

Лерканидипин: изменение роли антагонистов кальция в лечении артериальной гипертензии

А.В. Мелехов

За последние десятилетия произошла существенная эволюция представителей одного из самых востребованных классов гипотензивных препаратов – антагонистов кальция. Эффективность их применения существенно повысилась с внедрением III поколения препаратов дигидропиридинового ряда. Один из представителей этой группы, лерканидипин, имеет ряд существенных отличий, как в механизме действия, так и в клинических результатах. Обзор исследований, посвященных этому препарату, демонстрирует его особую роль в лечении больных артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антагонисты кальция, лерканидипин.

Артериальная гипертензия (АГ) – широко распространенное заболевание с высоким уровнем инвалидизации и смертности за счет поражения органов-мишеней, что ведет к значительному росту затрат на здравоохранение [1]. В арсенале практического врача имеется большое количество препаратов с антигипертензивным действием, причем провозглашается “равноправие” – одинаковая эффективность – пяти основных групп этих лекарств [2]. Тем не менее исследования в области разработки и внедрения новых препаратов продолжаются, что расширяет наши возможности для более тщательного подбора соответствующей терапии у пациентов с АГ.

Один из основных классов антигипертензивных препаратов – антагонисты кальция (АК), показавшие не только высокую эффективность в отношении снижения артериального давления (АД), но и способность замедлять поражение органов-мишеней и улучшать прогноз больных АГ (ALLHAT, VALUE, ASCOT). Антагонисты кальция принято разделять на производные фенилалкиламина (верапамил), производные бензодиазепина (дилтиазем) и производные 1,4-дигидропиридина. Опыт их клинического применения насчитывает более 50 лет. За это время внутри класса, преимущественно в подгруппе дигидропиридиновых АК, произошла существенная эволюция молекул: от короткодействующих препаратов I поколения (нифедипин) до форм с его замедленным высвобождением (II поколение), а вершиной этой эволюции стало III поколение препаратов (амлодипин, лацидипин, лерканидипин), в настоящее время наиболее широко используемых для лечения пациентов с АГ. Основными свойствами этой группы препаратов являются выраженная липофильность, объясняющая, в частности, их длительное антигипертензивное действие, и

высокая тканевая селективность (более выраженное влияние на гладкую мускулатуру сосудов, а не других органов), позволившая избавиться от многих негативных эффектов их предшественников, в том числе от влияния на сократимость, возбудимость и проводимость миокарда. Наиболее ярко эти признаки выражены у относительно недавно появившегося в отечественной практике лерканидипина [3].

Преимущественными показаниями к назначению дигидропиридиновых 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, беременность, принадлежность к негроидной расе [1, 2].

В английских рекомендациях по ведению больных АГ у лиц старше 55 лет АК названы препаратами первой линии [4].

Подозрения по поводу повышения риска коронарных событий на фоне применения АК были сняты теми же авторами, которые их посеяли [2]. При этом данные некоторых метаанализов говорят о несколько большей эффективности АК в сравнении с препаратами других групп в отношении профилактики инсульта [5]. Однако остается неясным, связано ли это со специфическим протективным воздействием АК на мозговую циркуляцию или с достижением большего контроля над АГ на фоне их приема как таковым.

Существует мнение, что АК в меньшей степени, чем другие классы антигипертензивных препаратов (диуретики, β -блокаторы (ББ) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)), снижают вероятность развития сердечной недостаточности у больных АГ. По результатам крупнейшего метаанализа, посвященного, в частности, этому вопросу, снижение риска хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с АГ, получавших лечение АК или другими классами лекарств, составило 19 и 24% соответственно. Это привело к 20% разнице в относительном

Александр Всеволодович Мелехов – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва.

