

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЫБОР ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: ВОЗМОЖНОСТИ НОВЫХ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ III ПОКОЛЕНИЯ

Е.И. Емелина\*, Г.Е. Гендлин

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова  
117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Рассматриваются особенности и возможности применения в кардиологической практике антагониста кальция лерканидипина. Использование лерканидипина в лечении пациентов с артериальной гипертензией подкреплено обширными доказательными данными. Также рассматривается применение лерканидипина у отдельных категорий больных, в том числе – в составе комбинированной терапии. Отдельно обсуждается безопасность применения лерканидипина у кардиологических пациентов.

**Ключевые слова:** лерканидипин, артериальная гипертензия, безопасность лечения.

**Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(5):535–542**

**A modern choice for patients with hypertension: the possibility of new calcium antagonist of III generation**

E.I. Emelina\*, G.E. Gendlin

Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitianova ul., 1, Moscow, 117997 Russia

Features and possibility of application of the calcium channel blocker lercanidipine in cardiology practice are discussed. The use of lercanidipine in patients with hypertension is supported by extensive evidences. The use of lercanidipine in certain categories of patients, including patients receiving combination therapy is also considered. The safety of lercanidipine in cardiac patients is discussed separately.

**Key words:** lercanidipine, arterial hypertension, treatment safety.

**Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(5):535–542**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): eei1210@mail.ru

### Введение

Несомненная актуальность проблемы лечения больных с артериальной гипертензией (АГ) ежегодно подтверждается грозными цифрами статистики сердечно-сосудистых осложнений как в нашей стране, так и во всем мире.

На практике достижение целевых уровней артериального давления (АД) у различных пациентов является непростой задачей, особенно при отягощенном анамнезе. Несмотря на большой арсенал современных антигипертензивных средств, вопрос выбора препаратов для каждого конкретного больного является достаточно сложным.

Заслуженным вниманием врачей пользуются антигипертензивные препараты из группы антагонистов кальция (АК). Появление новых представителей этой группы всегда вызывает большой интерес, т.к. известная высокая эффективность в сочетании с доказанным влиянием на прогноз предоставляет широкие возможности успешного их использования. Новые представители АК способны предотвращать развитие эндотелиальной дисфункции, влиять на обратное ремоделирование левого желудочка, оказывать непосред-

ственное влияние на прогноз больных с АГ. Возможность обеспечить эффективное достижение целевых значений АД и протективное влияние на органы-мишени вызывает все больший интерес врачей к этой группе препаратов [1].

В международных и отечественных рекомендациях АК указываются в качестве препаратов «первой линии» для лечения артериальной гипертензии наряду с бета-адреноблокаторами, тиазидными диуретиками, ингибиторами АПФ [1,2].

### Дигидропиридиновые антагонисты кальция III поколения

Эффективность применения АК существенно повысилась с появлением III поколения препаратов дигидропиридинового ряда. За последние годы продемонстрирована не только их высокое гипотензивное действие, но и способность замедлять поражение органов-мишеней, улучшать прогноз больных с АГ (ALLHAT, VALUE, ASCOT) [3].

Завершилось несколько крупных контролируемых исследований (VHAS, NORDIL, INSIGHT, ACTION, PREVENT, CAMELOT, ELSA), в которых было убедительно показано, что антагонисты кальция длительного действия столь же эффективно предотвращают развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных гипертонической болезнью, как диуретики и бета-адреноблокаторы [4].

*Сведения об авторах:*

**Емелина Елена Ивановна** – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №2 РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
**Гендлин Геннадий Ефимович** – д.м.н., профессор той же кафедры

## Лерканидипин: особенности фармакокинетики и фармакодинамики

Среди новых представителей группы дигидропиридиновых АК III поколения особенно выделяется лерканидипин, имеющий ряд клинически важных преимуществ, обусловленных наличием у него особых свойств [5].

Механизм действия лерканидипина заключается в обратимой блокаде потенциал-зависимого трансмембранного тока ионов кальция через каналы L-типа в гладкомышечных клетках сосудов и кардиомиоцитах. В результате гипотензивный эффект лерканидипина реализуется за счет дилатации периферических артерий, а развивающееся снижение тонуса коронарных артерий и почечных артериол объясняет механизм его органопротективных свойств [6].

Среди фармакологических особенностей лерканидипина особую значимость имеет его высокая липофильность, что обеспечивает постепенное начало и значительную продолжительность гипотензивного эффекта. После абсорбции лерканидипин быстро накапливается в липидном бислое мембран сосудистых гладкомышечных клеток. В отличие от других дигидропиридиновых АК, лерканидипин аккумулируется и распределяется в липидном бислое клеточных мембран, в результате имеет короткий период плазменного полувыведения и значительную продолжительность действия. Прием лерканидипина однократно в сутки обеспечивает его терапевтическую активность более 24 час [7].

За счет улучшения выживаемости пациентов с АГ и перенесенным инфарктом миокарда высок процент пациентов со сниженной систолической функцией миокарда, нарушениями ритма, сопутствующей хронической сердечной недостаточностью, для которых при назначении антигипертензивного препарата принципиально важно обеспечить отсутствие отрицательного влияния на симпатическую нервную систему и сократительную способность миокарда.

