

ПОЗИЦИИ АНТАГОНИСТА КАЛЬЦИЯ ЛЕРКАНИДИПИНА ПО ДАННЫМ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ КАРДИОЛОГИИ

Ю.В. Лукина*, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.
101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Кафедра доказательной медицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1

Позиции антагониста кальция лерканидипина по данным доказательной кардиологии

Ю.В. Лукина*, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Кафедра доказательной медицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1

Представлены данные доказательной кардиологии по результатам зарубежных исследований, в которых изучались эффективность и безопасность современного антагониста кальция (АК) лерканидипина. Результаты представленных исследований демонстрируют устойчивые позиции лерканидипина в современной кардиологии и свидетельствуют, что лечение лерканидипином приводит к выраженному снижению систолического и диастолического артериального давления без существенного влияния на частоту сердечных сокращений. В процессе лечения лерканидипином возникновение периферических отеков — основной побочной реакции, встречающейся при лечении АК, — наблюдается значительно реже, чем при использовании других представителей данного класса препаратов. Дополнительные свойства лерканидипина позволяют рекомендовать применение данного АК при сочетанной патологии.

Ключевые слова: лерканидипин, антагонисты кальция, рандомизированные клинические исследования, артериальная гипертензия.

РФК 2010;6(4):558–564

Positions of calcium channel blocker lercanidipine according to evidence based cardiology

Yu.V. Lukina*, S.Yu. Martsevich

State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Chair of Evidence Based Medicine, I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8, stroen. 1, Moscow, 119992 Russia

Data of evidence based cardiology including results of international clinical trials on efficacy and safety of the modern calcium channel blocker (CCB), lercanidipine, are presented. Results of these trials show the firm position of lercanidipine in the modern cardiology and confirm that treatment with lercanidipine leads to significant reduction of systolic and diastolic blood pressure (BP) with no effect on heart rate (HR). Peripheral edema (the common side effect of CCBs) occurs rarer with lercanidipine treatment than this with any other CCB treatment. Lercanidipine can be recommended to patients with concomitant diseases due to its additional features.

Key words: lercanidipine, calcium channel blockers, randomized clinical trials, arterial hypertension.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):558–564

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): jlukina@gnicpm.ru

Введение

Открытые в 60-е годы прошлого столетия препараты группы антагонистов кальция (АК) в настоящее время занимают ведущие позиции среди сердечно-сосудистых лекарственных средств и являются одними из самых продаваемых кардиологических препаратов на фармацевтическом рынке. Выделяют три основные подгруппы АК: дигидропиридиновые (основной представитель — нифедипин), фенилалкиламины (основной представитель — верапамил) и бензотиазепины (основной представитель — дилтиазем). Иногда бензотиазепины и фенилалкиламины объединяют в одну подгруппу — недигидропиридиновые АК, или АК с пульсурежающим действием. Они обладают отрицательными хроно- и инотропным эффектами, снижают атриовентрикулярную проводимость. У АК различных под-

групп тропность к тканям неодинакова: производные дигидропиридина проявляют вазотропность и обладают выраженным вазодилатирующим эффектом, у верапамила (фенилалкиламины) высокая тропность к кардиомиоцитам; дилтиазем занимает промежуточную позицию между этими подгруппами [1,2].

Дигидропиридиновые представители класса АК в отличие от производных фенилалкиламина и бензотиазепина обладают преимущественным воздействием на гладкую мускулатуру сосудов (вазотропность, вазоселективность) и отсутствием клинически значимого влияния на сократимость миокарда, функцию синусового узла, атриовентрикулярную проводимость. Родоначальником дигидропиридиновых АК, препаратом первого поколения является нифедипин. К дигидропиридиновым АК второго поколения относятся лекарственные формы нифедипина контролируемого высвобождения, амлодипин, фелодипин, нисолдипин, нимодипин, нитрендипин, исрадипин, никардипин. К АК третьего поколения относят препараты пролонгированного действия, модифицированного высвобождения: лацидипин, лерканидипин и манидипин [1,2].

Доказательная база любого лекарственного препарата создается на основании результатов клиниче-

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич, д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ, профессор кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Лукина Юлия Владимировна, к.м.н., ст.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ, ассистент кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

ских исследований. В исследованиях первой фазы изучаются данные фармакокинетики и фармакодинамики, получают первичные данные о безопасности препарата. В исследованиях второй-третьей фазы оцениваются эффективность и безопасность лекарственного препарата (различных лекарственных форм, доз), уточняется целевая группа пациентов, режим дозирования. В постмаркетинговых исследованиях четвертой фазы более полно оценивается правильность выбранной стратегии применения лекарственного средства при длительной терапии в различных группах пациентов, собирается более полная информация о безопасности и эффективности зарегистрированных лекарственных препаратов [3].