риске в пользу последних, хотя при сравнении с плацебо АК показали очень неплохой результат – также 20% снижение относительного риска [6]. Возможно, указанные результаты стали следствием особенностей дизайна исследований, вошедших в метаанализ, таких, например, как отмена препаратов других классов у больных, рандомизированных к приему АК [7]. В исследованиях, где АК использовали вместе с диуретиками, ББ или ИАПФ (FEVER, CAMELOT, ACTION, ASCOT-BPLA), вероятность развития ХСН не увеличивалась относительно таковой в группах сравнения [2]. И хотя ХСН и тахикардии считаются относительными противопоказаниями к применению дигидропиридиновых АК, отечественные рекомендации по диагностике и лечению ХСН допускают их применение у таких больных для контроля над сохраняющейся, несмотря на применение основных препаратов, АГ [8]. У пациентов с нарушением систолической функции левого желудочка и ХСН американские эксперты ограничивают только применение АК дигидропиридинового ряда I поколения, в то время как диастолическая дисфункция рассматривается скорее как показание к применению АК [9].

При этом имеется ряд преимуществ использования АК при АГ, прежде всего их способность замедлять развитие поражения органов-мишеней. Доказано их более выраженное, чем у ББ, влияние на прогрессирование атеросклероза и гипертрофии миокарда левого желудочка [10, 11].

Антигипертензивный эффект лерканидипина реализуется за счет дилатации периферических артерий; снижение тонуса коронарных артерий и почечных артериол объясняет механизм его органопротективных свойств [12]. Степень вазоселективности у этого препарата наибольшая, а отрицательное инотропное действие – наименьшее в ряду таких препаратов, как лацидипин, амлодипин, фелодипин, нитрендипин (*in vitro*) [13]. При его использовании в терапевтических дозах не развивается значимой рефлекторной тахикардии или других признаков симпатической гиперактивации.

Доказательная база лерканидипина, накопленная к настоящему моменту, весьма обширна [14, 15]. Высокая эффективность лерканидипина в дозе 10–20 мг/сут у пациентов с мягкой и умеренной АГ была продемонстрирована в нескольких нерандомизированных исследованиях (ELYPSE, ZANYCONTROL, ZANYTEN), в которые было вовлечено более 20 000 пациентов [16–20]. 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.

В сравнительных двойных слепых перекрестных исследованиях лерканидипин показал не меньшую эффективность, чем у 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) и у других представителей АК дигидропиридинового ряда (амлодипин 10 мг/сут, фелодипин 10–20 мг/сут, нифедипин замедленного вы-

свобождения 40–80 мг/сут и в форме GITS (gastrointestinal therapeutic system) 30–60 мг/сут [21–32]. В этих работах также отмечена высокая частота достижения целевого уровня АД на фоне 4-недельного приема лерканидипина.

Отдельно изучались особенности использования лерканидипина у пожилых пациентов с мягкой и умеренной АГ. В двойном слепом исследовании, включавшем 144 больных в возрасте 60–85 лет, на фоне 4-недельного лечения лерканидипином в дозе 10 мг/сут наблюдалось более выраженное снижение АД (достоверно для ДАД), чем в группе плацебо [33]. Сходная динамика АД была отмечена и в более длительном (8 нед) открытом исследовании, включавшем 756 больных старше 65 лет, при применении более высоких доз лерканидипина (10–20 мг/сут), а в трех открытых исследованиях лерканидипина с участием пациентов старше 60 лет наблюдалось достоверное снижение САД, ДАД и пульсового АД [34–37]. Эффективность лерканидипина (5–10 или 10–20 мг/сут) у пожилых пациентов с АГ была по крайней мере не ниже, чем лацидипина (2–4 мг/сут), амлодипина (5–10 мг/сут) и нифедипина GITS (30–60 мг/сут), что выявлено в двух крупных контролируемых исследованиях [38, 39]. При изучении более узкой подгруппы пожилых больных с изолированной систолической АГ сходные данные были получены как в плацебоконтролируемом, так и в сравнительном с лацидипином исследованиях [40, 41].

В реальной практике редко встречаются больные, страдающие только АГ. Гораздо чаще мы наблюдаем пациентов с сопутствующими заболеваниями, в том числе развивающимися как следствие тех же факторов риска, что и у АГ. Это затрудняет практическое применение в отношении реальных больных данных, получаемых в клинических исследованиях с участием специально отобранного контингента. С лерканидипином было проведено несколько крупномасштабных нерандомизированных исследований среди пациентов с АГ с учетом ассоциированных клинических состояний и имеющихся факторов риска. В исследовании ELYPSE 9059 больных с мягкой и умеренной АГ и широким спектром дополнительных факторов риска (ожирение, гиперхолестеринемия, курение, сахарный диабет) получали лечение лерканидипином в течение 3 мес, что приводило к эффективному снижению 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 менее 90 мм рт. ст. [16].