Высокая тканевая селективность лерканидипина позволила избавиться от многих побочных эффектов этой группы, в том числе – от влияния на сократимость, возбудимость и проводимость миокарда. В исследованиях *in vitro* на изолированных тканях сердца и сосудов показано, что индекс вазоселективности лерканидипина составляет 730:1, в то время как индексы вазоселективности других антагонистов кальция намного меньше, и составляют 193:1 у лацидипина, 95:1 у амлодипина, 6:1 у фелодипина и 3:1 у нитрендипина. Оказывая преимущественное влияние на сосуды, лерканидипин в терапевтических дозах практически не имеет отрицательного инотропного действия. При его назначении не развивается значимой рефлекторной тахикардии или других признаков симпатической гиперактивации [8].

## Метаболические эффекты лерканидипина

С учетом общепринятых представлений об идеальном антигипертензивном препарате клинически принципиальным является не только наличие прогностических свойств, но и отсутствие метаболических влияний. Последнее особенно важно при долговременной антигипертензивной терапии.

Длительный прием лерканидипина не сопровождается изменением плазменной концентрации глюкозы, мочевой кислоты, креатинина, основных электролитов, не оказывает негативного влияния на обмен липидов, тонус мускулатуры бронхов, деятельность ЦНС, систему пищеварения, половую функцию, что позволяет использовать его при сопутствующей патологии у различного контингента больных АГ, в том числе с отягощенным анамнезом [9].

Поскольку АГ и дислипидемии являются основными факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии, для долгосрочной антигипертензивной терапии прогностически важно отсутствие влияния на липидный обмен. В специально проведенных клинических исследованиях 24-нед прием лерканидипина не оказывал значимого влияния на такие важные параметры липидного профиля, как общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности, холестерин липопротеинов высокой плотности, триглицериды, апо-липопротеины А и В. Таким образом, метаболическая нейтральность лерканидипина позволяет применять его у широкого круга пациентов, обеспечивая клиническую безопасность долговременной терапии [10].

Сложности в подборе антигипертензивной терапии определяются также большой распространенностью поражения почек у пациентов с АГ, что оказывает влияние не только на качество жизни этих больных, но и значительно усугубляет прогноз, предъявляя тем самым дополнительные требования к выбору препарата. Среди органов-мишеней почки – особенно уязвимое звено патогенетического каскада у больных с АГ, поэтому нефропротективным свойствам назначаемого антигипертензивного препарата всегда уделяется особое внимание.

Важной фармакологической характеристикой лерканидипина является наличие двух практически равноценных путей элиминации. Около половины принятой дозы выводится кишечником, примерно 44% через почки, преимущественно в виде метаболитов. Лерканидипин подвергается первичному печеночному метаболизму с участием цитохромной системы P450 3A4, большинство образующихся метаболитов неактивны. Более 98% лерканидипина связывается с протеинами плазмы крови, его биодоступность не изменяется у пациентов с циррозом печени, не возникает необходимости коррекции дозы у пациентов различных возрастных групп. Это позволяет использовать

обычные дозы и режимы приема лерканидипина у больных с умеренными нарушениями функции печени и почек, а также у лиц пожилого возраста [11].

Прогностически важным свойством лерканидипина является его способность замедлять развитие поражения органов-мишеней. Доказано более выраженное, чем у бета-адреноблокаторов, влияние на прогрессирование атеросклероза и гипертрофии миокарда левого желудочка. Медленное начало действия лерканидипина, предупреждающее развитие тахикардии, высокая антигипертензивная активность в сочетании с прекрасной переносимостью значительно усиливают его протективное воздействие на органы-мишени [12]. Получены данные, что на фоне применения лерканидипина в суточных дозах 10-20 мг в течение 6-12 мес наблюдается уменьшение гипертрофии миокарда левого желудочка, что является прогностически принципиально важным [13].

Согласно рекомендациям ESC и РМОАГ преимущественными показаниями к назначению АК являются сопутствующий АГ атеросклероз, как бессимптомный, выявляемый при инструментальном обследовании, так и клинически проявляющийся (например, стабильной стенокардией), гипертрофия миокарда левого желудочка, пожилой возраст пациента, изолированная систолическая АГ, метаболический синдром [14]. В английских рекомендациях по ведению больных АГ у лиц старше 55 лет АК названы препаратами первой линии [15].

### Доказательная база лерканидипина

Доказательная база лерканидипина, имеющаяся на сегодняшний день, достаточно велика. Антигипертензивная эффективность препарата оценивалась при проведении целого ряда клинических исследований у больных с различной выраженностью АГ, а также в сравнении с другими антигипертензивными лекарственными средствами [3].

Высокая эффективность лерканидипина в дозе 10-20 мг/сут у пациентов с мягкой и умеренной АГ была продемонстрирована в исследованиях ELYPSE, ZANYCONTROL, ZANYTEN, с вовлечением более 20000 пациентов. За 3-6 мес лечения систолическое АД (САД) снижалось в среднем на 19-26 мм рт. ст., а диастолическое АД (ДАД) – на 13-15 мм рт. ст. [16].

В плацебо-контролируемом исследовании, включившем пациентов с мягкой/умеренной АГ, 3-недельная терапия лерканидипином сопровождалась статистически значимым снижением систолического и диастолического АД. При этом у 66% больных наблюдалось значимое снижение АД, а у 54% – его нормализация после назначения дозы препарата 10 мг 1 р/сут. Эти процентные показатели возрастали до 86% и 63%, соответственно, после повышения суточной дозы до 20 мг [17].