Фармакокинетические и фармакодинамические особенности лерканидипина

Лерканидипин — дигидропиридиновый АК третьего поколения [1, 2]. Исследования первой фазы, в которых изучались фармакокинетические свойства лерканидипина, проводились в группе из 63 здоровых добровольцев и 74 больных АГ молодого и пожилого возраста, в том числе у пациентов с нарушениями функции печени, почек [4]. Препарат лерканидипин представляет собой рацемическую смесь, в которой наибольшей активностью обладают S-изомеры. R-энантиомер лерканидипина в 100–200 раз слабее, чем S-изомер, блокирует активность кальциевых каналов L-типа [5]. Связывание препарата с белками плазмы составляет 98%. По данным исследований, проведенных в условиях *in vitro*, было продемонстрировано, что среди наиболее популярных представителей дигидропиридиновых АК (амлодипин, фелодипин, лацидипин, нитрендипин) лерканидипин обладает наиболее высокой вазоселективностью и практически не оказывает влияния на ткань сердца, демонстрируя наименьшую отрицательную инотропную активность среди других представителей дигидропиридиновых АК. Индекс вазоселективности (соотношение, показывающее, во сколько раз больше препарат блокирует кальциевые каналы сосудов, чем сердца) лерканидипина составляет 730:1, что существенно превышает индексы вазоселективности других антагонистов кальция: 193:1 у лацидипина, 95:1 у амлодипина, 6:1 у фелодипина и 3:1 у нитрендипина (рис. 1). Отрицательное инотропное действие лерканидипина в 857 раз менее выражено, чем у фелодипина, и в 667 раз, чем у нитрендипина [6].

Высокая липофильность лерканидипина обусловлена наличием боковой цепи в его молекуле, благодаря которой препарат проникает и накапливается в гидрофобном ядре липидного бислоя клеточной мембраны. Период полувыведения лерканидипина со-

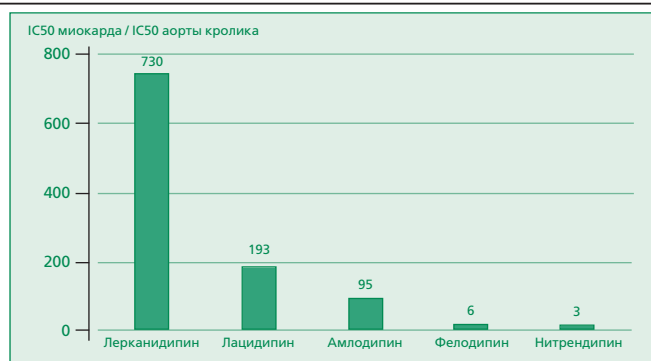


Рисунок 1. Вазоселективность лерканидипина и других АК (адаптировано из [6])

IC50 – соотношение концентрации препарата, необходимой для снижения на 50% сократимости клеток сердца и клеток аорты кролика

ставляет 8,5–10 часов, однако накопление препарата в липидном мембранном слое способствует длительной терапевтической активности лерканидипина, сохраняющейся до 24 часов [7].

Фармакокинетические особенности, высокая липофильность лерканидипина обуславливают достижение его максимальной концентрации в плазме крови через 1,5–3 часа и составляют 3,3 и 7,66 нг/мл после приема препарата в дозе 10–20 мг, соответственно. Препарат действует продолжительно. После приема внутрь лерканидипин подвергается первичному печеночному метаболизму с участием системы цитохрома P450 3A4. Образующиеся метаболиты лерканидипина неактивны. Препарат выводится в равной степени через кишечник и почки. Нарушения функции почек и печени умеренной степени тяжести не оказывают значимого влияния на фармакокинетику данного АК, однако при выраженной почечной недостаточности требуется коррекция дозы препарата в связи с кумуляцией его при повторных приемах. Фармакокинетический профиль лерканидипина у пожилых существенно не отличается от такового у здоровых лиц (рис. 2) [4, 7].

Выявленные фармакокинетические особенности препарата объясняют его дальнейшее изучение при различных сердечно-сосудистых заболеваниях.

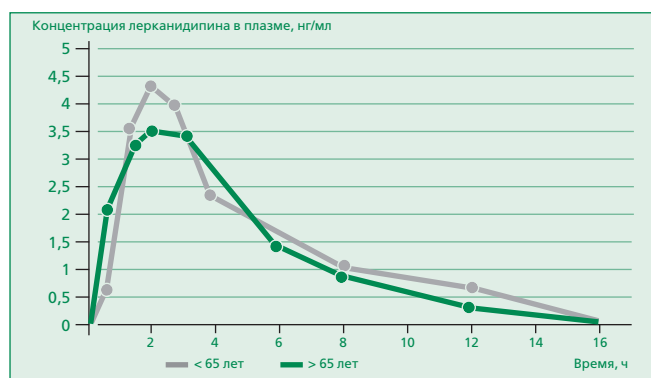


Рисунок 2. Фармакокинетика лерканидипина в зависимости от возраста (адаптировано из [4])

Лерканидипин при лечении больных АГ

АК уже в течение более двадцати лет с успехом применяются в лечении больных артериальной гипертонией (АГ). Блокируя вход ионов кальция по медленным кальциевым каналам в мышечные клетки сосудов, АК приводят к расширению артерий, снижению общего периферического сопротивления сосудов и постнагрузки на сердце, понижению артериального давления [1].

