

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕРКАНИДИПИНОМ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Е.Л. Трисветова*

Белорусский государственный медицинский университет
Республика Беларусь, Минск, 220116, пр. Дзержинского, 83

Сочетание сердечно-сосудистых заболеваний взаимоотягощает их течение и обуславливает необходимость использования лекарственных препаратов с безопасным профилем и хорошей переносимостью. Описаны фармакологические и фармакокинетические особенности лерканидипина – блокатора кальциевых каналов третьего поколения, отличающегося высокой липофильностью и тканевой селективностью. Приведены клинические исследования, доказывающие антигипертензивную эффективность и безопасность лерканидипина, успешно применяемого у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, антигипертензивное лечение, блокаторы кальциевых каналов, лерканидипин.
Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(3):339-345

Optimizing the treatment of patients with hypertension and coronary heart disease with lercanidipine

E.L. Trisvetova*

Belarusian State Medical University. Dzerzhinsky prosp. 83, Minsk, 220116 Republic of Belarus

Comorbidity of cardiovascular diseases reciprocally aggravates their course and induces the need to use safety and well-tolerated drugs. Pharmacological and pharmacokinetic properties of lercanidipine – the third-generation calcium channel blocker – are characterized by high lipophilicity and tissue selectivity. Clinical studies provide evidence of antihypertensive efficacy and safety of lercanidipine that is successfully used in patients with arterial hypertension and coronary heart disease.

Key words: cardiovascular disease, antihypertensive treatment, calcium channel blockers, lercanidipine.
Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(3):339-345

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): trisvet-47@mail.ru

Введение

Несмотря на успехи в изучении факторов риска развития осложнений, создании эффективных лекарственных средств и совершенствовании методов хирургического лечения, заболеваемость и смертность при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) остаются высокими. К наиболее распространенным ССЗ в мире относится артериальная гипертензия (АГ). По результатам статистического анализа у 40,6% населения нашей планеты регистрируется повышение артериального давления (АД) [1]. У взрослого населения США диагностируют АГ без других сердечно-сосудистых заболеваний в 28,5% случаев, в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями – в 51% [2]. Наиболее часто у лиц с АГ встречается ишемическая болезнь сердца (ИБС), о наличии которой не знают 70,6% пациентов, среди тех, кто знает – 61,4% не лечатся [3]. В России ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из самых частых причин обращения (28%) взрослого населения в медицинские учреждения [4].

Ежегодно около 30% случаев смерти в мире приходится на ССЗ, и по прогнозам этот показатель возрастет к 2030 г. до 48% [1]. Основной вклад в сердечно-сосудистую смертность вносит ИБС (46% у мужчин и 38% у женщин с ССЗ) [3]. В 2011 г. в России доля смерти от

ССЗ составила 56,5% в структуре смертности от всех причин, при этом около половины пришлось на смертность от ИБС [4]. Среди факторов риска развития ССЗ важную роль играет артериальная гипертензия (АГ), определяемая у 80% пациентов с ИБС [1].

Согласно исследованию MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) смертность от ИБС коррелирует с уровнем систолического и диастолического артериального давления (АД) [5]. Долгосрочное снижение диастолического АД на 4-5 мм рт.ст. под влиянием антигипертензивного лечения приводит к снижению риска развития ИБС на 20-25% [6]. Таким образом, своевременное применение эффективного антигипертензивного лечения у пациентов с АГ необходимо с целью первичной профилактики ИБС и улучшения прогноза и исходов при сочетании заболеваний.

Выбор антигипертензивного лечения

Согласно современным представлениям при выборе лечения АГ учитывают величину повышения АД и степень сердечно-сосудистого риска, определяемого наличием факторов риска, поражением органов-мишеней, ассоциированными ССЗ. В случае диагностирования ИБС у пациента с АГ риск развития осложнений рассматривают как высокий или очень высокий, и рекомендуют, помимо изменения образа жизни, без промедления назначить медикаментозное лечение, стремясь снизить АД до целевого уровня (<140/90 мм рт.ст.) [7].