У пациентов с сахарным диабетом применение лерканидипина может иметь особые преимущества. Помимо нормализации АД было продемонстрировано отсутствие негативного влияния лерканидипина на гликемию (рандомизированное двойное слепое исследование, 40 пациентов [42]) и, кроме того, снижение уровня гликированного

гемоглобина при применении вместе с ИАПФ (открытое исследование, 34 больных [43]). Интересно, что лерканидипин в дозе 10 мг/сут уменьшал резистентность периферических тканей к инсулину в той же мере, что и телмисартан (80 мг/сут) [25].

В 2004 г. A. Marx et al. показали антигипертензивную эффективность лерканидипина в 6-недельном наблюдательном исследовании, которое включало 32345 больных с мягкой и умеренной АГ и сопутствующими заболеваниями, причем помимо пациентов с дислипидемией и сахарным диабетом участвовали больные с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью [44].

Немаловажным является то, что препарат эффективен у пациентов с АГ всех групп сердечно-сосудистого риска, причем наилучший эффект наблюдался у больных из группы наиболее высокого риска [45, 46]. Постмаркетинговые исследования лерканидипина продолжаются, хотя их принципиальные результаты лишь подтверждают уже известные факты: препарат высокоэффективен и обладает хорошей переносимостью [47, 48].

У пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений достижение контроля над АГ с помощью монотерапии в большинстве случаев невозможно, поэтому им рекомендовано проведение комбинированной терапии АГ, в том числе в качестве стартовой терапии. Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда рационально сочетать с ИАПФ, блокаторами рецепторов к ангиотензину II (БРА II), тиазидными диуретиками, ББ и некоторыми другими антигипертензивными препаратами [1, 2]. Лерканидипин предоставляет широкие возможности для создания комбинаций: в нескольких работах изучалось течение АГ при добавлении лерканидипина к неэффективным в виде монотерапии препаратам. Так, в открытом исследовании с 80 пациентами с АГ, резистентной к монотерапии ББ, ИАПФ или диуретиком, добавление 10 мг лерканидипина за 4 нед приводило к значимому снижению АД. У 90% пациентов к 12-й неделе АД нормализовалось [49].

Наибольшее количество исследований было посвящено сочетанию лерканидипина с препаратами, блокирующими активность ренин-ангиотензиновой системы, – ИАПФ и БРА II [18, 50]. В частности, у пациентов с АГ и сахарным диабетом была продемонстрирована большая эффективность такой комбинации, чем сочетания ББ и ИАПФ [43].

Прямое сравнение эффективности и профиля безопасности комбинаций лерканидипина с разными группами антигипертензивных лекарств (диуретиками, ИАПФ, БРА II и ББ), 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 (но не холестерина и липопротеидов низкой плотности) и гликемии [51].

В некоторых исследованиях, наоборот, изучали возможность добавления других антигипертензивных препаратов при недостаточно эффективной монотерапии лерканидипином, например, телмисартана, кандесартана или гидрохлоротиазида. При такой тактике также значительно повышалась частота достижения целевых уровней АД уже за 4–8 нед лечения [25, 26, 30].

Результаты этих исследований объясняют рациональность создания фиксированных комбинаций на основе лерканидипина, прежде всего включающих в качестве второго компонента ИАПФ или БРА II.

Нередко применение АК дигидропиридинового ряда в практике ограничивается побочными действиями, в первую очередь связанными с периферической вазодилатацией. С этой точки зрения лерканидипин выгодно выделяется на фоне других производных дигидропиридина. При анализе 20 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований было выявлено очень незначительное превышение частоты побочных эффектов у больных, получавших лерканидипин в дозах 10–20 мг/сут в течение 1–52 нед ($n = 1317$), в сравнении с группой плацебо ($n = 227$) – 11,8 против 7,0%. Частота развития нежелательных явлений мало зависела от возраста больных. Спектр побочных действий 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 [52]. Схожий анализ 14 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, в которых лерканидипин назначали не только по поводу АГ, но и для лечения стабильной стенокардии ($n = 1850$), позволил сделать вывод, что на фоне его приема в основном наблюдались побочные эффекты легкой или средней степени выраженности [53]. Поэтому частота отмены препарата была такой же или даже ниже, чем в группе плацебо [16, 17, 54].