Лерканидипин обладает рядом дополнительных свойств, обеспечивающих ему преимущества даже над самыми признанными представителями класса АК. Благодаря высокой липофильности лерканидипин накапливается в мембранах гладкомышечных клеток сосудов, создавая своеобразные депо, длительно сохраняется в них и постепенно подводится к медленным кальциевым каналам. Содержание лерканидипина в клеточных мембранах в 10-15 раз выше, чем у амлодипина, что подчеркивает существенное отличие в фармакокинетике этих препаратов [6]. За счет высокого коэффициента мембранного распределения лерканидипина происходит плавное снижение АД, не вызывающее рефлекторной активации симпато-адреналовой системы и увеличения выброса норадреналина. Кроме того, особенности фармакокинетики лерканидипина обуславливают его непродолжительное присутствие в крови (период полувыведения составляет 8-10 часов) и вместе с тем длительный антигипертензивный эффект, сохраняющийся до 24 часов после приема препарата [5,7].

Лерканидипин обладает высокой антигипертензивной эффективностью, связанной с его выраженным сосудорасширяющим действием. В дозе 10 и 20 мг/сут он вызывает значительное и равномерное снижение АД за счет уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления, при этом частота сердечных сокращений и ударный объем практически не изменяются [6,8]. Антигипертензивная эффективность лерканидипина подтверждена результатами целого ряда исследований.

В работе L.A. De Giorgio и соавт. [9] проводилось сравнительное перекрестное рандомизированное исследование двух современных представителей класса АК — лерканидипина в дозе 20 мг в сутки и амлодипина в дозе 10 мг в сутки у пациентов с АГ. 20 больных, включенных в исследование, принимали каждый из препаратов в течение 4-х недель. Результаты подтвердили, что лерканидипин является таким же эффективным антигипертензивным препаратом, как и амлодипин.

В 1997 году были опубликованы данные по изучению отдаленной безопасности лечения лерканидипином у больных умеренной АГ [10]. При продолжительном (в течение 12 месяцев) лечении лерканидипином пациентов с АГ продемонстрированы высокие эффективность и безопасность препарата. Из 355

больных, включенных в исследование, 295 человек завершили участие в нем. Уже через 4 недели лечения лерканидипином в дозе 10 мг в сутки удалось достичь нормализации диастолического АД у 49 % больных. Пациентам, не достигшим целевого уровня АД, проводилась титрация дозы до 20 мг в сутки. Лишь незначительным больным потребовалось увеличение дозы лерканидипина до 30 мг в сутки или назначение дополнительных антигипертензивных препаратов. Только у 16 человек были зарегистрированы побочные эффекты, приведшие к выведению пациентов из исследования. Была подтверждена полная метаболическая нейтральность лерканидипина. Результаты данного исследования подтвердили высокую эффективность и безопасность, а также удобство применения и высокую приверженность терапии при длительном лечении больных АГ лерканидипином в дозе 10-20 мг в сутки. На фоне приема лерканидипина наблюдалось выраженное снижение АД без отрицательного влияния на ЧСС (рис. 3) [10].

В 2002 году в Испании было завершено крупное многоцентровое открытое исследование ELYPSE [11] по изучению эффективности и безопасности лерканидипина в условиях повседневной клинической практики. В исследовании приняли участие 9 059 пациентов с АГ 1-й и 2-й степени и средними цифрами АД на начало исследования $160,1 \pm 10,2/95,6 \pm 6,6$ мм рт.ст. При приеме лерканидипина в дозе 10 мг в сутки через 3 месяца лечения средние цифры АД составили $141,4 \pm 11,3/83,1 \pm 6,9$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), что подтвердило высокую антигипертензивную эффективность препарата [11].

Лерканидипин вызывает расширение не только периферических артерий, но и коронарных, мозговых, почечных. В результате при его назначении не только снижается АД, но и улучшается регионарное кровообращение [12,13].