Сведения об авторе:

Трисветова Евгения Леонидовна – д.м.н., профессор, профессор 2-й кафедры внутренних болезней БГМУ

Доказательства целесообразности снижения систолического АД до оптимального уровня (<140 мм рт.ст.) и эффективности сопоставимого с бета-адреноблокатором блокатора кальциевых каналов у пациентов с АГ и ИБС получены в ходе международного рандомизированного клинического исследования INVEST (International verapamil SR trandolapril study). В последнем изучали риск развития неблагоприятных исходов при лечении блокатором кальциевых каналов (БКК) верапамилем SR и блокатором рецепторов ангиотензина II (БРА) трандолаприлом. Одна группа пациентов получала БКК, затем добавляли БРА и гидрохлоротиазид. Вторая группа не получала БКК, а получала β-адреноблокатор, затем гидрохлоротиазид и БРА. Целевым уровнем считали АД <140/90 мм рт.ст., в случае выявления диабета или почечной недостаточности <130/85 мм рт.ст. После 2-х лет лечения >80% пациентов в обеих группах использовали два и более препаратов. Результаты исследования показали, что в группе БКК контроля уровня систолического АД достигли 65%, диастолического АД – 88,5% пациентов (p=0,23 и p=0,46; соответственно). Доля пациентов со стенокардией на фоне лечения уменьшилась в группе БКК с 66,2% до 27,3%, в группе β-адреноблокатора – с 67% до 28,3% (p=0,18).

Исследователи не нашли различий в клинических исходах пациентов с АГ и ИБС, получавших БКК или β-адреноблокатор. Применение БКК сопровождалось меньшей частотой новых случаев сахарного диабета и стенокардии, по мнению авторов – в результате снижения систолического АД и частоты сердечных сокращений [8].

Для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии применяют препараты 5 основных классов лекарственных средств: ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, β-адреноблокаторы, БКК, диуретики (тиазидные, хлорталидон, индапамид), доказавшие сопоставимую эффективность в снижении АД и отсутствие преимуществ в снижении риска развития сердечно-сосудистых событий [7]. Вместе с тем при выборе препарата следует учитывать многие факторы, среди которых – возраст пациента, характер АГ (изолированная систолическая АГ), факторы риска (в том числе метаболические нарушения – сахарный диабет, дислипидемия), поражение органов-мишеней, ассоциированные и сопутствующие заболевания, при которых возможны ограничения для назначения определенных классов антигипертензивных препаратов. Важен предыдущий опыт пациента по применению антигипертензивного препарата и совместимость с назначенными по поводу других заболеваний лекарственными средствами. В конкретной клинической ситуации анализируют возможность применения наиболее

эффективного препарата с наименьшими проявлениями побочных реакций.

Основные клинические эффекты блокаторов кальциевых каналов

В клинической практике в лечении АГ несколько десятилетий успешно применяют БКК, показавшие высокую антигипертензивную и антиангинальную активность, органопroteкцию, метаболическую нейтральность, безопасность и хорошую переносимость при длительном применении [9-11].

Блокаторы кальциевых каналов – гетерогенный класс препаратов, различающихся по структуре, фармакологическим характеристикам, влиянию на сердечно-сосудистую систему. Особенности химической структуры БКК позволили выделить три группы препаратов: дигидропиридиновые, фенилалкиламиновые, бензодиазепиновые, проявляющие вариативность в отношении влияния на функции и перфузию миокарда, проводящую систему сердца, периферические сосуды. Дигидропиридиновые БКК обладают преимущественно вазоселективностью и не влияют на сократимость миокарда и проводящую систему сердца [12].

Основные свойства и механизмы действия лерканидипина

Лерканидипин – дигидропиридиновый длительно действующий БКК третьего поколения, липофильный препарат, конкурентно связывающийся с дигидропиридиновыми локусами кальциевых каналов L-типа (медленные каналы) в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудов, ингибирующий трансмембранный ток ионов кальция. Лерканидипин, снижая концентрацию ионов кальция в клетке, вызывает ослабление гладкой мускулатуры [9-11].

