

Роль дигидропиридиновых антагонистов кальция в лечении артериальной гипертензии

Г.А.Барышникова, И.И.Степанова,
Н.В.Чупрова, С.А.Чорбинская
Учебно-научный медицинский центр УД
Президента РФ

В статье обсуждаются фармакологические свойства и клиническая эффективность нового блокатора кальциевых каналов лерканидипина в лечении пациентов с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: лерканидипин, артериальная гипертензия, лечение.

Dihydropyridine calcium antagonists in the treatment of hypertension

G.A.Baryshnikova, I.I.Stepanova,
N.V.Chuprova, S.A.Chorbinskaya
Educational-scientific medical centre of the
Administration of the President of the Russian
Federation, Moscow

The article discusses pharmacological features and clinical effectiveness of the new generation calcium antagonist called lercanidipine in the treatment of hypertension.

Keywords: lercanidipine, hypertension, treatment.

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения, что обусловлено ее высокой распространенностью (в России АГ страдают около 40% лиц старше 18 лет), способностью АГ вызывать поражение органов-мишеней (сердце, почки, сосуды), и увеличивать частоту развития таких тяжелых осложнений, как инфаркт миокарда, инсульт, хроническая сердечная недостаточность, ухудшение функции почек вплоть до развития терминальной почечной недостаточности. При эффективном лечении АГ достоверно снижается риск сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистая смертность, то есть достигается основная цель лечения АГ. Европейские и Российские ре-

комендации по диагностике и лечению АГ [1] выделяют пять основных классов противогипертензивных препаратов: диуретики, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы ангиотензиновых рецепторов. При выборе тактики ведения больного необходимо учитывать уровень АД, наличие и характер имеющихся факторов риска, органов-мишеней, ассоциированных с АГ заболеваний (ишемическая болезнь, сахарный диабет, заболевания почек) и состояний. Разумеется, выбирая стратегию лечения АГ, следует учитывать опыт применения различных препаратов у пациента (как эффективность, так и переносимость). Другими словами, выбор препарата должен быть индивидуализирован.

Дигидропиридиновые антагонисты кальция (АК) на протяжении многих лет были и остаются препаратами первого ряда, особенно у пациентов с изолированной систолической гипертонией (ИСАГ), с сопутствующей ИБС, атеросклерозом сонных и коронарных артерий. К их несомненным достоинствам относится метаболическая нейтральность, сохранение эффективности при одновременном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов, отсутствие синдрома отмены и влияния на сексуальную функцию у мужчин. Кроме классификации АК по химическому строению, их разделяют также на I (короткодействующие), II и III поколения (пролонгированного действия) (таблица). Поскольку многочисленными исследованиями доказано, что короткодействующие АК способны повысить риск развития ишемии миокарда (из-за повышения активности симпатико-адреналовой системы в ответ на быстрое и мощное сосудорасширяющее действие), их применение ограничено неотложными состояниями, например, короткодействующий нифедипин применяется для купирования гипертонического криза. Напротив, АК пролонгированного действия способны снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а по способности снижать риск инсульта даже являются лидерами среди прочих антигипертензивных препаратов (исследования ALLHAT, VALUE). Одним из самых серьезных доказательств эффективности современных АК явились результаты метаанализа 13 крупных исследований (около 104 тыс пациентов, страдающих АГ), согласно которому при терапии дигидропиридиновыми АК достоверно снижался риск развития инсульта, причем это снижение не было напрямую связано с влиянием на уровень АД [2].

Поэтому только АК II–III поколений могут применяться для длительного непрерывного лечения АК. Наряду с амлодипином и лацидипином к АК III поколения относится лерканидипин, обладающий рядом преимуществ перед прочими АК. Прежде всего, следует подчеркнуть более высокую сосудистую селективность лерканидипина по сравнению с амлодипином, фелодипином, лацидипином (рис. 1) [3], что объясняет отсутствие отрицательного инотропного действия в отличие от других антагонистов кальция дигидропиридинового ряда.

