

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

АНТАГОНИСТ КАЛЬЦИЯ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ ЛЕРКАНИДИПИН: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

О.Д. Остроумова^{1,2*}, М.Л. Максимов², И.И. Копченев¹

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова.
127473, Москва, Делегатская ул., 20/1

² Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова.
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Антагонист кальция третьего поколения лерканидипин: новые возможности в лечении артериальной гипертензии

О.Д. Остроумова^{1,2*}, М.Л. Максимов², И.И. Копченев¹

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова. 127473, Москва, Делегатская ул., 20/1

² Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Приведены классификация, механизмы действия и клинические эффекты применения антагонистов кальция. Рассмотрены преимущества дигидропиридиновых антагонистов кальция третьего поколения. Подробно представлены клиническая фармакология и результаты исследований по эффективности, безопасности и органопротекции представителя дигидропиридиновых антагонистов кальция третьего поколения лерканидипина

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, антагонисты кальция, лерканидипин

РФК 2013;9(1):79-85

Lercanidipine, calcium channel blocker of the third generation: new possibilities in the treatment of arterial hypertension

O.D. Ostroumova^{1,2*}, M.L. Maksimov², I.I. Kopchenov¹

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

² I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul 8-2, Moscow, 119991, Russia

Classification, modes of action and clinical effects of calcium channel blockers are presented. Advantages of the third generation of dihydropyridine calcium channel blockers are considered. Clinical pharmacology, studies on the efficacy, safety and prevention of hypertensive complications with lercanidipine are detailed.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive therapy, calcium antagonists, lercanidipine.

Rational Pharmacother. Card. 2013;9(1):79-85

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ostroumova.olga@mail.ru

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) в Российской Федерации является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Это обусловлено как широким распространением данного заболевания — около 40% взрослого населения РФ имеет повышенный уровень артериального давления (АД), так и тем, что АГ является важнейшим фактором риска инфаркта миокарда и инсульта, основных составляющих высокой смертности в нашей стране. По материалам исследования, проведенного в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации», распространенность АГ среди населения за последние 10 лет практически не изменилась, и составляет 39,5% [1].

Сведения об авторах:

Остроумова Ольга Дмитриевна — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Максимов Максим Леонидович — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Копченев Иван Иванович — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Осведомленность больных АГ о наличии у них заболевания выросла до 77,9% [1]. Принимают антигипертензивные препараты (АГП) 59,4% больных АГ, из них эффективно лечатся 21,5% пациентов [1].

В настоящее время для лечения АГ рекомендованы пять основных классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов 1 типа к ангиотензину II, антагонисты кальция (АК), бета-адреноблокаторы (БАБ) и диуретики [1]. В качестве дополнительных классов антигипертензивных препаратов для комбинированной терапии могут использоваться α -адреноблокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов и прямые ингибиторы ренина. На выбор препарата оказывают влияние многие факторы, наиболее важными из которых являются [1]:

- наличие у больного других факторов риска
- поражения органов-мишеней
- ассоциированные клинические состояния, поражения почек, метаболический синдром, сахарный диабет (СД)
- сопутствующие заболевания, при которых необходимы назначения или ограничения применения антигипертензивных препаратов различных классов

Таблица 1. Преимущественные показания к назначению различных групп антигипертензивных препаратов

ИАПФ	БРА	БАБ	АКд	АКнд	Диуретики тиазидные	Антагонисты альдостерона	Диуретики петлевые
ХСН	ХСН	ИБС	Пожилые	ИБС	Пожилые	ХСН	Конечная стадия ХПН
Дисфункция левого желудочка	Перенесенный ИМ	Перенесенный ИМ	ИСАГ	Атеросклероз сонных артерий	ИСАГ	Перенесенный ИМ	ХСН
ИБС	Диабетическая нефропатия	ХСН	ИБС	Суправентрикулярные тахикардии	ХСН		
Диабетическая нефропатия	Протеинурия или МАУ	Тахикардии	ГЛЖ				
Недиабетическая нефропатия	ГЛЖ	Глаукома	Атеросклероз сонных и коронарных артерий				
ГЛЖ	Мерцательная аритмия	Беременность	Беременность				
Атеросклероз сонных артерий	СД						
Протеинурия или МАУ	МС						
Мерцательная аритмия	Пожилые						
СД	Кашель при приеме ИАПФ						
МС							

АК_д — антагонисты кальция дигидропиридиновые; АК_{нд} — антагонисты кальция дигидропиридиновые; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; МАУ — микроальбуминурия; СД — сахарный диабет; МС — метаболический синдром; ИМ — инфаркт миокарда; ИСАГ — изолированная систолическая артериальная гипертензия; ХПН — хроническая почечная недостаточность

- предыдущие индивидуальные реакции больного на препараты различных классов
- вероятность взаимодействия с лекарствами, которые пациенту назначены по другим поводам
- социально-экономические факторы, включая стоимость лечения.