Лерканидипин состоит из рацемической смеси R и S-энантиомеров, R-энантиомер значительно слабее тормозит активность кальциевых каналов L-типа, чем S-изомер. Антигипертензивное действие лерканидипина объясняется наличием S-энантиомера, проявляющего высокую аффинность к кальциевым каналам L-типа, в 100-200 раз выше, чем R-энантиомер [13].

Благодаря высокой липофильности, обусловленной наличием в структуре боковой двойной фенилалкиловой цепи, растворяясь и накапливаясь в мембранных структурах гладкомышечных клеток, лерканидипин создает длительно сохраняющееся депо, медленно высвобождаясь из которого, постепенно снижает АД вследствие периферической вазодилатации, не вызывающей повышения симпатической активности [14]. Концентрация препарата именно в сосудистой стенке, а не в плазме крови, обуславливает фармакологическую активность лерканидипина.

При повышении содержания холестерина внутри клеточных мембран снижается антигипертензивная активность БКК, имеющих в своем составе амфифильные группы с инфильтративными и липофильными свойствами. Лерканидипин, обладая высокой липофильностью, в отличие от амлодипина, фелодипина, нифедипина, растворяется в клеточной мембране, накапливаясь в глубоких слоях, и оказывает антигипертензивный эффект, блокируя медленные кальциевые каналы при выраженном атеросклеротическом поражении стенки сосуда. [15].

Лерканидипин является высокоселективным вазодилатором, антигипертензивное действие которого реализуется за счет сосудорасширяющего влияния на периферические сосуды, обуславливающего снижение АД и постнагрузку на сердце. При этом препарат не оказывает прямого клинически значимого влияния на сократимость, автоматизм и проводимость миокарда и может применяться при нарушениях атриовентрикулярной проводимости и брадикардии [16,17]. В экспериментальных исследованиях показано, что отрицательный инотропный эффект для желудочков сердца лерканидипина ниже, чем у фелодипина в 531 раз, лацидипина – в 12,5 раза и амлодипина – в 4,4 раза [13]. Известно вазодилатирующее влияние лерканидипина на мозговые, коронарные и почечные сосуды, благодаря чему происходит улучшение регионарного кровообращения [12, 13].

Лерканидипин, проявляя вазодилатирующее действие на уровне артериол, редко вызывает побочные реакции в виде отеков на лодыжках, свойственные многим дигидропиридиновым БКК [12]. Существует несколько предположений о причинах отсутствия отеков при назначении лерканидипина: меньшее несоответствие вазодилатации артериол и венул вследствие низкой симпатической активации и меньшей веноконстрикции [17, 18], меньшее влияние на проницаемость сосудов и последующую трансудацию жидкости [18], влияние на афферентные и эфферентные артериолы клубочков, в результате увеличивается почечный кровоток, снижается внутривенное давление и уменьшается экскреция альбумина [19].

Клинические исследования с лерканидипином

Антигипертензивное действие лерканидипина изучено в многоцентровом открытом исследовании ELYPSE (Eficaciade Lercanidipino y su Perfil de Seguridad). Лерканидипин назначали пациентам (средний возраст 63 ± 11 лет) АГ 2 степени в дозе 10 мг/сут в течение 3-х мес, контролируя уровень АД, частоту сердечных сокращений и побочные реакции. Исходное АД – $160,1 \pm 10,2/95,6 \pm 6,6$ мм рт.ст., частота сердечных сокращений $77,3 \pm 9,3$ уд/мин. Снижение АД регистри-

ровали через мес от начала лечения, в конце наблюдения (через 3 мес) регистрировали диастолическое АД < 90 мм рт.ст. у 62%, целевой уровень АД $< 140/90$ мм рт.ст. – у 32% пациентов. Частота сердечных сокращений достоверно снизилась по сравнению с исходным значением ($75,2 \pm 8,2$ уд/мин; $p < 0,001$). Отмену препарата в связи с побочными реакциями наблюдали у $< 1\%$ пациентов. В исследовании доказана эффективность и хорошая переносимость лерканидипина в дозе 10 мг/сут в лечении пациентов с АГ 2 степени [20].