Лерканидипин, как и другие АК дигидропиридинового ряда, обратимо связывается с кальциевыми

Сведения об авторах:

Барышникова Галина Анатольевна – д.м.н., профессор кафедры семейной медицины ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Степанова Ирина Ираклиевна – к.м.н., доцент кафедры семейной медицины ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Чупрова Наталья Владимировна – врач Центральной клинической больницы Главного Медицинского управления УД Президента РФ

Чорбинская Светлана Алексеевна – д.м.н., профессор, зав кафедрой семейной медицины ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

каналами L-типа гладкомышечных клеток сосудов, что сопровождается вазодилатацией, снижением периферического сосудистого сопротивления и снижением АД без существенного повышения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Благодаря высокой липофильности и, соответственно, высокому мембранному коэффициенту распределения (мембранная фармакокинетика), лерканидипин депонируется внутри двойного липидного слоя мембран гладкомышечных клеток сосудов. Способность лерканидипина накапливаться в мембране обеспечивает продолжительную блокаду кальциевых каналов при относительно недолгом периоде циркуляции препарата в крови (2–5 ч). В результате сосудорасширяющее и, соответственно, антигипертензивное действие препарата зависит именно от концентрации его в клеточной мембране, а не в плазме крови, как у других АК (с плазменной фармакокинетикой). Антигипертензивный эффект лерканидипина развивается постепенно и сохраняется длительно (коэффициент Т/Р превышает 83%).

В исследовании ELYPSE изучали антигипертензивную эффективность лерканидипина в дозе 10 мг/сут у 9059 пациентов с АГ I–II степени [4]. Уже через месяц отмечено снижение систолического АД на $13,5 \pm 11,5$ мм рт. ст., диастолического АД – на $9,4 \pm 7,7$ мм рт. ст. (рис. 2). Через 3 мес отмечено нарастание антигипертензивного эффекта и, что очень важно, незначительное, но достоверное ($p < 0,01$) уменьшение ЧСС по сравнению с исходными показателями (как известно, увеличение ЧСС сопровождается увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений).

У лиц с мягкой и умеренной АГ монотерапия лерканидипином в дозе 10 мг/сут на протяжении 4 нед приводила к нормализации АД в 72–89% случаев [5], увеличение дозы лерканидипина до 20 мг/сут достоверно усиливало его антигипертензивный эффект [6].

Двойные слепые перекрестные исследования показали, что у пациентов с мягкой и умеренной АГ прием лерканидипина в течение 2–16 нед в суточной дозе 10–20 мг дает такой же антигипертензивный эффект, как и нифедипин замедленного высвобождения в дозе 20–40 мг 2 раза в сутки, нифедипин GITS в дозе 30–60 мг 1 раз в сутки, амлодипин в дозе 10 мг/сут, фелодипин в дозе 10–20 мг/сут и верапамил-SR в дозе 240 мг/сут [7, 8].

У больных с тяжелой АГ при назначении лерканидипина 20 мг/сут через месяц диастолическое АД снизилось в среднем на 22 мм рт. ст. При изолированной систолической АГ у пожилых пациентов применение лерканидипина в суточной дозе 10–20 мг в течение 8 нед по сравнению с плацебо позволило достичь значительного снижения систолического АД – в среднем на 32 мм рт. ст. [9].

В многоцентровом рандомизированном исследовании CONORT сравнили эффективность и переносимость лерканидипина (в дозе 10–20 мг/сут), амлодипина и лацидипина у 828 лиц старше 60 лет. Во всех трех группах достигнуто сопоставимое снижение АД – на 20/10 мм рт. ст. через 4 нед и на 30/14 мм рт. ст. – через 6 мес терапии [10]. Периферические отеки значительно чаще развивались в группе амлодипина (19%) и чаще приводили к отмене препарата (8,5%) по сравнению с лерканидипином (соответственно 9,0% и 2,1%). Частота других побочных эффектов в группах амлодипина и лерканидипина не отличалась.

Лерканидипин обладает органопротективным действием: по способности обеспечить регресс гипертрофии миокарда левого желудочка у лиц с АГ



**Эффективный контроль АД¹ /
24-ч антигипертензивное
действие²**



**Оптимальная переносимость
среди других дигидропиридиновых
антагонистов кальция /
Меньше отеков голени^{3,4}**



**Высокая приверженность лечению
артериальной гипертензии⁵**

**Эталон приверженности лечению
артериальной гипертензии**



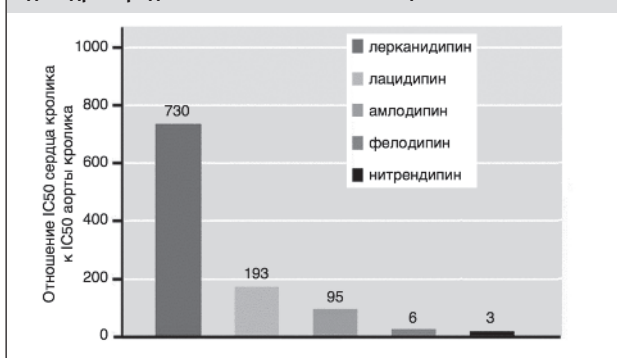
**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