При выборе антигипертензивных препаратов необходимо в первую очередь оценить эффективность, вероятность развития побочных эффектов и преимущества лекарственного средства в определенной клинической ситуации (табл. 1). Стоимость препарата не должна быть основным решающим фактором.

Антигипертензивные препараты: антагонисты кальция

Результатами многоцентровых рандомизированных исследований доказано, что ни один из основных классов антигипертензивных препаратов не имеет существенного преимущества в снижении АД и эффективности снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них [1]. Уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне антигипертен-

зивной терапии больше зависит от величины, на которую снижается АД, чем от используемого класса антигипертензивного препарата, и невозможно точно предсказать, какой антигипертензивный препарат будет максимально эффективен у конкретного пациента. При назначении любого из основных классов антигипертензивных препаратов есть свои «за» и «против» (табл. 1 и 2), поэтому универсальное ранжирование антигипертензивных препаратов является ненужным и, скорее всего, опасным. В каждой конкретной клинической ситуации необходимо учитывать особенности действия различных классов антигипертензивных препаратов, обнаруженные при проведении рандомизированных исследований. Представители одного класса могут иметь особые свойства, которые делают их назначение более обоснованным. Назначение того или иного антигипертензивного препарата в качестве препарата первого выбора должно основываться на результатах больших клинических исследований, в которых доказана высокая эффективность и безопасность применения именно этого препарата у пациентов с подобной клинической ситуацией.

Таблица 2. Абсолютные и относительные противопоказания к назначению антигипертензивных препаратов

Группа	Абсолютные	Относительные
Диуретики тиазидные	Подагра	МС, НТГ, беременность
БАБ		Заболевания периферических артерий, МС, НТГ, спортсмены и физически активные пациенты, ХОБЛ
АК дигидропиридиновые	АВ-блокада 2–3 степени, БА	Тахикардии, ХСН
АК недигидропиридиновые	АВ-блокада 2–3 степени, ХСН	
Ингибиторы АПФ	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий, ангионевротический отек	
БРА	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий	
Антагонисты альдостерона	Гиперкалиемия	

АВ – атриовентрикулярный; БА – бронхиальная астма; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; МС – метаболический синдром; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Таблица 3. Группы антагонистов кальция

Группа (специфичность)	Первая генерация	Вторая генерация		Третья генерация
		новые лекарственные формы	активные вещества	
Дигидропиридины (артерии>сердце)	Нифедипин Никардипин Фелодипин ER	Нифедипин SR/CITS Манидипин Никардипин SR Нимодипин Низолдипин Нитрендипин	Бенидипин Исрадипин Нилвадипин	Амлодипин Лацидипин Лерканидипин
Бензодиазепин (артерии=сердце)	Дилтиазем	Дилтиазем SR		
Фенилалкиламины (артерии<сердце)	Верапамил	Верапамил SR Галлопамил		

Одним из основных классов антигипертензивных препаратов являются АК [1]. Эффективность АК в качестве антигипертензивных средств обусловлена замедлением тока ионов кальция через α_1 - и α_2 -адренергические пути и через кальциевые каналы периферических сосудов, уменьшением чувствительности артериальных сосудов к эндогенным влияниям норадреналина, вазопрессина, гистамина, серотонина, ацетилхолина, что приводит к снижению общего периферического сосудистого сопротивления и АД [2]. Их разделяют на 3 подгруппы в зависимости от химической структуры: 1) дигидропиридины (нифедипин, амлодипин, фелодипин и др.); 2) фенилалкиламины (верапамил) и 3) бензодипины (дилтиазем) [2]. Имеются значительные различия в способности АК влиять на миокард, сосудистую стенку и проводящую систему сердца. Дигидропиридины оказывают селективное действие на мускулатуру сосудов, приводя к расширению периферических артерий. При этом они не влияют