При прямом сравнении лерканидипина с другими дигидропиридиновыми АК был продемонстрирован схожий профиль безопасности с амлодипином, фелодипином и нифедипином GITS [15]. При этом лерканидипин реже, чем нифедипин GITS и амлодипин, вызывал отеки лодыжек [28, 31, 38]. Различия по этому показателю резко контрастируют: 2,4% на фоне приема лерканидипина и 6–29% при применении других дигидропиридиновых АК [55]. 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 [56].

Редко наблюдались отеки лодыжек и в исследовании J.M. Mallion et al. (8981 больной с АГ), в котором лерканидипин применяли вместе с антигипертензивными препаратами других групп, причем наименьшая частота этого побочного эффекта отмечалась в тех случаях, когда вторым компонентом комбинации были ИАПФ [57].

Медленное начало действия лерканидипина, предупреждающее развитие тахикардии, высокая антигипертензивная активность в сочетании с прекрасной переносимостью значительно усиливают его протективное воздействие на органы-мишени.

У пациентов с атеросклерозом, часто сопровождающим АГ, была продемонстрирована способность лерканидипина проникать в клеточные мембраны даже при высоком уровне холестерина [58]. Известно и о его антиоксидантных свойствах, а также о способности уменьшать окисление липопротеидов низкой плотности [59–64]. Крайне важным свойством лерканидипина является способность вызывать регрессию гипертрофии миокарда левого желудочка, причем не только у больных АГ, но и при сочетании АГ с сахарным диабетом [31, 65]. Действие лерканидипина на сосудистое русло не только приводит к снижению АД как таковому, но и воздействует на интегральные гемодинамические параметры, например, на центральное пульсовое давление, а также на скорость кровотока в микроциркуляторном русле [47, 66].

Последнее свойство имеет особое значение для понимания механизма нефропротективного действия лерканидипина, особенно важного у пациентов с АГ, при которой почки являются одними из основных органов-мишеней. Оно реализуется через непосредственное вазодилатирующее действие на приносящие и уносящие артериолы клубочка, что было выявлено еще в 2000 г. в работах, проведенных на лабораторных животных [67–69]. Эти особенности позволяют не только успешно применять лерканидипин для лечения АГ у больных с протеинурией и хронической почечной недостаточностью, но и воздействовать на основные показатели, определяющие почечную функцию [50]. Так, при применении в течение 9–12 мес лерканидипина в дозе 10–20 мг/сут у больных с АГ, сахарным диабетом и микроальбуминурией достоверно снижалось не только АД, но и суточная экскреция альбумина, что отражает замедление прогрессирования почечной дисфункции. Эти эффекты были сопоставимы с влиянием ИАПФ рамиприла, что было подтверждено двойным слепым методом [70].

Поскольку точка приложения у лерканидипина отличается от таковой у ИАПФ и БРА II, имеется возможность усилить путем его назначения антигипертензивную терапию у пациентов, уже получающих препараты этих групп. Так, у 175 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 [71]. Этот факт был подтвержден и в более поздней работе тех же авторов, специально посвященной изучению возможности снижения протеинурии на фоне применения лерканидипина. В это 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 месяцу наблюдения – на 37%, к 6-му – на 33% [72]. Интересно, что этот эффект был дозозависимым и более выраженным, чем влияние препарата собственно на АД, т.е. возможно, был достигнут не за счет влияния лерканидипина на гладкую мускулатуру периферических сосудов. В обзорной статье M. Burnier обозначено особое место лерканидипина среди других дигидропиридиновых производных в нефропротекции у пациентов с АГ [73].