1 Cafiero M et al., J Cardiovasc Pharmacol 29 (2), S: 45–49 (1997)
2 De Giorgio LA et al., Curr Ther Res, 60, S: 511–520 (1999)
3 Lund Johansen P et al., J Hypertens 21 (5), S: 1003–1010 (2003)
4 Borghi C et al., Blood Pressure 12 (1), S: 14–21 (2003)
5 Barrios V et al., Int J Clin Pract 62 (5), S: 723–728 (2008)

123317, г. Москва, Пресненская набережная, д.10, БЦ «Башня на набережной»,
блок Б; Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru/>

ПОЛНАЯ ИНФОРМАЦИЯ СОДЕРЖИТСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Рис. 1. Тропность к мембранам сосудов различных дигидропиридиновых антагонистов кальция



лерканидипин превосходит блокатор рецепторов ангиотензина II лозартан (рис. 3), сопоставим с ингибитором АПФ эналаприлом [11, 12]. Подобно другим АК лерканидипин улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию, обладает антиатерогенным действием, не связанным с его антигипертензивной эффективностью.

Доказано, что лерканидипин обладает нефропротективными свойствами. По данным M.Sabbatini и соавт. [13], в отличие от большинства антагонистов кальция, лерканидипин расширяет не только приносящие, но и выносящие артериолы, предупреждая повреждение клубочков и собирательных трубочек у крыс со спонтанной гипертензией. По мнению авторов, нефропротективное действие лерканидипина не связано с его влиянием на АД.

В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании DIAL [14] сравнивали лерканидипин (10 мг/сут) и рамиприл (5 мг/сут) по способности снижать уровень экскреции альбумина и АД у больных с СД 2 типа и персистирующей микроальбуминурией. 180 больных были рандомизированы в группу лерканидипина (91 больной) и рамиприла (89 больных). Лерканидипин вызывал значительное снижение уровня экскреции альбумина по сравнению с исходным уровнем, причем статистически значимых различий по сравнению с рамиприлом не отмечалось (рис. 4).

Рис. 2. Влияние лерканидипина на систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД), ЧСС в исследовании ELYPSE

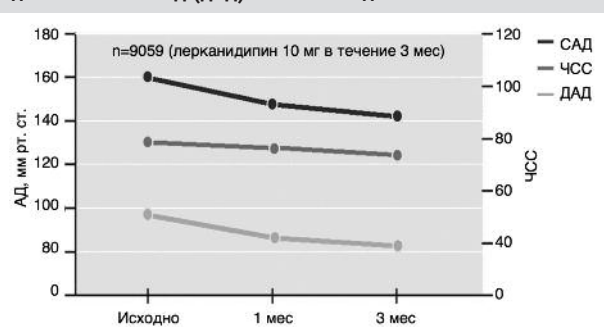
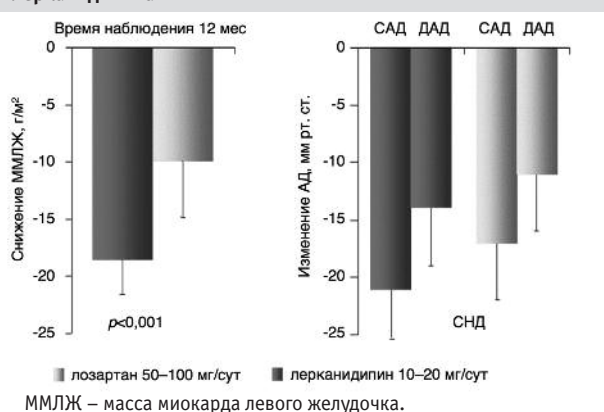


Рис. 3. Сравнительная антигипертензивная эффективность и влияние на гипертрофию левого желудочка лозартана и лерканидипина



В исследовании ZAFRA [15] были включены 175 пациентов с хронической почечной недостаточностью различной этиологии, получавшие ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II, у которых сохранялись повышение АД и протеинурия. Через 6 мес после присоединения лерканидипина в дозе 10 мг/сут увеличилось число больных с целевым уровнем АД, снизилась протеинурия, улучшилась функция почек (рис. 5).