Сравнительное изучение эффективности и переносимости лерканидипина, амлодипина и лацидипина выполнено у пожилых пациентов ($n=828$, возраст более 60 лет) с АГ. Продолжительность лечения – 6-24 мес. В начале исследования пациенты получали 10 мг/сут лерканидипина, затем дозу титровали до 20 мг/сут. Снижение АД на фоне лечения лерканидипином было сопоставимо с терапией амлодипином (5-10 мг/сут) и лацидипином (2-4 мг/сут) [21].

Сравнительному изучению влияния лерканидипина и двух БКК (фелодипин, нифедипин GITS) на уровень АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), переносимость и безопасность препаратов посвящено многоцентровое клиническое двойное слепое исследование с параллельными группами LEAD (The Lercanidipine in Adults). Пациенты ($n=325$) с мягкой и умеренной АГ (диастолическое АД ≥ 95 и ≤ 109 мм рт.ст.) рандомизированы на три группы (с лерканидипином 10 мг, фелодипином 10 мг и нифедипином GITS 30 мг), получавшие препараты в течение 4 нед. В случае неэффективности лечения через 4 нед удваивали дозу препаратов. К концу исследования (через 8 нед) в группах сравнения не наблюдали существенной разницы уровня АД, ЧСС (в т.ч. при индуцированных стрессовых воздействиях). Частота побочных реакций в группе лерканидипина и нифедипина GITS различалась достоверно с группой фелодипина (5,5% и 6,6% против 13%, соответственно; $p < 0,05$). Результаты исследования показали антигипертензивную эффективность лерканидипина, сопоставимую с другими БКК, отсутствие влияния на ЧСС, хорошую переносимость препарата и низкую частоту побочных реакций [22].

Результаты мета-анализа 8 клинических рандомизированных контролируемых исследований по сравнительной оценке относительного риска развития неблагоприятных событий при назначении дигидропиридиновых БКК показали низкую частоту периферических отеков в группе лерканидипина. Снижение уровня АД у пациентов с мягкой (140-159/90-99 мм рт.ст.) и умеренной (160-179/100-109 мм рт.ст.) АГ в группах статистически не различалось, периферические отеки наблюдали реже в группе лерканидипина по

сравнению с дигидропиридиновыми БКК первого поколения [52/742 против 88/627; относительный риск (ОР) 0,44; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,31-0,62]. В группах, получавших дигидропиридиновые БКК второго поколения, периферические отеки возникали не достоверно чаще по сравнению с группой лерканидипина [23].

Антигипертензивное действие, переносимость и безопасность лерканидипина по сравнению гидрохлортиазидом изучена в двойном слепом контролируемом исследовании у пациентов с АГ (диастолическое АД \geq 90 мм рт.ст.) и сахарным диабетом [24]. Пациенты (n=174) 18-80 лет с контролируемым сахарным диабетом 1 и 2 типа и мягкой или умеренной неконтролируемой АГ после 2-х нед рандомизации получали эналаприл в дозе 20 мг/сут в течение 4-х нед. Пациентам, не достигшим целевого уровня АД на монотерапии (n=135), был добавлен лерканидипин 10 мг (n=69) или гидрохлортиазид 12,5 мг (n=66). Длительность исследования составила 20 нед. Результаты исследования показали, что диастолическое АД снизилось в подгруппе с лерканидипином в среднем на 9,3 мм рт.ст. у 69,6% пациентов, в группе с гидрохлортиазидом – на 7,4 мм рт.ст. у 53,6% пациентов (p<0,05). АД 130/85 мм рт.ст. наблюдали у 30,4% пациентов в группе лерканидипина и у 23,2% – в группе гидрохлортиазидом (p<0,05).

Таким образом, при хорошей переносимости препаратов в обеих подгруппах диастолическое АД у пациентов с АГ и сахарным диабетом эффективнее снижает лерканидипин в комбинации с эналаприлом, и целевого уровня АД достигает большее число пациентов по сравнению с гидрохлортиазидом и эналаприлом [24].