В ряде исследований проводилось сравнительное изучение антигипертензивной эффективности и без-

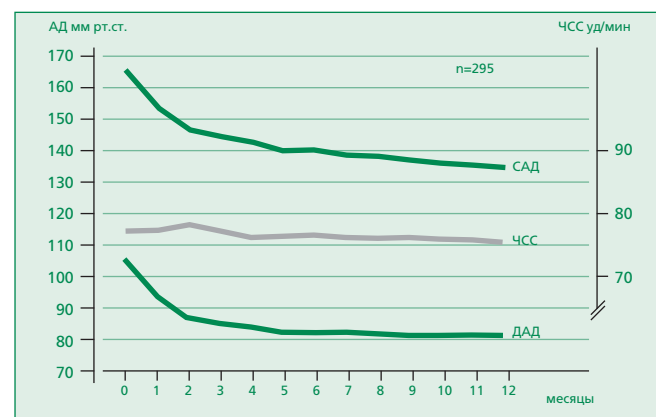


Рисунок 3. Влияние лерканидипина на АД и ЧСС у пациентов с АГ (адаптировано из [10])

опасности лерканидипина с представителями других классов антигипертензивных препаратов (бета-адреноблокаторами, диуретиками, ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов к ангиотензину II). По антигипертензивной эффективности лерканидипин сравним с другими АК (амлодипин, нифедипин ретард, нитрендипин) [14, 15], а также с бета-адреноблокаторами (атенолол) [15, 16], ингибиторами АПФ (каптоприл, эналаприл) [17, 18], блокаторами рецепторов к ангиотензину II (лозартан, кандесартан) [19, 20].

Перечисленные исследования показали, что при длительном применении у больных АГ лерканидипин переносится лучше, чем бета-адреноблокатор (атенолол), АК (нифедипин) и ингибитор АПФ (каптоприл) [14, 15, 17].

Более высокая безопасность и лучшая переносимость лерканидипина выявлены и в сравнительных исследованиях с другими АК. В исследованиях D. Polichio и соавт. [14], а также F. Rengo и соавт. [15] было показано, что при лечении лерканидипином наблюдается меньше побочных эффектов и случаев отмены препарата, чем при лечении препаратами нифедипина с замедленным высвобождением и нитрендипином.

Одним из значимых преимуществ лерканидипина является меньшая вероятность развития отеков голеней — одного из самых типичных побочных эффектов при лечении АК. В сравнительном исследовании R. Fogari и соавт. [21] величину отеков голеней оценивали с помощью закона Архимеда: при погружении ноги в определенный объем жидкости наблюдается вытеснение воды, эквивалентное погруженному объему. Результаты исследования подтвердили возникновение менее выраженной отечности голеней при лечении лерканидипином по сравнению с выраженностью этого побочного эффекта на фоне терапии нифедипином GITS ($p < 0,001$). По мнению авторов, причиной реже возникающей отечности ног при использовании лерканидипина являются менее выраженные венозная вазоконстрикция и сосудистая проницаемость и, соот-

ветственно, трансудация жидкости. Эти данные подтвердились в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании LEAD [22], в котором было выявлено, что у 250 пациентов с АГ 1-2-й степени АК фелодипин, нифедипин GITS и лерканидипин оказывают эквивалентное антигипертензивное действие. Однако наименьшее число побочных эффектов, в том числе отеков голени, регистрировалось при приеме лерканидипина (рис. 4). В исследовании C. Borghi и соавт. [23] приняли участие 115 больных с зарегистрированными побочными эффектами при использовании АК дигидропиридинового ряда (амлодипина, нифедипина GITS, фелодипина или нитрендипина). Было выявлено, что замена одного из этих АК на лерканидипин в дозе 10-20 мг/сут сопровождается снижением частоты возникновения отеков на 46%, а частоты появления приливов, головной боли, высыпаний — более чем на 50%. Причем при возвращении к лечению предшествующим АК частота побочных эффектов снова возвращалась к исходному уровню.

В работе MA Ninci и соавт. [24] было показано, что монотерапия лерканидипином эффективна и безопасна у пожилых пациентов с изолированной систолической артериальной гипертонией. Лерканидипин оказывает продолжительный антигипертензивный эффект, сохраняя естественный суточный циркадный ритм АД [25]. Высокая безопасность лерканидипина была продемонстрирована и в многоцентровом рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании лерканидипина, нифедипина GITS и лацидипина у 324 больных старше 65 лет, страдающих АГ (ELLE) [26]. Было показано, что лерканидипин не уступает по антигипертензивному действию нифедипину GITS и превосходит лацидипин, однако является самым безопасным из сравниваемых АК. При лечении лерканидипином было зарегистрировано наименьшее число побочных эффектов, в том числе отеков ног (рис. 5).