В сравнительных двойных слепых перекрестных исследованиях лерканидипин показал не меньший гипотензивный эффект, чем другие представители АК дигидропиридинового ряда (амлодипин 10 мг/сут, фелодипин 10-20 мг/сут, нифедипин замедленного высвобождения 40-80 мг/сут и в форме GITS (gastrointestinal therapeutic system) 30-60 мг/сут и антигипертензивных препаратов других классов (атенолол 50-100 мг/сут, каптоприл 50-100 мг/сут, гидрохлоротиазид 12,5-25,0 мг/сут, лозартан 50-100 мг/сут, телмисартан 80 мг/сут, кандесартан). В результатах этих работ обращает на себя внимание высокая частота достижения целевого уровня АД на фоне 4-нед приема лерканидипина [18].

В исследовании LEAD сравнивали действие лерканидипина, фелодипина и нифедипина GITS на АД и ЧСС у 250 больных с мягкой/умеренной АГ. Лерканидипин (10-20 мг 1 р/сут) вызывал снижение систолического и диастолического АД и практически не оказывал влияния на ЧСС как в состоянии покоя, так и во время изометрических и ментальных тестов. Эффективность лерканидипина продемонстрирована у пациентов различного возраста, включая лиц старше 60 лет [19].

### Лерканидипин в пожилом возрасте

В настоящее время в связи с тенденцией к всеобщему старению населения особое значение приобретает лечение АГ у пожилых пациентов. Известно, что достижение целевого антигипертензивного эффекта у этой категории больных связано с определенными сложностями. В исследовании ELLE сравнивали влияние лерканидипина, лацидипина и нифедипина GITS на АД и ЧСС у пациентов с АГ старше 65 лет. На фоне приема указанных препаратов в течение 24 нед наблюдалось сопоставимое снижение диастолического АД в группах лерканидипина (5 мг/сут) и нифедипина GITS (30 мг/сут) в среднем на 18,3 и 17,7 мм рт. ст., соответственно, и несколько меньшее – в группе больных, принимавших лацидипин (2 мг/сут), в среднем на 16,6 мм рт. ст. Необходимо отметить, что количество побочных реакций в случае назначения лерканидипина было меньшим, чем при назначении других дигидропиридиновых АК, включая частоту эпизодов с отеками голеней: 2,8% в группе лерканидипина, 7,5% – в группе лацидипина и 10,1% – в группе нифедипина [20].

Переносимость терапии у больных с АГ, напрямую определяющая комплаенс, имеет ключевое значение для проведения долговременной эффективной терапии. Безусловно, переносимость лечения у пожилых больных имеет существенные отличия в сравнении с более молодой аудиторией пациентов. Для обеспечения долгосрочной приверженности к лечению назначаемый пожилым больным препарат наряду с клинической эффективностью должен отвечать более высоким требованиям переносимости. Важные результаты были получены в

исследовании COHORT у 828 пациентов старше 60 лет с АГ. Проводилось сравнение показателей переносимости амлодипина и новых дигидропиридиновых АК – лерканидипина и лацидипина. В первую очередь оценивали развитие наиболее частого побочного эффекта, возникающего при назначении длительнодействующих дигидропиридиновых АК – перитибальных отеков. Все три препарата оказывали сопоставимое антигипертензивное действие. При этом на фоне использования лерканидипина и лацидипина частота случаев появления отеков нижних конечностей была значимо меньшей [21].

Кроме того, проводилось изучение особенностей использования лерканидипина у пожилых пациентов с мягкой и умеренной АГ. В трех открытых исследованиях лерканидипина с участием пациентов старше 60 лет наблюдалось достоверное снижение САД, ДАД и пульсового АД [22].

Эффективность лерканидипина (5-10 или 10-20 мг/сут) у пожилых пациентов с АГ была не ниже, чем у лацидипина (2-4 мг/сут), амлодипина (5-10 мг/сут) и нифедипина GITS (30-60 мг/сут), что выявлено в двух крупных контролируемых исследованиях [23].

При изучении пожилых больных с изолированной систолической АГ сходные данные были получены как в плацебо-контролируемом исследовании, так и в сравнительном с лацидипином [24].

Вопрос выбора препарата среди основных групп антигипертензивных средств, равноправных между собой, является непростой задачей. Клинически доказанная и сопоставимая с хорошо известными антигипертензивными средствами гипотензивная активность является в этом выборе принципиальной.

### Лерканидипин в комбинированной терапии

Результаты по сопоставимой эффективности в отношении снижения систолического и диастолического АД были получены в сравнительных клинических исследованиях с использованием лерканидипина (10-20 мг/сут) и других антигипертензивных препаратов, включая атенолол (50-100 мг/сут), каптоприл (50-100 мг/сут), гидрохлортиазид (12,5-50 мг/сут). Во всех указанных исследованиях участвовали пациенты с мягкой/умеренной АГ. В качестве основного критерия эффективности антигипертензивной терапии рассматривалось снижение диастолического АД <90 мм рт. ст. Нормализация диастолического АД на фоне назначения лерканидипина достигала 90%. Количественные показатели эффективности для лерканидипина и препаратов сравнения (атенолола, каптоприла, гидрохлортиазид) были сопоставимы и не имели статистически значимых различий [25].