на проводящую систему сердца и практически не вызывают снижения сократительной функции миокарда. Для недигидропиридиновых АК (верапамил и дилтиазем) характерно отрицательное ино- и дромотропное действие. Все АК метаболически нейтральны и не оказывают отрицательного действия на углеводный, липидный и пуриновый обмен. Помимо антигипертензивного, они оказывают антиангинальное и органопротективное действие, тормозят агрегацию тромбоцитов, достоверно уменьшают риск развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе инсульта и являются препаратами первого выбора, в частности, у пациентов с изолированной систолической АГ, у больных АГ пожилого возраста [1,2].

Кроме указанного выше разделения АК по химической структуре, каждая из этих групп препаратов в соответствии с особенностями фармакокинетики представлена препаратами 3-х поколений – I, II и III (табл. 3) [2]. АК II поколения выделяются улучшенным фармако-

кинетическим профилем и более высокой вазоселективностью. Они отличаются от препаратов I поколения и более продолжительным периодом полувыведения (для АК I поколения $T_{1/2}$ составляет 4–6 ч, II поколения – 12–24 ч), а, следовательно, и продолжительностью действия, более плавным нарастанием концентрации препарата в плазме крови (отсутствие пикообразного изменения концентрации), более отсроченным началом действия и временем появления максимального эффекта. В практическом плане это обуславливает тот факт, что АК II поколения лишены многих побочных эффектов препаратов I поколения, прежде всего, связанных с рефлекторной активацией симпатoadреналовой системы – например, увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) при приеме нифедипина, а также имеют более удобный для пациента режим дозирования (1–2 раза в сутки). Однако наиболее отвечают современным требованиям, предъявляемым к антигипертензивным препаратам, конечно, АК III поколения, поэтому они имеют преимущества при лечении АГ.

Антагонисты кальция III поколения: лерканидипин

Первым представителем антагонистов кальция III поколения считают амлодипин, который отличается важными фармакологическими особенностями: а) более предсказуемая эффективность благодаря высокой биодоступности (60–80%) и незначительным различиям между максимальной и минимальной концентрациями препарата в крови на протяжении суток; б) высокая тканевая селективность, благодаря которой он практически не оказывает влияния на сократимость миокарда, функцию синусового узла и атрио-вентрикулярную проводимость; в) сверхдлительное действие препарата – на протяжении более 24 ч [2].

Позже в клиническую практику вошли два других АК III поколения, которые также оказывают сверхдлительное антигипертензивное действие – лацидипин и лерканидипин. «Сверхдлительный» (более 24 ч) антигипертензивный эффект характерен для всех трех перечисленных АК, однако фармакокинетические механизмы этого действия различны [2]. Для амлодипина характерен длительный период полувыведения (30–50 ч), благодаря которому и обеспечивается «сверхдлительное» время его антигипертензивного эффекта, то есть продолжительность действия амлодипина обеспечивается его концентрацией в плазме крови. Фармакокинетика лерканидипина принципиально отличается. Лерканидипин быстро диффундирует из просвета сосуда внутрь мембраны гладкомышечной клетки сосудистой стенки, где прочно и надолго связывается и блокирует кальциевые каналы. Эту особенность взаимодействия называют «мембранной кинетикой» [3,4]. Важным химическим и физическим свойством лерка-

нидипина является высокий показатель коэффициента распределения. Вследствие своей высокой липофильности (в 10 раз больше по сравнению с амлодипином) лерканидипин проникает в липидный бислой клеточной мембраны, поэтому время его действия зависит от его концентрации в клеточной мембране, а не в плазме крови [2–4]. Кроме того, в отличие от ряда других антагонистов кальция лерканидипин оказывает очень незначительное отрицательное инотропное действие [3].