Информация о препарате

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика. Лерканидипин – селективный блокатор кальциевых каналов дигидропиридиновой группы, подавляющий трансмембранный ток кальция в клетки сердца и гладких мышц. Механизм его гипотензивного действия обусловлен прямым релаксирующим влиянием на гладкие мышцы сосудов, за счет чего снижается ОПСС. Несмотря на короткий период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови, лерканидипин оказывает длительное антигипертензивное действие за счет высокого коэффициента мембранного распределения; не обладает отрицательным инотропным эффектом за счет высокой сосудистой селективности. Редко отмечают коллаптоидные реакции с рефлекторной тахикардией ввиду постепенного развития вазодилатации.

Фармакокинетика. Лерканидипин полностью всасывается после приема внутрь. C_{max} в плазме крови достигается приблизительно через 1,5–3 ч; степень связывания с белками плазмы крови – >98%. Вследствие интенсивного метаболизма при первичном прохождении через печень абсолютная биодоступность лерканидипина, принятого после еды, составляет около 10%, при этом она снижается до 1/3 этого значения, если препарат применяют у здоровых добровольцев натощак. $T_{1/2}$ составляет 8–10 ч, а терапевтическое действие продолжается на протяжении 24 ч вследствие высокой степени связывания с липидной мембраной. При повторном применении кумуляция не отмечена. Биодоступность лерканидипина

Леркамен® (Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп)
Лерканидипин
Таблетки п.о., 10 мг, 20 мг

на после перорального применения значительно повышается после приема пищи (в 4 раза), поэтому препарат принимают натощак. При пероральном применении лерканидипина его концентрация в плазме крови непрямо пропорциональна принятой дозе (нелинейная кинетика). После приема 10; 20 и 40 мг C_{max} в плазме крови имели соотношение 1:3:8, а AUC, соответственно, 1:4:18, что указывает на постепенное насыщение метаболизма при первом прохождении. Таким образом, биодоступность лерканидипина увеличивается с повышением дозы. Фармакокинетика лерканидипина у лиц пожилого возраста и у пациентов с дисфункцией почек или печени легкой и средней тяжести мало отличается от таковой в общей популяции. При тяжелой дисфункции почек или у пациентов, находящихся на гемодиализе, концентрация препарата в плазме крови повышается (около 70%). При средней или тяжелой дисфункции печени системная биодоступность лерканидипина, вероятно, повышается, поскольку он метаболизируется главным образом в печени.

ПОКАЗАНИЯ

Эссенциальная артериальная гипертензия легкой или средней тяжести.

Разделы: Применение, Противопоказания, Побочные эффекты, Особые указания, Взаимодействие, Передозировка, – см. в инструкции по применению препарата.

Классификация антагонистов кальция (T.Toyo-Oka, W.G.Nayler, 1996)

Химическая структура	I поколение	II поколение		III поколение
		IIa	IIb	
Дигидропиридины	нифедипин	нифедипин SR/GITS фелодипин ER исрадипин SR	исрадипин нимодипин нисолдипин	амлодипин лацидипин лерканидипин
Фенилкамины	верапамил	верапамил SR		
Бензотиазепины	дилтизем	дилтизем SR		

Рис. 4. Влияние лерканидипина и рамиприла на скорость экскреции альбумина – СЭА (исследование DIAL)

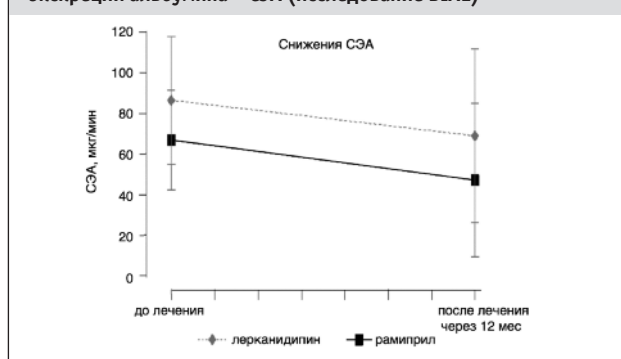


Рис. 6. Влияние на кровоток в общих сонных артериях лерканидипина и нимодипина

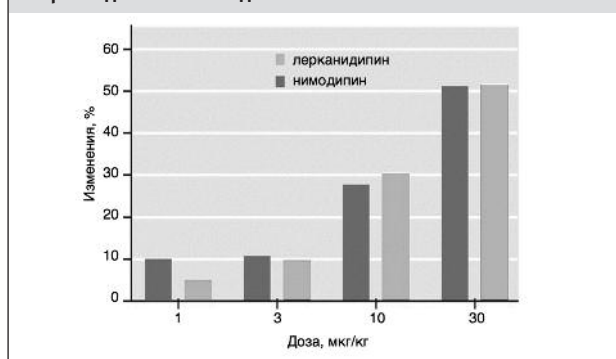


Рис. 5. Влияние лерканидипина на функцию почек и протеинурию у больных ХПН в исследовании ZAFRA