Существует опыт применения лерканидипина в виде монотерапии у больных с тяжелой АГ (диастоли-

ческое артериальное давление выше 109 мм рт. ст.). Максимальная суточная доза в случае необходимости достигала 40 мг, длительность терапии – 60 дней. Лерканидипин вызывал значимое снижение САД и ДАД, причем без существенного влияния на ЧСС даже на фоне приема максимальной дозы препарата [26].

В настоящее время при назначении лечения учитывается важная способность препарата выступать эффективным компонентом комбинированной антигипертензивной терапии. Комбинированная терапия рекомендуется уже на старте лечения у большинства больных соответствующего риска сердечно-сосудистых осложнений.

Показательными являются результаты исследования эффективности лерканидипина у больных с тяжелой АГ, которые до назначения препарата уже принимали бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ или диуретики, однако без достаточного эффекта. В последующем их терапия в течение 12 нед дополнялась лерканидипином или нитрендипином. Значительное снижение АД наблюдалось уже после 4 нед лечения. Количество побочных реакций, включая гиперемия лица и отечность нижних конечностей, было достоверно ниже на фоне назначения лерканидипина. Важным результатом представленных клинических исследований является то, что назначение лерканидипина в широком диапазоне доз (от 5 до 40 мг/сут) не сопровождалось повышением ЧСС [27].

Более того, по данным Fogari R. и соавт., терапия лерканидипином в течение 48 нед не только не сопровождалась учащением ЧСС, но и не влияла на плазменный уровень норадреналина у больных АГ. Учитывая необходимость проведения постоянной терапии больным с АГ, принципиально важным как с точки зрения безопасности, так и в отношении влияния на прогноз, является отсутствие признаков активации симпато-адреналовой системы на фоне приема лерканидипина [28].

### Лерканидипин при изолированной систолической артериальной гипертензии

Большое значение имеет эффективность лерканидипина при изолированной систолической АГ, распространенность которой с возрастом увеличивается. Для этой категории больных особенно важно наличие дополнительных прогностических свойств лерканидипина, а также безопасное применение при наличии сопутствующего атеросклероза, поражения почек, сахарного диабета.

В соответствии с данными, полученными в процессе терапии лерканидипином больных изолированной систолической АГ, препарат оказывал выраженный положительный эффект у этого контингента больных. По данным проведенного исследования у пациентов с изолированной систолической АГ в возрасте от 60 до

85 лет, уже после первых 4 нед терапии лерканидипином АД снизилось в среднем на 26 мм рт. ст., через 8 нед после приема лерканидипина нормализация АД была отмечена у 62% пациентов [29].

### Сопутствующие заболевания и лерканидипин

В клинической практике пациенты с АГ имеют, как правило, значимые сопутствующие заболевания и значительное количество факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений, что зачастую осложняет подбор антигипертензивной терапии и достижение целевых значений АД. Изучение эффектов лерканидипина проводилось в нескольких крупномасштабных исследованиях среди пациентов с АГ с учетом ассоциированных клинических состояний и имеющихся факторов риска [30].

В исследовании ELYPSE были включены 9059 больных с мягкой и умеренной АГ и широким спектром дополнительных факторов риска – гиперхолестеринемией, сахарным диабетом, ожирением, анамнезом курения. Все пациенты получали лечение лерканидипином в течение 3 мес, что сопровождалось эффективным снижением АД. При этом исходно более чем у 60% больных на фоне предшествующей терапии не были достигнуты целевые уровни АД, наблюдалось большое количество побочных эффектов. Смена лечения на монотерапию лерканидипином привела к значительному снижению АД в течение 3 мес, а у 64% больных – к снижению ДАД <90 мм рт. ст. [31].

Лечение пациентов высокого риска, как правило, сопряжено на практике с трудностями в подборе терапии и достижении целевых значений АД. Кроме того, требования к препарату определяются не только высокой гипотензивной эффективностью, но и обязательными дополнительными свойствами. У пациентов с сахарным диабетом применение лерканидипина может иметь особые преимущества. Помимо достижения целевых значений АД, было продемонстрировано отсутствие негативного влияния лерканидипина на гликемию и снижение уровня гликированного гемоглобина при применении вместе с ингибиторами АПФ. Отмечено, что в дозе 10 мг/сут лерканидипин уменьшал резистентность периферических тканей к инсулину в той же мере, что и телмисартан (80 мг/сут) [32].

В исследовании Магх А. и соавт. продемонстрирована гипотензивная эффективность лерканидипина у 32345 больных с мягкой и умеренной АГ и сопутствующими заболеваниями. Причем, помимо пациентов с дислипидемией и сахарным диабетом в исследовании участвовали больные с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сердечной недостаточностью [33].

Принципиально важным является то, что препарат эффективен у пациентов с АГ всех групп сердечно-сосу-

дистого риска, причем, наибольший эффект наблюдался у больных из группы наиболее высокого риска [34].

Антиангинальную активность лерканидипина изучали в двойном слепом сравнительном исследовании у 25 пациентов со стабильной стенокардией. Использовали суточные дозы препарата 10 мг и 20 мг. Двухнедельная терапия с использованием обеих доз препарата вызвала положительную динамику клинических показателей (уменьшение количества приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине), повышение толерантности к физической нагрузке по результатам нагрузочных тестов и уменьшение проявлений ишемии миокарда по данным мониторинга ЭКГ. Важным результатом этого исследования явился и тот факт, что применение лерканидипина как в дозе 10 мг/сут, так и 20 мг/сут не сопровождалось активацией симпатoadренальной системы, оцениваемой по динамике ЧСС, вариабельности сердечного ритма и АД, а также концентрации норадреналина и адреналина в плазме крови, что особенно принципиально для пациентов с ИБС [35].