Лерканидипин полностью всасывается после приема внутрь. C_{max} в плазме крови достигается приблизительно через 1,5–3 ч; степень связывания с белками сыворотки крови превышает 98%. Вследствие интенсивного метаболизма при первичном прохождении через печень абсолютная биодоступность лерканидипина, принятого после еды, составляет около 10%, при этом она снижается до 1/3 этого значения, если препарат применяют у здоровых добровольцев натощак. $T_{1/2}$ составляет 8–10 ч, а терапевтическое действие продолжается на протяжении 24 ч и более (вследствие высокой степени связывания с липидной мембраной). При повторном применении кумуляция не отмечена. Биодоступность лерканидипина после перорального применения значительно повышается после приема пищи (в 4 раза), поэтому препарат принимают натощак. При пероральном применении лерканидипина его концентрация в плазме крови непрямо пропорциональна принятой дозе (нелинейная кинетика). После приема 10, 20 и 40 мг C_{max} в плазме крови имели соотношение 1:3:8, а AUC, соответственно, 1:4:18, что указывает на постепенное насыщение метаболизма при первом прохождении. Таким образом, биодоступность лерканидипина увеличивается с повышением дозы. Фармакокинетика лерканидипина у лиц пожилого возраста и у пациентов с дисфункцией почек или печени легкой и средней тяжести мало отличается от таковой в общей популяции. При тяжелой дисфункции почек или у пациентов, находящихся на гемодиализе, концентрация препарата в плазме крови повышается (около 70%). При средней или тяжелой дисфункции печени системная биодоступность лерканидипина, вероятно, повышается, поскольку он метаболизируется главным образом в печени [5–7].

Вазодилатирующий эффект лерканидипина выявлен в отношении коронарных, мозговых, почечных артерий [5,7]. На фоне приема лерканидипина у больных АГ отмечено улучшение диастолической функции левого желудочка [5,7]. Лерканидипин как минимум метаболически нейтрален и в отношении липидного, и в отношении углеводного обмена. При этом имеются данные, что у пациентов с сахарным диабетом на фоне применения лерканидипина имеет место небольшое по абсолютным значениям, но достоверное снижение тощаковой глюкозы и гликозилированного гемоглобина [5,7].

Антигипертензивная эффективность лерканидипина

Лерканидипин имеет высокую антигипертензивную эффективность. Так, лерканидипин у больных с мягкой и умеренной АГ в течение 3 нед при суточной дозе 5 мг достоверно снижал систолическое артериальное давление (САД) на 10 мм рт. ст. при дозе 10 мг — на 15 мм рт.ст., диастолическое (ДАД) — соответственно, на 8 и 10 мм рт.ст. Снижение среднего ночного САД и ДАД было достоверным при дозе 10 мг (на 6 и 5 мм рт.ст., соответственно) [8]. Имеется также опыт применения лерканидипина при тяжелой АГ с ДАД выше 109 мм рт.ст. У этой категории больных препарат назначался в виде монотерапии в дозе 40 мг в сутки в течение 2 мес. Лерканидипин статистически значимо снижал САД и ДАД уже на 4-й нед лечения. Следует отметить, что эти больные с тяжелой АГ до назначения лерканидипина уже принимали БАБ, ингибиторы АПФ или диуретики, однако без достаточного эффекта. Следовательно, лерканидипин имеет высокую эффективность и может применяться при тяжелой резистентной АГ в дозе 30–40 мг в сутки в виде монотерапии и в дозе 10 мг в комбинации с ингибиторами АПФ или БАБ [9].

Лерканидипин при однократном приеме обеспечивает значимое снижение АД на протяжении до 30 ч (в дозах 10 и 20 мг/сут средние значения коэффициента Т/Р для ДАД составляют 82%) [10, 11]. Поэтому он считается препаратом выбора для больных, у которых имеется избыточный подъем АД в ранние утренние часы, а также в случае смещения и/или пропуска пациентом (в силу разных причин — забывчивость, объективные обстоятельства и т.п.) времени приема очередной дозы препарата [10].

Проведены сравнительные исследования лерканидипина с другими АК, которые позволяют говорить о наличии у лерканидипина некоторых особенностей, которые обеспечивают ему преимущества при использовании в клинической практике. В исследовании LEAD (The Lercandipine in Adults Study) у 250 больных с АГ 1–2 степени сравнивали влияние лерканидипина, нифедипина, фелодипина на уровень АД и частоту сокращений сердца (ЧСС) [12]. Лерканидипин вызывал достоверное и значимое снижение АД, при этом ЧСС достоверно не изменялась, даже при использовании лерканидипина в дозе 40 мг в сутки. Прием лерканидипина в течение 48 нед не влиял на уровень норадреналина в плазме у больных АГ. В исследовании ELLE (the Elderly and Lercandipine study) определяли влияние лерканидипина (5 мг), нифедипина (30 мг) и лацидипина (2 мг) на АД и ЧСС у пожилых больных АГ в течение 24 нед лечения [13]. У больных наблюдалось сопоставимое снижение ДАД — соответственно, в среднем на 18,3 и 17,7 мм рт. ст. и несколько меньше у больных, принимавших лацидипин — в среднем на 16,6 мм рт.ст. [13].