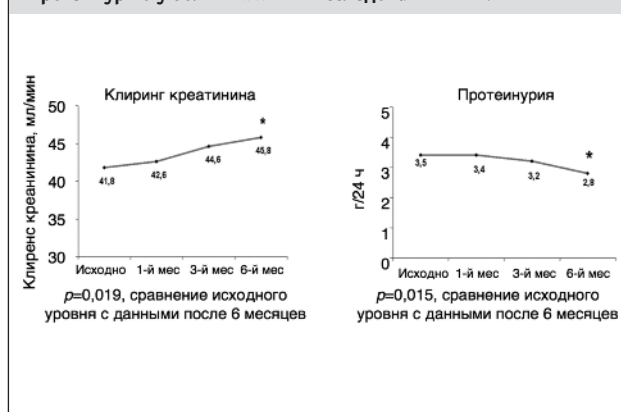
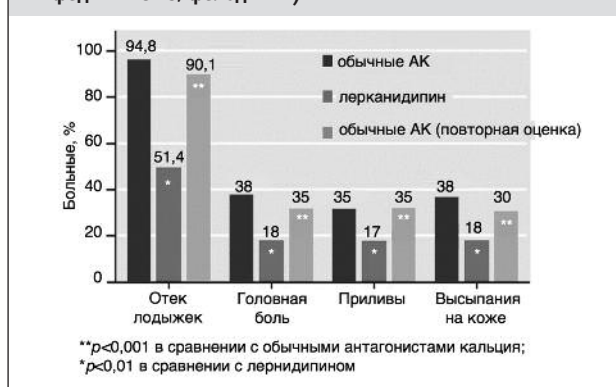


Рис. 7. Переносимость лерканидипина в сравнении с другими дигидропиридиновыми антагонистами кальция (амлодипин, нифедипин GITS, фелодипин)



У больных пожилого возраста лерканидипин выглядит особенно привлекательным, поскольку, снижая АД, улучшает мозговой кровоток (рис. 6) [16]; в этом отношении лерканидипин подобен нимодипину, назначаемому неврологами при субарахноидальных кровоизлияниях. А по способности уменьшать отношение толщины стенки церебральной артерии к ее просвету лерканидипин в экспериментальном исследовании на крысах со спонтанной гипертензией превзошел такие антигипертензивные препараты как гидралазин, манидипин, нимодипин [17]. Важна еще и очень хорошая переносимость лерканидипина у пожилых пациентов. Во всяком случае, частота побочных эффектов у пожилых (5,4%) и более молодых пациентов (6,6%) не отличалась [18].

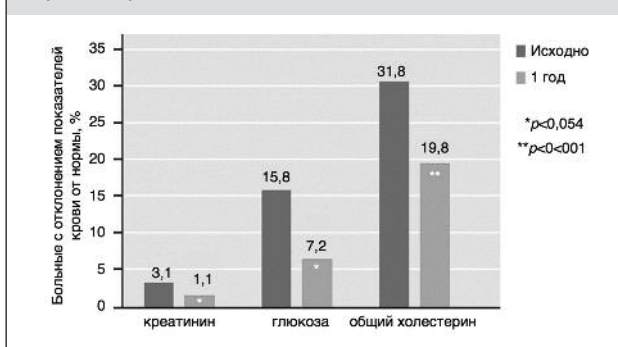
Лерканидипин не ухудшает липидный и углеводный виды обмена, более того в исследовании M.Caffiero с соавт. [19] при назначении лерканидипина в дозе 10–20 мг 355 больным с умеренной АГ через 12 мес число больных с отклонением от нормы уровней глюкозы, общего холестерина и креатинина достоверно уменьшилось (рис. 8). Лерканидипин хорошо переносился. Только у 5,6% больных препарат был отменен из-за развития побочных эффектов. Через 12 мес более 80% больных оказались приерженными проводимой терапии.