В последнее время получены данные об антиоксидантной активности препарата, улучшении с его помощью эндотелиальной функции. По результатам исследования Taddei S. лерканидипин у больных с АГ улучшал эндотелий-зависимую вазодилатацию путем восстановления биодоступности NO, предотвращения гиперполяризации. На фоне введения препарата в плазме крови наблюдалось снижение липопероксидов, изопростанов и малонового диальдегида, что авторы связывают с антиоксидантными свойствами лерканидипина. Полученные сведения о дополнительных антиоксидантных свойствах препарата позволяют предположить новые перспективы его использования в кардиологии [36].

### Безопасность применения лерканидипина

На практике применение лерканидипина АК дигидропиридинового ряда нередко ограничивается развитием побочных эффектов, связанных с периферической вазодилатацией. Лерканидипин в этой позиции имеет важнейшие преимущества, что выделяет его среди других представителей этого класса, причем, в том числе – среди новых АК III поколения [37].

Лерканидипин характеризуется хорошей переносимостью и сопоставимой с плацебо частотой развития побочных реакций. Применение лерканидипина не сопровождается активацией симпатoadренальной системы. У пациентов с АГ и ИБС, принимающих лерканидипин, не наблюдается рефлекторная тахикардия, повышение плазменных уровней норадреналина [38].

По данным анализа 20 клинических рандомизированных плацебо-контролируемых исследований побочные эффекты на фоне назначения лерканидипина 10-20 мг/сут были зарегистрированы в 11,8% случаев, по сравнению с плацебо – 7%. Спектр побочных дей-

ствий лерканидипина был типичным для этого класса препаратов: ощущение приливов (1,1-0,4%), отеки лодыжек (0,9-1,3%), сердцебиение (0,6-0,4%), головная боль (2,3-1,3%), головокружение (0,4-0,4%), астения (0,4-0,4%). Большая часть нежелательных явлений наблюдались в первые 4 нед лечения, вероятность их развития была ниже у больных, которым лерканидипин назначали в начальной дозировке 10 мг/сут и постепенно титровали до более высокой дозы. Случаи отмены терапии в связи с побочными реакциями составили 5% и 3% в группах лерканидипина и плацебо, соответственно. Выраженность и частота возникновения побочных реакций при назначении лерканидипина носили дозозависимый характер [39].

Анализ 14 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых лерканидипин назначали пациентам с АГ и стабильной стенокардией (n=1850), позволил сделать вывод, что на фоне его приема в основном наблюдались побочные эффекты легкой или средней степени выраженности. Поэтому частота отмены препарата была такой же или даже ниже, чем в группе плацебо [40].

При прямом сравнении лерканидипина с другими дигидропиридиновыми АК был продемонстрирован схожий профиль безопасности с амлодипином, фелодипином и нифедипином GITS. При этом лерканидипин реже вызывал отеки лодыжек, чем нифедипин GITS и амлодипин. Различия по этому показателю резко контрастируют: 2,4% на фоне приема лерканидипина и 6-29% при применении других дигидропиридиновых АК. Более того, при замене амлодипина, фелодипина, нитрендипина или нифедипина GITS на лерканидипин (10-20 мг/сут, 125 пациентов) за 4 нед достоверно снижалась частота развития отеков, ощущения приливов, головной боли, сыпи и головокружения [41].

### Дополнительные эффекты лерканидипина

У пациентов с атеросклерозом, часто сопровождающим АГ, была продемонстрирована способность лерканидипина проникать в клеточные мембраны даже при высоком уровне холестерина. Известно и о его антиоксидантных свойствах, а также о способности уменьшать окисление липопротеидов низкой плотности [42].

Крайне важным прогностическим свойством лерканидипина является способность вызывать регрессию гипертрофии миокарда левого желудочка, причем не только у больных АГ, но и при сочетании АГ с сахарным диабетом [43].

Действие лерканидипина на сосудистое русло приводит не только к снижению АД, но и оказывает влияние на интегральные гемодинамические параметры, такие как центральное пульсовое давление, а также скорость кровотока в микроциркуляторном русле, что имеет особое значение для нефропротективного дей-

ствия лерканидипина, особенно важного у пациентов с АГ, при которой почки являются одними из основных органов-мишеней. Эти важнейшие особенности позволяют не только успешно применять лерканидипин для лечения АГ у больных с протеинурией и хронической болезнью почек (ХБП), но и воздействовать на основные показатели, определяющие почечную функцию [44].

При применении лерканидипина в дозе 10-20 мг/сут у больных с АГ, сахарным диабетом и микроальбуминурией в течение 9-12 мес отмечалось достоверное снижение не только АД, но и суточной экскреция альбумина, что является отражением замедления прогрессирования почечной дисфункции. Эти эффекты были сопоставимы с влиянием ингибитора АПФ рамиприла, что было подтверждено двойным слепым методом [45].