Согласно современным рекомендациям по лечению АГ [1] АК дигидропиридинового ряда показаны для лечения изолированной систолической гипертензии (ИСГ). При этом не следует забывать о наличии нижней границы безопасного снижения ДАД для таких больных — 60–70 мм рт. ст. [1]. Поэтому антигипертензивный препарат для лечения ИСГ должен эффективно снижать САД, но при этом минимально влиять на ДАД. Результаты двойного слепого исследования M. Bargballo и соавт. [14] свидетельствуют о том, что лерканидипин отвечает всем этим требованиям. На фоне применения лерканидипина в дозе 10–20 мг/сут у пожилых больных с ИСГ авторы отметили достоверное и выраженное снижение САД (в среднем по группе на 32 мм рт. ст.), тогда как ДАД снизилось лишь на 6,0 мм рт. ст. [14].

Одним из важных показателей результативности антигипертензивной терапии является изменение степени гипертрофии миокарда левого желудочка [1]. Терапия лерканидипином в суточной дозе 10–20 мг в течение года вызывала уменьшение гипертрофии миокарда [15]. В исследовании R. Fogari [16] обнаружено, что при приеме лерканидипина в течение года наблюдался более выраженный регресс гипертрофии левого желудочка, чем при приеме лозартана, что обусловлено выраженным антигипертензивным эффектом лерканидипина. Лерканидипин обладает также антиангинальным эффектом. У больных со стабильной стенокардией назначение лерканидипина в дозе 10–20 мг в течение 2 нед вызывало положительные клинические изменения: уменьшались количество приступов стенокардии и доза приема нитроглицерина, увеличивалась толерантность к физической нагрузке, по данным холтеровского мониторирования уменьшились проявления ишемии миокарда, не изменялась ЧСС [17].

Лерканидипин в дозе 10 мг в течение 4 нед у больных АГ улучшает микроциркуляцию в сетчатке глаза, в vasa vasorum [18].

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что лерканидипин превосходит нимодипин (наиболее часто назначаемый в неврологической практике АК) по способности положительно влиять на ремоделирование мелких интрацеребральных артерий (в динамике оценивали соотношение толщины стенки и просвета сосудов) [19].

Выявлена уникальная способность лерканидипина оказывать нейропротекторное действие, более выраженное, чем у нимодипина. Так, в эксперименте показано, что у животных со спонтанной гипертензией снижалась плотность нейронов в отдельных зонах коры головного мозга, введение лерканидипина предотвращало уменьшение плотности нейронов [19]. Кроме того, лерканидипин, как и нимодипин, вызывает дозозависимое улучшение мозгового кровообращения.

Максимальное улучшение параметров мозгового кровообращения (увеличение объемной скорости кровотока, уменьшение периферического сопротивления) регистрируется между 1–3 мин после введения нимодипина и между 10–15 мин — после введения лерканидипина [19].

Лерканидипин имеет и нефропротективное действие у пациентов с АГ. Этот эффект осуществляется за счет устранения вазоконстрикции почечных сосудов, повышения почечного кровотока, увеличения скорости клубочковой фильтрации и подавления пролиферации мезангиальных клеток [2]. В отличие от большинства АК лерканидипин расширяет не только приводящие, но и отводящие артериолы и тем самым предупреждает повреждение клубочков и собирательных трубочек при спонтанной АГ [2].

В исследовании DIAL (Diabete, Ipertensione, Albuminuria, Lercanidipina) [20] изучали влияние лерканидипина по сравнению с рамиприлом на уровень экскреции альбумина у пациентов с СД и АГ. В результате были сделаны следующие выводы:

- лечение лерканидипином не ухудшает протеинурию у пациентов с микроальбуминурией и СД 2 типа с АГ
- лерканидипин и рамиприл вызывают значительное снижение САД, ДАД и альбуминурии
- пациенты хорошо переносят лечение как лерканидипином, так и рамиприлом;

Необходимо отметить, что способность снижать альбуминурию наравне с иАПФ в настоящее время не доказана для других дигидропиридиновых АК.