Метаболическая нейтральность лерканидипина

Лерканидипин не оказывает отрицательного влияния на электролитный, углеводный и липидный обмен, более того, по результатам экспериментальных исследований, препарат предупреждает развитие атеросклероза независимо от уровня снижения АД [25]. У пациентов с нарушениями углеводного обмена повышается толерантность к глюкозе, что предположительно связано с увеличением ее поступления в гепатоциты и уменьшением секреции глюкагона. В результате при применении лерканидипина статистически значимо снижается уровень глюкозы натощак и концентрация гликированного гемоглобина. Метаболическая нейтральность препарата и улучшение показателей углеводного обмена служат основанием к использованию лерканидипина у лиц с АГ и сахарным диабетом или нарушением толерантности к углеводам [25-27].

Органопротективное и антиангинальное действие лерканидипина

Лерканидипин при длительном применении замедляет прогрессирование ремоделирования сосудов и миокарда, вызванных АГ. Как и другие представители группы дигидропиридиновых 3-го поколения (амлодипин, фелодипин), лерканидипин улучшает функцию эндотелия, вызывает обратное развитие гипертрофии левого желудочка и мышечного слоя сосудистой стенки, увеличивая тем самым просвет резистивных сосудов [12, 28].

Антиангинальное действие и ослабление реперфузионного повреждения миокарда под влиянием лерканидипина обусловлено увеличением доставки крови к миокарду вследствие дилатации коронарных артерий и уменьшения потребности миокарда в кровоснабжении за счет снижения АД и постнагрузки. Существует мнение, что БКК в большей степени вызывают дилатацию коронарных артерий с атеросклеротическими изменениями по сравнению с интактными, в результате происходит перераспределение кровотока с увеличением кровоснабжения участков ишемии и отсутствием «синдрома обкрадывания» [9, 12, 28]. Кардиопротективные эффекты лерканидипина объясняют также способностью уменьшать окислительный стресс за счет подавления активности металлопротеиназы-9 (в клиническом исследовании), металлопротеиназы-2 (в экспериментальном исследовании) и эндотелина-1 [29-31]. Исследователи отмечают подавление активности системных маркеров воспаления и повышение чувствительности к инсулину у пациентов, получавших лерканидипин [32].

Согласно Европейским рекомендациям (2013) по диагностике и лечению стабильной стенокардии БКК длительного действия эффективны как препараты первой линии для профилактики приступов стенокардии в случае вариабельности порога стенокардии напряжения, или при микроваскулярной стенокардии [33]. Пациентам с вазоспастической стенокардией, поскольку β -адреноблокаторы могут усугублять проявления ишемии миокарда, в случаях непереносимости или противопоказаний к назначению β -блокаторов рекомендуют недигидропиридиновые или дигидропиридиновые БКК [33-35]. Дигидропиридиновые БКК назначают пациентам со стабильной, микроваскулярной или вазоспастической стенокардией при сопутствующих заболеваниях легких, протекающих с бронхообструктивным синдромом или гиперреактивностью бронхов (бронхиальная астма, тяжелое течение хронической обструктивной болезни легких и др.), брадиаритмиях (дисфункция синусового узла, синусовая брадикардия, атрио-вентрикулярная блокада высокой степени), поражении периферических артерий с симптомами выраженной ишемии конечностей [34-36].

БКК показаны пациентам с АГ и ИБС в случае анамнестических указаний или признаках частых эпизодов гипогликемии на фоне сахарного диабета, мышечной слабости, половой дисфункции, депрессии, нарушениях сна (сон с кошмарными сновидениями) [12, 33].

Клинический случай

Наглядным примером по применению дигидропиридинового БКК лерканидипина (Занидип®-Рекордати; Recordati Chemical and Pharmaceutical Company S.p.A.) для лечения пациентки с АГ и вазоспастической стенокардией служит клинический случай.