У пациентов с АГ и хронической почечной недостаточностью после 6 мес использования лерканидипина (10 мг/сут) не только достоверно снизилось АД (у 58% больных были достигнуты целевые значения), уровни холестерина и триглицеридов, но и увеличился клиренс креатинина. Кроме того, было отмечено уменьшение выраженности протеинурии. На этот факт указывается и в более поздней работе, специально посвященной изучению возможности снижения протеинурии на фоне применения лерканидипина. В исследование было включено 68 больных с протеинурией (>500 мг/сут), у которых не были достигнуты целевые для этой категории пациентов уровни АД (<130/80 мм рт. ст.), несмотря на прием БРА II или ИАПФ. У этих пациентов изменения концентрации креатинина или его клиренса не были статистически значимыми, а показатели липидного спектра и АД изменялись так же, как в предыдущем исследовании. Уже через 1 мес приема лерканидипина в дозе 20 мг/сут было отмечено достоверное снижение протеинурии на 23%, к 3-му мес наблюдения – на 37%, к 6-му – на 33% [46].

Полученные данные указывают на широкие возможности эффективного и безопасного использования лерканидипина у больных, вызывающих особые опасения врачей – с АГ и протеинурией; у пациентов с ХБП и протеинурией, а также у больных с сахарным диабетом, в том числе с протеинурией. Особые протективные свойства лерканидипина, выделяющие его среди других представителей группы АК – способность снижать протеинурию, останавливать прогрессирование уже развившегося поражения почек – имеют важнейшее прогностическое значение у этой категории больных.

Таким образом, проведенные клинические исследования подтвердили высокую эффективность и безопасность лерканидипина. Хорошая переносимость позволяет использовать лерканидипин для лечения большинства пациентов с АГ, в том числе у лиц пожилого возраста и особого контингента больных с сопутствующей патологией и наличием факторов риска. Лерканидипин может ис-

пользоваться и в качестве монотерапии, и в комбинации с другими антигипертензивными средствами [47].

В отечественной практике имеется оригинальный препарат лерканидипина – Занидип® (производитель-итальянская компания Рекордати), представляющий возможность использования в дозах 10 и 20 мг/сут в виде монотерапии у пациентов с умеренным повышением АД и средним риском сердечно-сосудистых осложнений, а также в сочетании с другими препаратами с учетом анамнестических данных и особенностей течения АГ у конкретного пациента [48].

У больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений достижение целевых значений АД с помощью монотерапии в большинстве случаев невозможно, поэтому им целесообразно проведение комбинированной терапии, в том числе на старте лечения [1,2,49].

Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда рационально сочетать с иАПФ, блокаторами рецепторов к ангиотензину II (БРА II), тиазидными диуретиками, бета-адреноблокаторами [50].

Лерканидипин предоставляет широкие возможности для создания комбинаций: в нескольких работах изучалось течение АГ при добавлении лерканидипина к неэффективным в виде монотерапии препаратам. В открытом исследовании с 80 пациентами с АГ, резистентной к монотерапии бета-адреноблокатором, иАПФ или диуретиком, добавление 10 мг лерканидипина за 4 нед приводило к значимому снижению АД. У 90% пациентов к 12-й нед были достигнуты целевые значения АД [51].

Наибольшее количество исследований было посвящено сочетанию лерканидипина с препаратами, блокирующими активность ренин-ангиотензиновой системы – иАПФ и БРА II. В частности, у пациентов с АГ и сахарным диабетом была продемонстрирована большая эффективность такой комбинации, чем сочетания бета-адреноблокатора и иАПФ [52].

В результатах исследования J.M. Mallion и соавт., включившем 8981 пациентов с АГ, применявших лерканидипин вместе с антигипертензивными препаратами других групп, указывается на наименьшую частоту развития отеков лодыжек в тех случаях, когда вторым компонентом комбинации были иАПФ [53].

Прямое сравнение эффективности и профиля безопасности комбинаций лерканидипина с разными группами антигипертензивных лекарств (диуретиками, иАПФ, БРА II и бета-адреноблокаторами), применяемых в виде стартовой терапии у 162 пациентов с первичной неосложненной АГ, показало, что за 24 мес во всех группах было достигнуто дополнительное снижение АД без значимых различий. Надо отметить, что у пациентов, получавших комбинацию иАПФ или БРА II с лерканидипином, также снизились уровни триглицеридов и гликемии. Результаты этих исследований объясняют

рациональность создания фиксированных комбинаций на основе лерканидипина, прежде всего, включающих в качестве второго компонента иАПФ [54].

Такое сочетание лерканидипина с иАПФ эналаприлом представлено в фиксированной комбинации (Корипрен®; производитель-итальянская компания Рекордати). Последний имеет две дозировки, обеспечивающие возможность индивидуальной титрации и достижения целевого АД у различного контингента больных. Для создания комбинации с лерканидипином выбор был сделан в пользу хорошо известного в клинической практике эналаприла, который до настоящего времени сохраняет за собой позиции высокой эффективности. Имея большую доказательную базу, эналаприл остается одним из базовых фундаментальных препаратов, обеспечивающий результативную антигипертензивную терапию при значимой прогностической ценности [55]. Это удачное в своей эффективности сочетание, представленное в фиксированной комбинации лерканидипина с эналаприлом, позволяет воздействовать на 2 точки патогенетического развития АГ, что, безусловно, обеспечивает быстрое достижение целевого АД. Принципиально важным для долгосрочной терапии является существенное снижение при использовании данной фиксированной комбинации возможных побочных проявлений. Фармакокинетика Корипрена не зависит от возраста, что дает возможность безопасного использования у пожилого контингента больных. Метаболическая нейтральность фиксированной комбинации лерканидипина с эналаприлом, являясь клинически крайне важным аспектом, позволяет назначать препарат больным с сахарным диабетом, метаболическим синдромом. Кроме того, наличие двух путей выведения – почечной и печеночной экскреции – дает возможность безопасного использования фиксированной комбинации лерканидипина с эналаприлом у пациентов с сопутствующей патологией. При использовании Корипрена® существенно повышается приверженность больных к лечению, что определяет один из важнейших аспектов эффективности продолжительной терапии АГ [55,56].