В исследовании ZAFRA (Zanidip en Función Renal Alterada) [21], в котором лерканидипин назначался 175 пациентам с хроническим заболеванием почек (клиренс креатинина <70 мл/мин), у которых не было достигнуто целевое АД (130/85 мм рт.ст.), несмотря на прием иАПФ или сартана, добавление к терапии лерканидипина обеспечило существенное снижение АД у 89,2% пациентов, а в 58,1% случаев удалось достичь его целевого значения. При этом отмечено достоверное увеличение клиренса креатинина с $41,8 \pm 16,0$ до $45,8 \pm 18,0$ мл/мин ($p=0,019$). Обращает на себя внимание тот факт, что частота побочных эффектов была крайне низкой (1,5%), а отеки не обнаружены ни у одного из пациентов.

Безопасность и переносимость лерканидипина оценивали почти у 1800 больных в 20 различных плацебо-контролируемых исследованиях. Большинство побочных эффектов лерканидипина были незначительными или умеренными по выраженности и существенно не зависели от дозы препарата. Побочные эффекты лерканидипина наблюдались в среднем в 12% (против 7% при приеме плацебо). Основные побочные эффекты лерканидипина связаны с вазодилатацией и включают головную боль (2,7%; колебания от 0 до 4%) и отеки лодыжек (1,1%; от 0 до 2%) [23]. При длительном применении у больных АГ лерканидипин лучше переносится, чем бета-адреноблокатор атенолол, антагонист кальция нифедипин и ингибитор АПФ каптоприл [24, 25]. В цитируемом выше исследовании ELLE отмечено, что количество побочных реакций, в том числе — отежности нижних конечностей, было меньшим у пациентов, принимавших лерканидипин (2,8%), чем при приеме других дигидропиридиновых АК (лацидипин — 7,5%, нифедипин — 10,1%) [13]. С. Borghi и соавт. [38] сообщили о значительном уменьшении частоты и выраженности побочных эффектов у больных АГ, получавших другие дигидропиридиновые АК, при замене их на лерканидипин. Так, частота отеков лодыжек уменьшилась с 95% до 51%, головной боли — с 38% до 18%, приливов крови — с 35% до 17% и кожной сыпи — с 38% до 18% ($p<0,001$ во всех случаях).

При лечении лерканидипином не отмечена ортостатическая гипотония [12].

Заключение

Таким образом, представитель третьего поколения дигидропиридиновых антагонистов кальция лерканидипин, оригинальный препарат которого (Занидип®-Рекордати) выходит на российский рынок, обладает высокой антигипертензивной эффективностью. В представленных выше исследованиях, проведенных с этим препаратом, продемонстрирована его высокая антигипертензивная эффективность у больных всех возрастных групп, органопротективные свойства и хорошая переносимость.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