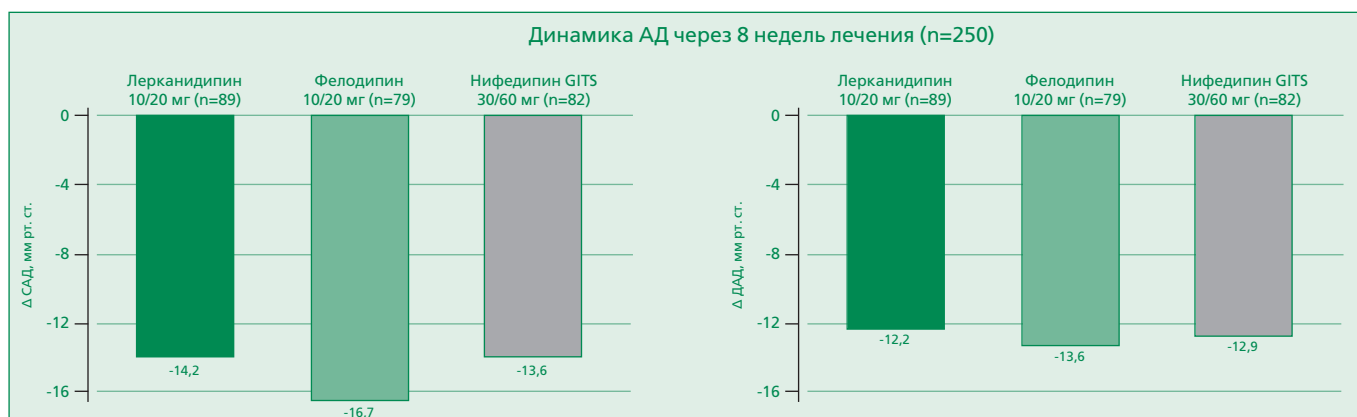


Рисунок 4. Антигипертензивная эффективность лерканидипина (результаты сравнительного исследования LEAD) (адаптировано из [22])

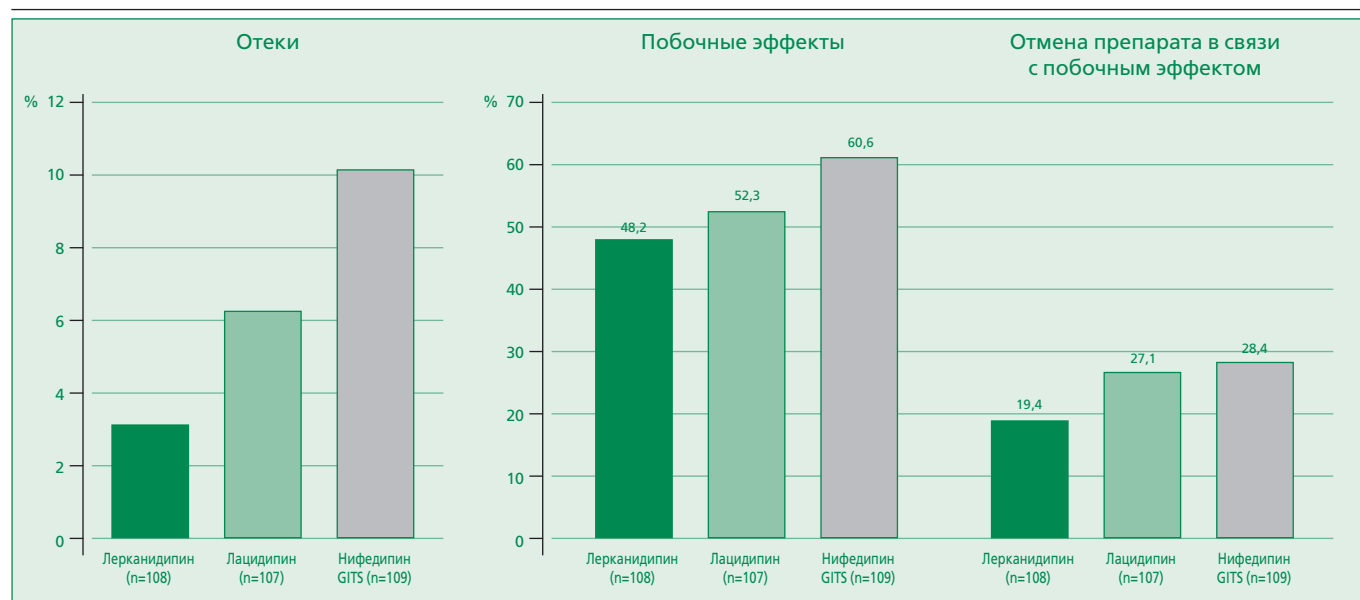


Рисунок 5. Сравнительные данные по безопасности лерканидипина, лацидипина и нифедипина GITS (адаптировано из [26])