## Заключение

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные демонстрируют особую роль нового АК III поколения лерканидипина в лечении больных АГ. Применение лерканидипина в составе оригинального монопрепарата и фиксированной комбинации с эналаприлом расширяет возможности практикующего врача в лечении пациентов с АГ, позволяя сочетать эффективное достижение целевого АД с прогностически важными эффектами у различных категорий пациентов, в том числе – сложных больных с АГ.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

- National guidelines on the diagnosis and treatment of hypertension. *Sistemnye Gipertenzii* 2010; 3: 5-26. In Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Системные Гипертензии 2010; 3: 5-26).
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al.; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31(7): 1281-357.
- Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al.; European Society of Hypertension. Re-appraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27(11): 2121-58.
- Robles N.R., Canelada J.A., Iglesias M. et al. Evaluation of lercanidipine in the general practice setting. *An Med Interna* 2003; 20(6): 282-6.
- McClellan K., Jarvis B. Lercanidipine. A review of its use in Hypertension. *Drugs* 2000; 60 (5): 1123-40.
- Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. et al. Calcium antagonist treatment by lercanidipine prevents hyperpolarisation in essential hypertension. *Hypertension* 2003; 41 (4): 950-5.
- Preobrazenskii DV, Sidorenko BA, Dedov IS et al. Lercanidipine - a new calcium antagonist of the third generation: clinical pharmacology and experience of use in the treatment of hypertension. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2006; 20: 1411-8. In Russian (Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Дедова И.С. и др. Лерканидипин – новый антагонист кальция третьего поколения: клиническая фармакология и опыт применения при лечении артериальной гипертензии. *Русский Медицинский Журнал* 2006; 20: 1411-8).
- Burnier M., Gasser U.E. Efficacy and tolerability of lercanidipine in patients with hypertension: results of a Phase IV study in general practice. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8(14): 2215-23.
- Herbette L., Vecchiarelli M., Sartani A. et al. Lercanidipine: short plasma half-life, long duration of action and high cholesterol tolerance. Updated molecular model to rationalize its pharmacokinetic properties. *Blood Press* 1998; Suppl 2: 10-7.
- Notarbartolo A., Rengo F., Scafidi V. et al. Long-term effects of lercanidipine on the lipoprotein and apolipoprotein profile of patients with mild-to-moderate essential hypertension. *Curr Ther Res* 1999; 60: 228-36.
- Schwinger R.H.G., Schmidt-Mertens A. The new lipophilic calcium channel blocker lercanidipine combines high antihypertensive efficacy with low side effects. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127 Suppl 1: s13.
- Zanchetti A., Bond M.G., Hennig M. et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422-7.
- Fagard R.H., Celis H., Thijs L., Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension* 2009; 54: 1084-91.
- Bang L., Chapman T., Goa K. Lercanidipine – a review of its efficacy in management of hypertension. *Drugs* 2003; 22: 2449-72.
- NICE. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults (Clinical guidelines, CG127 - Issued: August 2011). Available at: <http://guidance.nice.org.uk/CG127>. Accessed by 20.10.2015.
- Luque M., Ruilope L.M., Tamargo J. et al. Drug surveillance study in patients with mild to moderate hypertension treated with lercanidipine: the ZANYTEN study. *Am J Hypertens* 2004; 20 Suppl 4: S163.
- Ninci M.A., Magliocca R., Malliani A. Efficacy and tolerability of lercanidipine in elderly patients with mild to moderate hypertension in a placebo-controlled, double-blind study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29: S40-4.
- Pollicchio D., Magliocca R., Malliani A. Efficacy and tolerability of lercanidipine in patients with mild to moderate essential hypertension: a comparative study with slow release nifedipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29: S31-5.
- 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): 249-53.
- 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; 3: 203-12.
- Zanchetti A. Emerging data on calcium-channel blockers: the COHORT study. *Clin Cardiol* 2003; 26 (Suppl 2): II 17-20.
- Poncelet P., Ribstein J., Goullard L. et al. Efficacy and acceptability of lercanidipine are not age dependent in patients with essential hypertension: the AGATE study. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2004; 53(3): 123-30.
- Leonetti G., Magnani B., Pessina A.C. et al. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens* 2002; 15: 932-40.
- Millar-Craig M., Shaffu B., Greenough A. et al. Lercanidipine vs lacidipine in isolated systolic hypertension. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 799-806.
- Seravalle G., Stella M.L., Foglia G. et al. Temporal profile of antihypertensive drug-induced regression of cardiac and vascular structural alterations in hypertension. *J Hypertens* 2002; 20: S190.
- Barbagallo M., Barbagallo S.G. Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension. *Aging (Milano)* 2000; 12: 375-9.
- Rengo F., Romis L. Activity of lercanidipine in double-blind comparison with nifedipine in combination treatment of patients with resistant essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29: S54-8.
- Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. et al. Differential effects of lercanidipine and nifedipine GITS on plasma norepinephrine in chronic treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16 (7): 596-9.
- Mackenzie I.S., McEniery C.M., Dhakam Z. et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2009; 54: 409-13.
- Borghi C., Prandin M.G., Dormi A. et al. Improved tolerability of the dihydropyridine calcium-channel antagonist lercanidipine: the lercanidipine challenge trial. *Blood Press Suppl* 2003; 1: 14-21.
- Barrios V., Navarro A., Esteras A. et al.; Investigators of ELYPSE Study (Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad). Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE Study. Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad. *Blood Press* 2002; 11(2): 95-100.
- Viviani G.L. Lercanidipine in type II diabetic patients with mild to moderate arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 40: 133-9.
- Marx A., Lichtenthal A., Milbredt C. et al. Effect of antihypertensive therapy with a new third generation calcium antagonist lercanidipine on patients with concomitant diseases. *J Hypertens* 2004; 22 Suppl 2: S236.
- Barrios V., Calderon A., Navarro A. et al. Lercanidipine is an effective and well tolerated drug in essential hypertension, independently of the cardiovascular risk. The Laura study. *J Hypertens* 2004; 22 Suppl 2: S235.
- Acanfora D., Trojano L., Gheorghide M. et al. A randomized, double-blind comparison of 10 and 20 mg lercanidipine in patients with stable effort angina: effects on myocardial ischemia and heart rate variability. *Am J Ther* 2002; 9 (5): 444-53.
- Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. et al. Calcium antagonist treatment by lercanidipine prevents hyperpolarisation in essential hypertension. *Hypertension* 2003; 41 (4): 950-5.
- Weir M.R. Incidence of pedal edema formation with dihydropyridine calcium channel blockers: issues and practical significance. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003; 5: 330-5.
- Bellosta S., Bernini F. Lipophilic calcium antagonists in antiatherosclerotic therapy. *Curr Atheroscler Rep* 2000; 2: 76-81.
- Leonetti G. The safety profile of antihypertensive drugs as the key factor for the achievement of blood pressure control: current experience with lercanidipine. *High Blood Press* 1999; 8: 92-101.
- Zanchetti A. Calcium channel blockers in hypertension. Chapt. 22. In: Black H.R., Elliott W.J., eds. *Hypertension: a Companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia; Saunders: 2012: 204-18.
- Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. et al. Differential effects of lercanidipine and nifedipine GITS on plasma norepinephrine in chronic treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16 (7): 596-9.
- Notarbartolo A., Rengo F., Scafidi V. et al. Long-term effects of lercanidipine on the lipoprotein and apolipoprotein profile of patients with mild to moderate essential hypertension. *Curr Ther Res* - 1999; 60 (4): 228-36.
- Viviani G.L. Lercanidipine in type II diabetic patients with mild to moderate arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 40: 133-9.
- Sabbatini M., Leonardi A., Testa R. et al. Effect of calcium antagonists on glomerular arterioles in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2000; 35: 775-9.
- Dalla Vestra M., Pozza G., Mosca A. et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (Diabetes, Iperntensione, Albuminuria, Lercanidipina). *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17: 259-66.
- Burnier M. Renal protection with calcium antagonists: the role of lercanidipine. *Curr Med Res Opin* 2013; 29(12): 1727-35.
- Luque M., Ruilope L.M., Tamargo J. et al. Drug surveillance study in patients with mild to moderate hypertension treated with lercanidipine: the ZANYTEN study. *Am J Hypertens* 2004; 20: Suppl 4: S163.
- Aronow W.S., Fleg J.L., Pepine C.J. et al.; ACCF Task Force. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2011; 123(21): 2434-506.
- Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. et al. Calcium antagonist treatment by lercanidipine prevents hyperpolarization in essential hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 950-5.
- Hollenberg N.K. Observations on the safety of lercanidipine: adverse event data from placebo-controlled trials. *Am J Hypertens* 2002; 15: 58A-59A.
- Robles N.R., Pastor L., Manjon M. et al. Lercanidipine in diabetic patients with renal failure // *Nefrologia*. 2004. V. 24. P. 338-343.
- Robles N.R., Romero B., Garcia de Vinuesa E. et al. Treatment of proteinuria with lercanidipine associated with renin-angiotensin axis-blocking drugs. *Ren Fail* 2010; 32(2): 192-7.
- Mallion J.M., Allaert F.A., Scart-Gres C. et al. Variations in the frequency of lower limb oedema in patients receiving lercanidipine in adjunction to their antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2004; 22 Suppl 2: S269.
- Cicero A.F.G., Gerocarni B., Rosticci M., Borghi C. Blood pressure and metabolic effect of a combination of lercanidipine with different antihypertensive drugs in clinical practice. *Clin Exp Hypertens* 2012; 34(2): 113-7.
- Guillen V.F.G., Abellan J., Listerri J.L. et al. Efficacy and safety of lercanidipine in combination with enalapril in HBP. Preliminary results of ZANYCONTROL study group. *Am J Hypertens* 2003; 16: 115A.
- Borghi C. Lercanidipine in hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2005; 1(3): 173-82.

Поступила: 12.10.2015

Принята в печать: 19.10.2015