Существуют данные, что применение лерканидипина позволяет добиться и определенных успехов в профилактике когнитивных нарушений. В продольном открытом сравнительном многоцентровом исследовании оценивали когнитивную функцию с помощью опросников (Mini-Mental State Examination и Trail Making Test) у 467 пациентов с АГ, получающих лечение лерканидипином в дозе 10 мг/сут в течение 6 мес. При недостижении целевого АД добавляли ИАПФ и доксазозин. Небольшой, но статистически высокодостоверный прирост суммы баллов по опросникам ($32,35 \pm 2,59$ до $33,25 \pm 2,36$ балла, $p < 0,0001$) свидетельствовал об определенном улучшении когнитивной функции. Отмечено, что динамика этого показателя была связана с тем, насколько адекватным был контроль над АГ, т.е., скорее всего, эффект лерканидипина в отношении когнитивной функции был реализован собственно через снижение АД [74].

В последних работах с лерканидипином были обнаружены его несколько неожиданные, но весьма перспективные свойства. Например, в исследовании на крысах выявлено дозозависимое противовоспалительное действие этого препарата (способность уменьшать выраженность индуцированного воспалительного отека и дегрануляцию тучных клеток), превосходящее по силе диклофенак [75].

В заключение отметим, что появление нового АК III поколения лерканидипина может расширить возможности практикующего врача в лечении пациентов с АГ, обеспечивая и эффективное снижение АД, и адекватную защиту органов-мишеней.

Список литературы

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной

- гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов) // Систем. гипертен. 2010. № 3. С. 5–26.
2. 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. V. 31. № 7. P. 1281–1357.
 3. 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 // Рус. мед. журн. Кардиология. 2006. № 20. С. 1411–1418.
 4. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults (Clinical guidelines, CG127 - Issued: August 2011) // NICE. <http://guidance.nice.org.uk/CG127>
 5. 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. V. 27. № 11. P. 2121–2158.
 6. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomized trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // Br. Med. J. 2009. V. 338. P. b1665.
 7. Zanchetti A. Calcium channel blockers in hypertension // Hypertension: a Companion to Braunwald's Heart Disease / Ed. by H.R. Black, W.J. Elliott. Chapt. 22. Philadelphia, 2012. P. 204–218.
 8. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечн. недостат. 2013. Т. 14. № 7(81). Спец. вып.
 9. 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. V. 123. № 21. P. 2434–2506.
 10. 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. V. 106. P. 2422–2427.
 11. 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. V. 54. P. 1084–1091.
 12. Sironi G., Montagna E., Greto L. et al. Haemodynamic effects of lercanidipine in anaesthetized open-chest dogs // Arzneimittelforschung. 1996. V. 46. P. 256–261.
 13. Guarneri L., Angelico P., Ibbi M. et al. Pharmacological in vitro studies of the new 1,4-dihydropyridine calcium antagonist lercanidipine // Arzneimittelforschung. 1996. V. 46. P. 15–24.
 14. Angelico P., Guarneri L., Leonardi A. et al. Vascular-selective effect of lercanidipine and other 1,4-dihydropyridines in isolated rabbit tissues // J. Pharm. Pharmacol. 1999. V. 51. P. 709–714.
 15. Borghi C. Lercanidipine in hypertension // Vasc. Health Risk Manag. 2005. V. 1. № 3. P. 173–182.