Лерканидипин у пациентов со стенокардией напряжения

Применение АК у пациентов с ИБС имеет под собой прочное основание, так как АК способствуют устранению или уменьшению симптомов болезни, а следовательно, повышению качества жизни больных. Для лерканидипина, как и для других представителей класса АК, характерно выраженное антиишемическое и антиангинальное действие. Кроме того, лерканидипин обладает всеми необходимыми качествами, предъявляемыми к современным АК при лечении ИБС: оказывает пролонгированное действие, обладает высокой селективностью по отношению к коронарным артериям, практически лишен отрицательного инотропного эффекта, присущего другим представителям класса АК, не вызывает рефлекторной активации симпатической нервной системы [27]. В отличие от других АК дигидропиридинового ряда лерканидипин оказывает кардиопротективные эффекты, в основе которых лежит его способность тормозить окислительный стресс и ослаблять действие эндотелина-1, вызывающего вазоконстрикцию коронарных артерий, уменьшать пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [7,28,29]. Лерканидипин уменьшает общее периферическое сопротивление, что приводит к снижению АД, уменьшению напряжения стенки левого желудочка, коронарного сопротивления и увеличению постстенотической коронарной перфузии [30]. Перечисленные эффекты лерканидипина являются основанием для назначения данного препарата пациентам с ИБС в сочетании с АГ.

Для лерканидипина нехарактерен проишемический эффект, наблюдающийся при применении короткодействующих АК, а иногда и при использовании

АК последних поколений. Причины проишемического действия АК связывают с уменьшением коронарной перфузии вследствие быстрого падения АД и с увеличением частоты сердечных сокращений, а также с повышением симпатической активности и сократимости миокарда, что, соответственно, приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде. В связи с уникальными фармакокинетическими свойствами лерканидипина, обеспечивающими постепенное развитие антигипертензивного эффекта и отсутствие симпатической активации и рефлекторной тахикардии, проишемический эффект при использовании этого АК, как правило, не развивается [8,30-32].

О высокой безопасности лерканидипина при стенокардии или безболевого ишемии миокарда, в отличие от короткодействующих АК, свидетельствуют данные G Specchia и соавт. [31], а также D Acanfora и соавт. [32]. У больных стенокардией напряжения лерканидипин не вызывает увеличения ЧСС или двойного произведения (ЧССхАД) в покое и при физической нагрузке. Повышение этих показателей потенциально опасно для пациентов с АГ и бессимптомной или недиагностированной ИБС [33,34].

Лерканидипин обладает рядом преимуществ перед другими представителями класса АК. Отсутствие клинически значимого кардиодепрессивного действия отличает лерканидипин от верапамила и дилтиазема, применение которых нежелательно при фракции выброса левого желудочка меньше 40%, а отсутствие рефлекторной тахикардии — от большинства дигидропиридиновых АК: нифедипина, исрадипина, никардипина, нитрендипина и фелодипина. Высокая вазоселективность и минимальное кардиодепрессивное действие лерканидипина обуславливает высокую безопасность пре-

парата при лечении АГ или стенокардии у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка [33,34].

Лерканидипин при сочетанной патологии

В ряде исследований были выявлены дополнительные благоприятные эффекты лерканидипина, обосновывающие его назначение при различной сочетанной патологии.

В ряде доклинических исследований были обнаружены благоприятные органопротективные эффекты лерканидипина. В исследованиях на животных было продемонстрировано, что лерканидипин улучшает миокардиальную сократимость [7], обладает антиатерогенными и антипролиферативными свойствами, характерными для других АК третьего поколения [29], оказывает нефро- и церебропротективное действие у крыс со спонтанной гипертензией [35,36]. M. Sabbatini и соавт. в нескольких работах [35-37] показали, что в отличие от большинства АК лерканидипин расширяет не только приводящие, но и отводящие почечные артериолы, приводя к снижению внутривенного давления и предупреждая повреждение клубочков и собирательных трубочек. В связи с тем, что в данных исследованиях применялись малые дозы лерканидипина, авторы подчеркивают относительную независимость органопротективных эффектов препарата от его антигипертензивной активности [35,37].

Нефропротективные свойства лерканидипина были подтверждены результатами проспективных рандомизированных многоцентровых исследований DIAL [38] и ZAFRA [39]. В исследовании DIAL в параллельных группах проводилось сравнительное изучение эффективности лерканидипина в дозе 10-20 мг/сут и ингибитора АПФ рамиприла в дозе 5-10 мг/сут. у больных АГ и СД 2-го типа, осложненным постоянной микроальбуминурией (МАУ). Период наблюдения составил от 9 до 12 месяцев. Результаты исследования продемонстрировали существенное снижение АД и уменьшение МАУ в обеих группах. Статистически значимых отличий между группами не было [38].