Пациентка В. 57 лет, экономист по профессии, обратилась с жалобами на сжимающие, ноющие, давящие боли за грудиной с иррадиацией в левую руку, продолжительностью от 15 до 30 мин, возникающие в ночное время 3-4 раза в мес и сопровождающиеся слабостью, проходящие самостоятельно; повышение уровня АД до 155/95 мм рт.ст.; головную боль в затылочной и височных областях при повышении АД. Из анамнеза известно, что в течение 3 лет отмечает повышение АД, практически не лечилась. Боли в области сердца появляются в течение 5 лет после стрессовой ситуации (смерть мужа). Нитроглицерин ослаблял, но не купировал боль. 2 года назад выявлено нарушение толерантности к глюкозе. По рекомендации эндокринолога пациентка изменила образ жизни, придерживалась диеты, снизила массу тела. Эпизодически принимала назначаемые лекарственные препараты (эналаприл – вызвал бронхоспазм и кашель; нифедипин GITS – через два дня отметила отеки лодыжек; биспролол – не купировал болевой синдром), в связи с побочными эффектами самостоятельно отменяла назначенные препараты и длительно не лечилась. В детские годы болела часто простудными заболеваниями, сопровождающимися кашлем и бронхообструкцией. В течение последних 20 лет заболеваний респираторной системы не отмечала. Менопауза с 49 лет.

При осмотре состояние пациентки удовлетворительное, индекс массы тела 25 кг/м², физикально изменений в легких не выявлено. При аускультации сердца – акцент второго тона во втором межреберье справа. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень не увеличена. Отеков на голенях нет. АД 160/95 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 76 уд/мин, частота дыхания – 18/мин.

По результатам лабораторных исследований существенных изменений в общем анализе крови, мочи, биохимическом анализе крови не выявлено,

На электрокардиограмме (ЭКГ) – ритм синусовый, ЧСС 72/мин, отклонение электрической оси сердца влево, единичные наджелудочковые экстрасистолы. При суточном мониторинге ЭКГ выявлены эпизоды синусовой брадикардии, 21 наджелудочковая экстраси-

стола, 2 эпизода элевации сегмента ST. При эхокардиографии (Эхо-КГ) определена незначительная гипертрофия базального сегмента межжелудочковой перегородки. Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции без патологических изменений.

При выполнении перорального глюкозотолерантного теста полученные показатели (исходно 5,8 ммоль/л, через 1 ч – 10,4 ммоль/л, через 2 ч – 8,0 ммоль/л), оценили как нарушение толерантности к глюкозе.

Пациентке выполнили стресс-ЭхоКГ, при которой не визуализировали зон гипокинезии и не наблюдали на ЭКГ депрессию сегмента ST.

При коронароангиографии не выявили гемодинамически значимых нарушений кровотока в коронарных артериях. При внутривенной пробе с эргометрином наблюдался выраженный спазм проксимальной части передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии.

Учитывая результаты исследования, у пациентки с АГ диагностировали ИБС, вазоспастическую стенокардию, и, учитывая показания и предыдущий опыт применения лекарственных препаратов, назначили лечение, включающее лерканидипин (Занидип®-Рекордати) 10 мг/сут.

Через 4 нед у пациентки на амбулаторном приеме АД 130/75 мм рт.ст., ЧСС 72 уд/мин, боли в области сердца в течение 2 нед не беспокоят. Оснований для увеличения дозы препарата до 20 мг/сут с учетом уровня достижения целевого АД и хорошей переносимости препарата не выявили. Показатели углеводного и липидного обмена без изменений по сравнению с исходными значениями. Через 12 нед болевой синдром возник 1 раз за период лечения, при повторном выполнении нагрузочной пробы не наблюдали элевации сегмента ST, показатели липидного и углеводного обмена без изменений.

Таким образом, клиническое наблюдение за пациенткой с АГ и вазоспастической стенокардией показало положительное влияние лечения, включающего лерканидипин, на субъективное состояние, уровень АД и результаты нагрузочной пробы. Хорошая переносимость препарата, отсутствие нежелательных реакций, ограничивающих применение лерканидипина, являются залогом дальнейшей приверженности к лечению.