 16. 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. V. 11. № 2. P. 95–100.
 17. 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. V. 127. Suppl. 1. P. s13.
 18. Guillen V.F.G., Abellan J., Llisterri 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. V. 16. P. 115A.
 19. Robles N.R., Canelada J.A., Iglesias M. et al. Evaluation of lercanidipine in the general practice setting // An. Med. Interna. 2003. V. 20. № 6. P. 282–286.
 20. 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. V. 20. Suppl. 4. P. S163.
 21. Morisco C., Trimarco B. Efficacy and tolerability of lercanidipine in comparison to and in combination with atenolol in patients with mild to moderate hypertension in a double-blind controlled study // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1997. V. 29. P. S26–30.
 22. Sangiorgi G.B., Putignano E., Calcara L. et al. Efficacy and tolerability of lercanidipine vs captopril in patients with mild to moderate hypertension in a double controlled study // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1997. V. 29. Suppl. 2. P. s36–39.
 23. 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. V. 60. P. 228–236.
 24. James I.G.V., Jones A., Davies P. A randomised, double-blind, doublemasked comparison of the efficacy and tolerability of lercanidipine tablets and losartan tablets in patients with mild to moderate essential hypertension // J. Hum. Hypertens. 2002. V. 16. P. 605–610.
 25. Sarafidis P., Lasaridis A., Hatzistavri L. et al. The effect of telmisartan and lercanidipine on blood pressure and insulin resistance in hypertensive patients // Rev. Clin. Pharmacol. Pharmacokinet. Int. 2004. V. 18. P. 60–66.
 26. Aranda P., Aranda F.J., Bianchi J.L. et al. Therapeutic efficacy and tolerability of lercanidipine versus candesartan, alone or in combination, in mild-moderate essential hypertensives // J. Hypertens. 2000. V. 18. Suppl. 2. P. S152.
 27. De Giorgio L.A., Orlandini F., Malasoma P. et al. Double-blind, crossover study of lercanidipine versus amlodipine in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension // Curr. Ther. Res. 1999. V. 60. P. 511–520.
 28. Pedrinelli R., Dell'Omo G., Nuti M. et al. Heterogeneous effect of calcium antagonists on leg oedema: a comparison of amlodipine versus lercanidipine in hypertensive patients // J. Hypertens. 2003. V. 21. P. 1969–1973.
 29. Romito R., Pansini M.I., 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. (Greenwich). 2003. V. 5. P. 249–253.
 30. Policicchio 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. V. 29. P. S31–35.
 31. Fogari R., Malamani G.D., Zoppi A. et al. Comparative effect of lercanidipine and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on ankle volume and subcutaneous interstitial pressure in hypertensive patients: a double-blind, randomised, parallel-group study // Curr. Ther. Res. Clin. Exp. 2000. V. 61. P. 850–862.
 32. 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. V. 16. P. 596–599.
 33. 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. V. 29. P. S40–44.
 34. 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. Angiol. (Paris). 2004. V. 53. № 3. P. 123–130.
 35. Calvo C., Hermida R.C., Navarro A. Treatment of elderly hypertensive patients. preliminary results from the zanycal study [abstract] // Am. J. Hypertens. 2002. V. 15. P. 110A.

