,3%, а также статистически значимое уменьшение числа больных с СРПВэ выше нормы на 17,5% и СРПВм выше нормы на 18,6% (табл. 4). При оценке состояния крупных артерий у 16,7% пациентов исходно зафиксирована нормальная реактивность крупных артерий, которую оценивали по проценту снижения СРПВм при проведении окклюзионной пробы. Динамика при проведении окклюзионной пробы отмечена тенденция к увеличению процента снижения СРПВм на 11,8% (рис.2).

Таблица 4. Динамика состояния крупных артерий включенных в исследование больных.

Показатель	Исходно	Через 12 недель	Δ%
СРПВэ, м/с	10,9±0,4	9,4±0,3	-13,8*
СРПВэ >нормы, %	87,2	69,7	-17,5*
СРПВм, м/с	9,8±0,3	8,2±0,2	-16,3*
СРПВм >нормы, %	53,8	35,2	-18,6
СРПВм/СРПВэ	0,91±0,02	0,90±0,04	-1,1

* - $p < 0,05$ - достоверность различий относительно исходных значений.

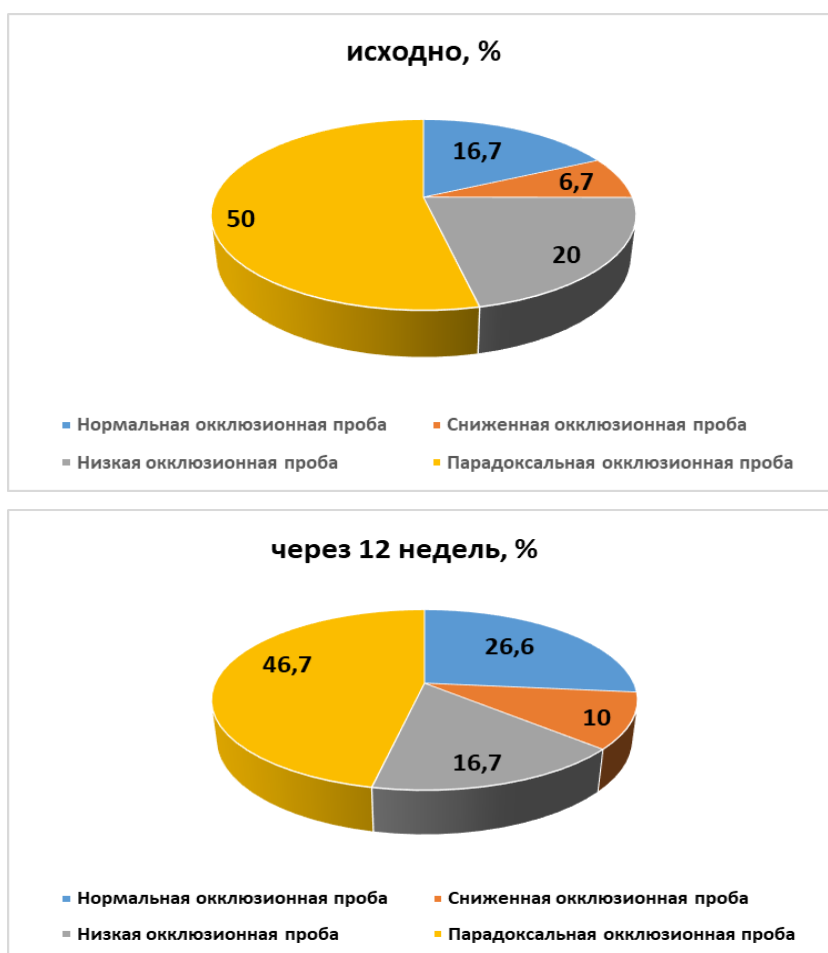


Рис.2. Динамика состояния крупных артерий включенных в исследование больных при проведении окклюзионной пробы.

Комбинированная терапия с включением Лерканидипина-СЗ не оказывала негативного влияния на показатели углеводного и липидного обмена в изучаемой группе пациентов.

Лерканидипин обладает высокой липофильностью, что позволяет ему накапливаться в мембранах гладкомышечных клеток, проявляя максимальную фармакологическую активность, с последующим медленным освобождением. Это позволяет ему проявлять антигипертензивное действие в течение более 24 ч [De Ciuceis C et al. Intern Emerg Med. (2017)]. Высокая липофильность позволяет лерканидипину активно влиять на сосуды уже пораженные атеросклерозом, что также выгодно отличает его от других блокаторов кальциевых каналов, в частности, амлодипина и фелодипина [Parati G, Castiglioni P, Omboni S, Faini A., 2018; Burnier M., Pruijm M., Wuerzner et al., 2009]. Лерканидипин меньше влияет на проницаемость сосудов. Это же объясняет и то, что лерканидипин редко проявляет нежелательный побочный эффект – отек лодыжек,

свойственный другим препаратам этой группы. Кардиопротективный эффект лерканидипина проявляется также и в благоприятном влиянии на процесс ремоделирования миокарда [Chen Y, Yuan J, Jiang G et al., 2017]. В проведенном исследовании продемонстрирована тенденция к снижению индекса массы миокарда левого желудочка и частоты встречаемости неблагоприятных типов ремоделирования. Можно предполагать, что при более длительном периоде наблюдения, данные показатели достигнут статистической достоверности.

Ценным свойством лерканидипина является его благоприятное влияние на почечный кровоток, что проявляется снижением внутриклубочкового давления и уменьшением альбуминурии [Messerli F.H., 2002]. Кроме того, лерканидипин демонстрирует противовоспалительные, антиоксидантные и антиатерогенные свойства за счет увеличения биодоступности эндотелиального оксида азота [Grassi G, Robles NR, Seravalle G, Fici F. J Pharmacol Pharmacother. 2017].

Вводы:

Комплексная терапия с включением Лерканидипина-СЗ в течение 12 нед показала высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость у больных АГ. Достигнут стабильный профиль АД на целевом уровне в течение суток. Данное лечение достоверно уменьшало жесткость сосудистой стенки крупных артерий, снижало уровень альбуминурии и увеличивало скорость клубочковой фильтрации.

Использование Лерканидипина-СЗ в составе комбинированной терапии позволяет повысить эффективность контроля АД в течение суток, оказывает благоприятный эффект на состояние магистральных артерий, а также имеет нефропротективный, что позволяет снизить риск сердечно-сосудистых осложнений.

Ответственный исполнитель
заведующий кафедрой внутренних болезней
педиатрического и стоматологического факультетов
ФГБОУ ВО «ВолгГМУ Минздрава России»
д.м.н., профессор



М.Е.Стаценко