1. National guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension (fourth revision). *Sistemnye Gipertenzii* 2010; (3): 5–26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии* 2010; (3): 5–26).
2. Kukes V.G., Ostroumova O.D., Starodubtsev A.K. Calcium antagonists: modern aspects of cardiology. *Consilium medicum* 2006; 8 (11): 113–117. Russian (Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Стародубцев А.К. Антагонисты кальция: современные аспекты применения в кардиологии. *Consilium medicum* 2006; 8 (11): 113–117).
3. Preobrazhenskiy D.V., Sidorenko B.A., Dedova I.S., Shaipova A.M., Tarykina E.V. Lercanidipine – a new calcium antagonist of the third generation: clinical pharmacology and experience of use in the treatment of hypertension. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2006; 14(20): 1411–1417. Russian (Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Дедова И.С., Шаипова А.М., Тарыкина Е.В. Лерканидипин – новый антагонист кальция третьего поколения: клиническая фармакология и опыт применения при лечении артериальной гипертензии. *Русский Медицинский Журнал* 2006; 14(20): 1411–1417).
4. Herbette L.G., Vecchiarelli M., Leonardi A. Lercanidipine: Short plasma half-life, long duration of action. *J Cardiovascul Pharmacol* 1997; 29 (suppl 1): S19–S24.
5. McClellan K.J., Jarvis B. Lercanidipine. A review of its use in hypertension. *Drugs* 2000; 60 (5): 1123–1140.
6. Barchielli M., Dolfini E., Farina P. et al. Clinical pharmacokinetics of lercanidipine. *J Cardiovascul Pharmacol* 1997; 29 (suppl 2): S1–S15.
7. Testa R., Leonardi A., Tajana A. et al. Lercanidipine (Rec 15/2375): a novel 1,4-dihydropyridine calcium antagonist for hypertension. *Cardiovascular Drug Reviews* 1997; 15(3): 187–219.
8. Omboni S., Zanchetti A., for the Multicenter Study Investigators. Antihypertensive efficacy of lercanidipine at 2.5, 5 and 10 mg in mild to moderate essential hypertensives assessed by clinic and ambulatory blood pressure measurements. *J Hypertens* 1998; 16: 1831–1838.
9. Repine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM et al. A calcium antagonists vs a non-calcium antagonists hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. *JAMA* 2003; 290: 2805–2816.
10. Ambrosioni E., Circo A. Activity of lercanidipine administered in single and repeated doses once daily as monitored over 24 hours in patients with mild to moderate essential hypertension. – *J. Cardiovascul. Pharmacol* 1997; 29(suppl 2):S16–S20.
11. Circo A. Active dose findings for lercanidipine in double-blind, placebo-controlled design in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Cardiovascul Pharmacol* 1997; 29 (suppl 2): S21–S25.
12. Romito R, Pansini MI, Perticone F et al. Comparative effect of lercanidipine, felodipine and nifedipine GTIS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension. The Lercanidipine in Adults (LEAD) Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003; 5(4):249–53.
13. 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. *Archives of gerontology and Geriatrics* 2003; 37: 203–212.
14. Barballo M., Sangiorgi G. B. Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension. *Aging Clin Exp Res* 2000; 12 (5):375–379.
15. Bang LM, Chapman TM, Goa KL Lercanidipine – a review of its efficacy management of hypertension. *Drugs* 2003; 22: 2449–2472.
16. Fogari R., Mugellini A., Corradi L. et al. Efficacy of lercanidipine vs losartan on left ventricular hypertrophy in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2000; 18 (Suppl 2): S65.
17. Specchia G. Saccaggi SP, Chezzi C. et al. Cardiovascular safety of lercanidipine in patients with angina pectoris: a review of six randomized clinical trials. *Current Therapeutic Research Clin Exp* 2001; 62:3–15.
18. Cesarone M. Pressure and microcirculatory effects of treatment with lercanidipine in hypertensive patients and vascular patients with hypertension. *Angiol* 2000; 8 (Suppl 2):S53–S63.
19. Sabbatini M., Tomassoni D., Amenta F Influence of treatment with Ca2+-antagonists on cerebral vasculature of spontaneously hypertensive rats. *Mechanisms of Ageing and Development* 2001; 122: 795–809.
20. Vestra MD, 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 (Diabete, l'ipertensione, Albuminuria, Lercanidipina). *Diab Nutr Metab* 2004; 17: 259–266.
21. Robles NR, Ocon J, Gomez CF et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Ren Fail* 2005; 27 (1):73–80.
22. McClellan K.J., Jarvis B. Lercanidipine. A review of its use in hypertension. *Drugs* 2000; 60 (5): 1123–1140.
23. Policicchio D., Magliocca R., Malliani A. Efficacy and tolerability of lercanidipine in comparison and in combination with atenolol in patients with mild to moderate essential hypertension: a comparative study with slow-release nifedipine. *J Cardiovascul Pharmacol* 1997; 29 (suppl 2): S31–S35.
24. Sangiorgi G. B. Putignano E., Calcara L., Barbagallo M. Efficacy and tolerability of lercanidipine vs. captopril in patients with mild to moderate hypertension in a double-blind controlled study. *J Cardiovascul Pharmacol* 1997; 29 (suppl 2): S36–S39.
25. Borghi C., Prandin M.G., Dormi A. et al. The use of lercanidipine can improve the individual tolerability in dihydropyridine calcium blockers in hypertensive patients. *J Hypertens* 2000; 18 (suppl 2): S155–S156.
26. Leonetti G., Magnani B, Pessina AC et al. Lercanidipine: a long acting calcium antagonist. Results of trials in elderly hypertensive patients. *J Molecular and Cellular Cardiol* 1998; 30: 254.

Поступила: 31.01.2013

Принята в печать: 01.02.2013