36. Martell N., Lopez-Eady M.D., Castro P. et al. Modifications of the pulse pressure in elderly hypertensives treated with lercanidipine // J. Hypertens. 2004. V. 22. Suppl. 2. P. S121.
37. Roma J., Sobrino J., Soler-Amigo J. et al. Treatment with lercanidipine during six months in hypertensive elderly patients (more than sixty years) // J. Hypertens. 2004. V. 20. Suppl. 4. P. S391.
38. 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. V. 15. P. 932–940.
39. Cherubini A., Fabris F., Ferrari E. et al. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine, and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: the ELderly and Lercanidipine (ELLE) study // Arch. Gerontol. Geriatr. 2003. V. 37. № 3. P. 203–212.
40. Barbagallo M., Barbagallo S.G. Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension // Aging (Milano). 2000. V. 12. P. 375–379.
41. Millar-Craig M., Shaffu B., Greenough A. et al. Lercanidipine vs lacidipine in isolated systolic hypertension // J. Hum. Hypertens. 2003. V. 17. P. 799–806.
42. Viviani G.L. Lercanidipine in type II diabetic patients with mild to moderate arterial hypertension // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2002. V. 40. P. 133–139.
43. Cleophas T.J., van Ouwerkerk B.M., van der Meulen J., Zwinderman A.H. Diabetics with hypertension not controlled with ACE inhibitors: alternate therapies // Angiology. 2001. V. 52. №7. P. 469–475.
44. 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. V. 22. Suppl. 2. P. S236.
45. Barrios V., Calderon A., Navarro A. et al. Lercanidipine effectiveness and tolerability profile is not influenced by overweight or body fat increase. The LERZAMIG study // J. Hypertens. 2004. V. 22. Suppl. 2. P. S258–259.
46. 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. V. 22. Suppl. 2. P. S235.
47. 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. V. 8. № 14. P. 2215–2223.
48. 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. V. 54. P. 409–413.
49. Rengo F., Romis L. Activity of lercanidipine in double-blind comparison with nitrendipine in combination treatment of patients with resistant essential hypertension // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1997. V. 29. P. S54–58.
50. Robles N.R., Pastor L., Manjon M. et al. Lercanidipine in diabetic patients with renal failure // Nefrologia. 2004. V. 24. P. 338–343.
51. 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. V. 34. № 2. P. 113–117.
52. 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. V. 8. P. 92–101.
53. Hollenberg N.K. Observations on the safety of lercanidipine: adverse event data from placebo-controlled trials // Am. J. Hypertens. 2002. V. 15. P. 58A–59A.
54. Barbagallo M., Barbagallo S.G. Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension // Aging (Milano). 2000. V. 12. P. 375–379.
55. Weir M.R. Incidence of pedal edema formation with dihydropyridine calcium channel blockers: issues and practical significance // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2003. V. 5. P. 330–335.
56. 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. V. 1. P. 14–21.
57. Mallion J.M., Allaert F.A., Scart-Gres C. et al. Variations in the frequency of lower limb oedema in patients receiving lercanidipine in conjunction to their antihypertensive treatment // J. Hypertens. 2004. V. 22. Suppl. 2. P. S269.
58. Herbette L.G., 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 Suppl. 1998. V. 2. P. 10–17.
59. Bellosta S., Bernini F. Lipophilic calcium antagonists in antiatherosclerotic therapy // Curr. Atheroscler. Rep. 2000. V. 2. P. 76–81.
60. Digiesi V., Fiorillo C., Cosmi L. et al. Reactive oxygen species and antioxidant status in essential arterial hypertension during therapy with dihydropyridine calcium channel antagonists // Clin. Ther. 2000. V. 151. P. 15–18.
61. Incandela L., Belcaro G., Cesarone M.R. et al. Oxygen-free radical decrease in hypertensive patients treated with lercanidipine // Int. Angiol. 2001. V. 20. P. 136–140.
62. Rachmani R., Levi Z., Zadok B.S. et al. Losartan and lercanidipine attenuate low-density lipoprotein oxidation in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus: a randomized, prospective crossover study // Clin. Pharmacol. Ther. 2002. V. 72. P. 302–307.
63. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. et al. Calcium antagonist treatment by lercanidipine prevents hyperpolarization in essential hypertension // Hypertension. 2003. V. 41. P. 950–955.
64. Versari D., Virdis A., Ghiadoni L. et al. Lercanidipine restores nitric oxide availability in the forearm of essential hypertensive patients // Am. J. Hypertens. 2004. V. 15. Pt. 2. P. 42A.
65. 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. V. 20. P. S190.
66. Cesarone M.R., Incandela L., Ledda A. et al. Pressure and microcirculatory effects of treatment with lercanidipine in hypertensive patients and in vascular patients with hypertension // Angiology. 2000. V. 51. P. S53–63.
67. Sabbatini M., Leonardi A., Testa R. et al. Effect of calcium antagonists on glomerular arterioles in spontaneously hypertensive rats // Hypertension. 2000. V. 35. P. 775–779.
68. Sabbatini M., Vitaioli L., Baldoni E. et al. Nephroprotective effect of treatment with calcium channel blockers in spontaneously hypertensive rats // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000. V. 294. P. 948–954.
69. Sabbatini M., Leonardi A., Testa R. et al. Effects of dihydropyridine type Ca antagonists on the renal arterial tree in spontaneously hypertensive rats // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2002. V. 39. P. 39–48.
70. 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 (Diabete, Iperensione, Albuminuria, Lercanidipina) // Diabetes Nutr. Metab. 2004. V. 17. P. 259–266.
71. Robles N.R., Ocon J., Gomez C.F. et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study // Ren. Fail. 2005. V. 27. № 1. P. 73–80.
72. 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. V. 32. № 2. P. 192–197.
73. Burnier M. Renal protection with calcium antagonists: the role of lercanidipine // Curr. Med. Res. Opin. V. 29. № 12. P. 1727–1735.
74. Tisare-Sánchez J., Roma J., Camacho-Azcargorta I. et al. Assessment of cognitive function in patients with essential hypertension treated with lercanidipine // Vasc. Health Risk Manag. 2006. V. 2. № 4. P. 491–498.
75. Vasigar P., Batmanabane M. Anti-inflammatory activity of calcium-channel blocker lercanidipine hydrochloride // J. Pharmacol. Pharmacother. 2013. V. 4. № 4. P. 238–242. ●

Статья является независимым авторским мнением и не спонсируется компанией “Берлин-Хеми/А. Менарини”