Дозировка и лекарственные взаимодействия лерканидипина

Применение лерканидипина при АГ в начальной дозе 10 мг/сут обычно продолжают в течение 2-х нед и, в случае неудовлетворительного ответа на терапию, дозу увеличивают до 20 мг/сут. Коррекцию дозы не проводят при нормальной или немного сниженной функции печени и/или почек, поскольку препарат элиминиру-

ется практически поровну мочевыделительной системой и кишечником. Лерканидипин метаболизируется системой печеночного цитохрома P450 (CYP) 3A4 и вследствие этого может взаимодействовать с лекарственными средствами, также метаболизирующимися этим путем (рифампицин, кетоконазол) [14, 16]. Исследования показали, что лерканидипин эффективен при назначении в виде монотерапии или в комбинации с другими лекарственными средствами для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (атенолол, эналаприл, гидрохлортиазид, кандесартан, амилорид) [38-40].

Заключение

За многие годы клинического применения в многоцентровых рандомизированных исследованиях доказана эффективность дигидропиридиновых БКК в лечении АГ. Изменение химической структуры представителя класса БКК обуславливает появление новых фармакокинетических и фармакологических свойств и нового целевого использования лекарственного средства.

Лерканидипин – уникальный вазоселективный длительно действующий дигидропиридиновый БКК, высокая антигипертензивная активность и хорошая переносимость которого по сравнению с другими БКК показана в ряде исследований (COHORT, ELYPSE, LEAD)

Литература

- Mendis S., Puskas P., Norrving B. (Eds). Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Geneva:WHO; 2011.
- Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2014 Update. Circulation 2014;129:e28-e292.
- MacMahon S., Alderman M.H., Lindholm L.H. et al. Blood-pressure-related disease is a global health priority. Lancet 2008;371(9623):1480-2.
- Oganov R.G., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M. Economic burden from cardiovascular diseases in the Russian Federation. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; (4):4-9. Russian (Оганов Р.Г., Концевая А.В., Калинина А.М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011;(4):4-9).
- Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial: risk factor changes and mortality results. JAMA 1982;248:1465-77.
- Collins R., Peto R., MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2: Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990;335:827-38.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 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). Eur Heart J 2013;34(28):2159-219.
- Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M., et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA 2003;290(21):2805-2816.
- Sidorenko B.A., Preobrazhensky D.V. Calcium channel blockers. Moscow: JSC Informatic 1997. Russian (Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антагонисты кальция. М.: АОЗТ Информатик; 1997).
- Ostroumova O.D., Maksimov M.L., Kopchenov I.I. The third-generation calcium channel blocker lercanidipine: new possibilities in the treatment of hypertension. Ration Pharmacother Cardiol 2013; 9 (1): 79-85. Russian (Остроумова О.Д., Максимов М.Л., Копченков И.И. Антагонист кальция третьего поколения лерканидипин: новые возможности в лечении артериальной гипертензии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013;9(1):79-85).
- Lukina Y.V., Martsevich S.Y. Calcium channel blocker lercanidipine position as given by evidence of Cardiology. Ration Pharmacother Cardiol 2010; 6 (4) :558-64. Russian (Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю. Позиция антагониста кальция лерканидипина по данным доказательной кардиологии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2010;6(4):558-64).
- Eisenberg M.J., Brox A., Bestawros A.N. Calcium channel blockers: An update. Am J Med 2004;116:35-43.
- Bang L.M., Chapman T.M., Goa K.L. Lercanidipine: A Review of its Efficacy in the Management of Hypertension Drugs 2003;63(22):2449-72.
- Beckey C., Lundy A., Lutfi N. Lercanidipine in the treatment of hypertension. Annals of Pharmacotherapy 2007;41(3):465-73.
- Herbette L.G., Vecchiarelli M., Sartani A., Leonardi A. 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;2:10-7.
- Burnier M., Pruijm M., Wuerzner G. Treatment of essential hypertension with calcium channel blockers: what is the place of lercanidipine Expert Opin Drug Metab Toxicol 2009;5(8):981-7.
- Leonetti G., Magnani B., Pessina A.C., et al., on behalf of the Cohort study group. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. Am J Hypertens 2002;15:932-40.
- 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, randomized, parallel-group study. Curr Ther Res ClinExp 2000;61:850-62.
- Messerli F.H. Calcium antagonists in hypertension: from hemodynamics to outcomes. Am J Hypertens 2002;15:945-975.
- Barrios V., Navarro A., Esteras A. et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE study. Blood Press 2002;11(2):95-100.
- Zancetti A., Bond G., Henning M. et al. Emerging data on calcium channel blockers: the COHORT study. ClinCardiol 2003;26(suppl. 2,II): 17-20.
- Romito R., Pansini M., Francesco P.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. JCN 2003;4(5):249-53.
- Makarounas-Kirchmann K., Glover-Koudounas S., Ferrari P. Results of a meta-analysis comparing the tolerability of lercanidipine and other dihydropyridine calcium channel blockers. Clin Ther 2010;32(2):401-2.
- Agrawal R., Marx A., Haller H. Efficacy and safety of lercanidipine versus hydrochlorothiazide as add-on to enalapril in diabetic populations with uncontrolled hypertension. J Hypertens 2006;24(1):185-92.
- McClellan K.J., Jarvis B. Lercanidipine. A review of its use in hypertension. Drugs 2000;60(5):1123-40.