В исследовании ZAFRA [39] принимали участие пациенты с хронической почечной недостаточностью (ХПН), получающие терапию ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II, однако не достигавшие на этой терапии целевого уровня АД. Добавление к проводимой терапии лерканидипина 10 мг в сутки приводило к снижению АД у 89,2% пациентов, а у 58,5% был достигнут целевой уровень АД. Кроме того, комбинированная антигипертензивная терапия через 6 месяцев привела к увеличению клиренса креатинина, снижению уровня холестерина. Следует подчеркнуть, что ни у одного пациента, принимавшего лерканидипин 10 мг в сутки, не было зарегистри-

ровано отеков ног — побочного эффекта, характерного для дигидропиридиновых АК. Результаты исследования показали высокую безопасность и антигипертензивную эффективность лерканидипина у больных ХПН [39].

Дополнительные антиоксидантный и антиатерогенный эффекты лерканидипина, проявляющиеся в стабилизации плазматической мембраны и уменьшении проникновения и депонирования свободного холестерина в стенке сосуда, позволяют рекомендовать этот АК больным с атеросклеротическим поражением артерий различной локализации — коронарных, мозговых, периферических. Кроме того, было подтверждено и положительное влияние лерканидипина на микроциркуляторное русло. В оригинальном исследовании M. Cesarone и соавт. [40] было выявлено, что лечение лерканидипином пациентов с АГ сопровождается улучшением как периферического кровообращения, так и микроциркуляции в сетчатке.

Лерканидипин не оказывает отрицательного влияния на показатели углеводного и липидного обменов. В исследовании G.L. Viviani [41] проводилось изучение эффективности и безопасности лерканидипина у пациентов с АГ и сахарным диабетом 2-го типа. Исследование было рандомизированным, двойным слепым, сравнительным, в параллельных группах. По результатам рандомизации больные распределялись в группы лечения лерканидипином в дозах 10-20 мг/сут и 20-30 мг/сут, соответственно. У всех пациентов после 8 недель лечения АК наблюдалось снижение уровня гликемии натощак, гликозилированного гемоглобина, фруктозамина, а также площади под кривой при проведении глюкозотолерантного теста, что подтвердило отсутствие отрицательного влияния на углеводный обмен у лерканидипина [41].

В сравнительном исследовании лерканидипина в дозе 10 мг в сутки и эналаприла в дозе 20 мг в сутки у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) было выявлено, что лерканидипин и эналаприл при полугодовом приеме оказывали эквивалентное влияние на снижение АД и уменьшение массы миокарда левого желудочка [18].

По данным исследования R. Fogari и соавт. [19], при сравнительном изучении лерканидипина и лозартана у пациентов с СД 2-го типа, АГ и ГЛЖ было показано, что при одинаковой антигипертензивной эффективности исследуемых препаратов лерканидипин оказывает более выраженное влияние на уменьшение ГЛЖ у данной категории больных ($p=0,037$), чем антагонист рецепторов ангиотензина II лозартан.

Заключение

Результаты проведенных исследований выявили группы больных, которым наиболее показано на-

значение антигипертензивной терапии именно лерканидипином, — это пожилые больные с систолической АГ, пациенты со стенозирующим поражением сонных артерий или с высоким риском развития мозгового инсульта; больные ИБС на фоне АГ; сахарным диабетом или метаболическим синдромом; пациенты с АГ и систолической дисфункцией левого желудочка (с фракцией выброса меньше 40%); пациенты с реноваскулярной гипертензией.