26. 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.
27. 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. *Clinical and Experimental Hypertension* 2012;34(2):113-7.
28. Rossoni G., Bernareggi M., De Gennaro Colonna V. et al. Lercanidipine protects the heart from low-flow ischemia damage and antagonizes the vasopressor activity of endothelin-1. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29 (suppl.1):S41-S47.
29. Vasigar P., Batmanabane M. Anti-inflammatory activity of calcium channel blocker lercanidipine hydrochloride. *J Pharmacology pharmacotherapeutics* 2013;4(4):238-42.
30. Martinez M.L., Lopes L.F., Coelho E.B., et al. Lercanidipine reduces matrix metalloproteinase-9 activity in patients with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47(1):117-22.
31. Martinez M.L., Castro M.M., Rizzi E. Lercanidipine reduces matrix metalloproteinase-2 activity and reverses vascular dysfunction in renovascular hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 2008;591(1-3):224-230.
32. Farah R., Shurtz-Swirski R. Lercanidipine effect on polymorphonuclear leukocyte-related inflammation and insulin resistance in essential hypertension patients. *International J Medicine and Medical Sciences* 2013;5(2):35-42.
33. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014;67(2):135.
34. National guidelines for diagnosis and treatment of stable angina. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2008; 7 (6) suppl 4: 1-56. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6) Приложение 4: 1-56).
35. Kodama S., Inoue Y., Michara H. et al. Prognostic factors for the long-term survival in patients with vasospastic angina: Analysis of effects of patients' characteristics and therapeutic drugs. *J Cardiol* 2009;1(54):10-20.
36. De A., Bala N. N. Current Aspects in the Treatment of Angina Pectoris. In *J Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences* 2011;2(2):351-9.
37. Wong N. D. Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nature Reviews Cardiology* 2014;11:276-89.
38. 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. *Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl 2): S26-30.
39. 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;29(Suppl2):S54-58.
40. Aranda P., Aranda F.T., 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;18(Suppl 2): S152.
41. Acanfora D., Gheorghide M., Trojano L., et al. A randomized, double-blind comparison of lercanidipine 10 and 20 mg in patients with stable effort angina: clinical evaluation of cardiac function by ambulatory ventricular scintigraphic monitoring. *Am J Ther* 2004;11(6):423-32.
42. Sasaki T., Maruyama H., Kase Y, et al. Antianginal effects of lercanidipine on the vasopressin or methacholine induced anginal model in rats. *Biol Pharm Bull* 2005;28(5):811-6.

Поступила: 15.05.2014

Принята в печать: 03.06.2014

Комментарий редакции:

Следует отметить, что в РФ в настоящее время ИБС (стенокардия напряжения, вазоспастическая стенокардия) не зарегистрирована в качестве показаний для монотерапии лерканидипином. Однако, учитывая класс-специфический эффект препаратов данной группы, применение лерканидипина возможно в составе комбинированной терапии пациентов с АГ и ИБС, что и было продемонстрировано автором статьи.