Литература

1. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: МИА; 2005.
2. Herbet 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.
3. Шлигель А.С. Доказательная медицина. Перспективы для гомеопатологии. М.: Арнебия; 2004.
4. Barchielli M., Dolfini E., Farina P. et al. Clinical pharmacokinetics of lercanidipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29 Suppl 2:S1-15.
5. Leonardi A., Poggesi E., Taddei C. et al. In vitro calcium antagonist activity of lercanidipine and its enantiomers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29 Suppl 1:S10-S18.
6. Angelico P., Guarneri L., Leonardi A., Testa R. Vascular-selective effect of lercanidipine and other 1,4-dihydropyridines in isolated rabbit tissues. *J Pharm Pharmacol* 1999;51(6):709-14.
7. Herbet L.G., Vecchiarelli M., Leonardi A. Lercanidipine: short plasma half-life, long duration of action. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29 Suppl 1:S19-24.
8. Bianchi G., Passoni A., Griffini P.L. Effects of a new calcium antagonist, Rec 15/2375, on cardiac contractility of conscious rabbits. *Pharmacol Res* 1989;21(2):193-200.
9. De Giorgio L.A., Orlandini F., Malasoma P., Zappa A. Double-blind crossover study of lercanidipine versus amlodipine in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension. *Curr Ther Res* 1999;60(10):511-20.
10. Cafiero M., Giasi M. Long-term (12-month) treatment with lercanidipine in patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29 Suppl 2:S45-49.
11. Barrios V., Navarro A., Esteras A. et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELPSE study. *Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad*. *Blood Press* 2002;11(2):95-100.
12. McClellan K.J., Jarvis B. Lercanidipine. A review of its use in hypertension. *Drugs* 2000;60(5):1123-40.
13. Testa R., Leonardi A., Tajana A. et al. Lercanidipine (Rec 15/2375): a novel 1,4-dihydropyridine calcium antagonist for hypertension. *Cardiovasc Drug Rev* 1997;15(3):187-219.
14. 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;29 Suppl 2:S31-S35.
15. 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 Suppl 2:S54-S58.
16. Morisco C., Trimarco B. Efficacy and tolerability of lercanidipine in comparison and in combination with atenolol in patients with mild to moderate hypertension in double-blind controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29 Suppl 2:S26-S30.
17. Sangiorgi B.G., Putignano E., Calcaro L., Barbagallo M. Efficacy and tolerability of lercanidipine vs. captopril in patients with mild to moderate hypertension in a double-blind controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29 Suppl 2:S36-S39.
18. Sanchez A., Sayans R., Alvarez J.L. et al. Left ventricular hypertrophy regression after a short antihypertensive treatment with lercanidipine vs. enalapril [abstract no. 12]. Fourth European Meeting on Calcium Antagonists; 1999 Oct 27-29; Amsterdam.
19. Fogari R., Mugellini A., Corradi L. et al. Efficacy of lercanidipine vs losartan on left ventricular hypertrophy in hypertensive type 2 diabetic patients [abstract]. *J Hypertens* 2000;18 (Suppl 2):S65.
20. 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 [abstract]. *J Hypertens* 2000;18 Suppl 2:S152.
21. 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* 2000;61(12):850-62.
22. 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;5(4):249-53.
23. Borghi C., Prandin M.G., Dormi A. The use of lercanidipine can improve the individual tolerability to dihydropyridine calcium blockers in hypertensive patients [abstract]. *J Hypertens* 2000;18 Suppl 2:S155.
24. Ninci M.A., Magliocca R., Malliani A. Efficacy and tolerability of lercanidipine in elderly patients with mild to moderate hypertension in a placebo-controlled, double-blind study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29 Suppl 2:S40-S44.
25. Omboni S., Zanchetti A. 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. Multicenter Study Investigators. *J Hypertens* 1998;16(12 Pt 1):1831-8.
26. 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;37(3):203-12.
27. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Антагонисты кальция пролонгированного действия и сердечно-сосудистая заболеваемость: новые данные доказательной медицины. *Кардиология* 2001;(4):87-93.
28. Wu J.R., Liou S.F., Lin S.W. et al. Lercanidipine inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal formation via reducing intracellular reactive oxygen species and inactivating Ras-ERK1/2 signaling. *Pharmacol Res* 2009;59(1):48-56.
29. Corsini A., Bonfatti M., Quarato P. et al. Effect of the new calcium antagonist lercanidipine and its enantiomers on the migration and proliferation of arterial myocytes. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;28(5):687-94.
30. Grossman E., Messerli F.H. Calcium antagonists. *Prog Cardiovasc Dis* 2004;47(1):34-57.
31. Specchia G., Saccaggi S.P., Ghezzi C. Cardiovascular safety of lercanidipine in patients with angina pectoris: a review of six randomized clinical trials. *Curr Ther Res* 2001;62(1):3-15.
32. Acanfora D., Gheorgiade M., Rotiroli D. et al. Acute dose-response, double-blind, placebo-controlled pilot study of lercanidipine in patients with angina pectoris. *Curr Ther Res* 2000;61(5):255-65.
33. Leenen F.H. Dihydropyridine calcium antagonists and sympathetic activity: relevance to cardiovascular morbidity and mortality. In: Epstein M, editor. *Calcium Antagonists in Clinical Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Hanley & Belfus; 1998. P.527-52.
34. Epstein M. Safety of calcium antagonists as antihypertensive agents: an update. In: Epstein M (ed). *Calcium Antagonists in Clinical Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Hanley & Belfus; 1998. P.553-71.
35. Sabbatini M., Tomassoni D., Amenta P. Influence of treatment with Ca²⁺ antagonists on cerebral vasculature of spontaneously hypertensive rats. *Mech Ageing Dev* 2001;122(8):795-809.
36. Sabbatini M., Leonardi A., Testa R. et al. Effect of calcium antagonists on glomerular arterioles in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2000;35(3):775-9.
37. 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;294(3):948-54.
38. 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, ipertensione, albuminuria, lercanidipina). *Diabetes Nutr Metab* 2004;17(5):259-66.
39. Robles N.R., Ocon J., Gomez C.F. et al. Lercanidipine in Patients with Chronic Renal Failure: The ZAFRA study. *Ren Fail* 2005;27(1):73-80.
40. 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;51(8 Pt 2):S53-63.
41. Viviani G.L. Lercanidipine in type II diabetic patients with mild to moderate arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002;40(1):133-9.

Поступила 27.04.2010

Принята в печать 17.05.2010