Очень хорошая переносимость лерканидипина была продемонстрирована в исследовании C.Borghesi с соавт. [20], когда перевод пациентов, получавших такие АК, как амлодипин, нифедипин GITS, фелодипин, на терапию лерканидипином в дозе 10–20 мг/сут привел через 4 нед к достоверному снижению частоты головных болей, приливов и отеков голеней. При возврате предыдущей терапии увеличивалась частота ранее выявляемых побочных эффектов (рис. 9), что, несомненно, свидетельствует о лучшей переносимости лерканидипина по сравнению с вышеперечисленными АК.

При недостаточной эффективности атенолола, эналаприла или гидрохлортиазида с амилоридом назначение в дополнение к этим препаратам лерканидипина в дозе 10 мг/сут уже через 4 нед позволило достичь целевого уровня диастолического АД у 76% больных; через 12 нед число больных, достигших целевого уровня диастолического АД, увеличилось до 92% [21].

Лерканидипин может быть добавлен по сути дела к любому другому антигипертензивному препарату с целью достижения целевого АД. Комбинация лерканидипина с ингибиторами АПФ относится к рациональной, согласно национальным рекомендациям по диагностике и лечению АГ (4-й пересмотр, 2010), так как в этом случае помимо повышения эф-

Рис 8. Уменьшение доли пациентов с отклонением от нормы креатинина, глюкозы и холестерина крови через 12 мес терапии лерканидипином



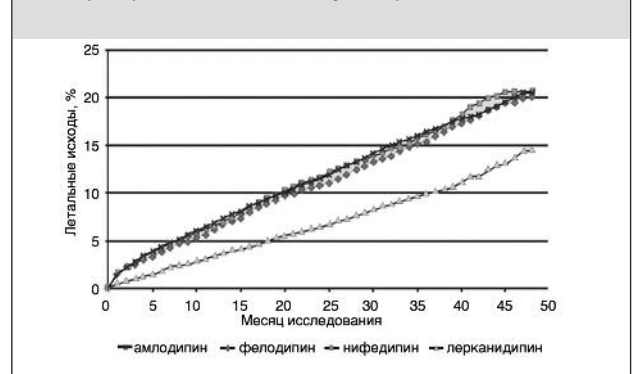
фективности противогипертензивной терапии можно рассчитывать на уменьшение выраженности возможных нежелательных эффектов. Лерканидипин способен уменьшить выраженность сухого кашля благодаря снижению гиперреактивности бронхов, а ингибитор АПФ позволяет уменьшить отеки стоп и голеней, которые могут появляться при использовании любого антагониста кальция из-за присущего им артериолярного вазодилатирующего эффекта (хотя при использовании лерканидипина достоверно реже) за счет вазодилатации посткапиллярных венул, снижая гидростатическое давление в капиллярах. За рубежом несколько лет назад появилась и с успехом применяется официальная комбинация лерканидипина и эналаприла.

Высокая антигипертензивная эффективность лерканидипина, возможность комбинации его с любым другим антигипертензивным препаратом, хорошая переносимость и метаболическая нейтральность послужили основанием к его применению в описываемой ниже клинической ситуации.

Клинический случай. Пациентка, 62 года, страдает АГ с 30-летнего возраста, поначалу регулярной терапии не получала, АД не превышало 150/100 мм рт. ст. Наследственность отягощена (оба родителя страдали АГ). Стала регулярно принимать антигипертензивные препараты после того, как дважды была госпитализирована с гипертоническим кризом. Последние 10 лет принимала индапамид ретард и Небилет® 5 мг/сут, с хорошим эффектом. Однако 2 года назад пациентка попала в автокатастрофу (перелом ноги с последующим неудачным остеосинтезом и ушиб мозга). После этого АД, несмотря на продолжающийся прием вышеуказанных препаратов, стало повышаться до 180–190/100–110 мм рт. ст. К терапии были добавлены эналаприл 10 мг 2 раза в сутки и фелодипин 5 мг/сут, однако появились мучительный сухой кашель и выраженные отеки голеней, заставившие пациентку отказаться от их применения. Были назначены бисопролол 2,5 мг/сут, валсартан 160 мг/сут, индапамид ретард 1,5 мг утром и моксонидин 0,4 мг вечером. Помимо этого больная принимает ацетилсалициловую кислоту 100 мг и аторвастатин 10 мг (оба препарата вечером). Несмотря на четкое выполнение рекомендаций по приему препаратов, сохраняется повышение АД до 180/100 мм рт. ст., которое одинаково часто может регистрироваться как утром, так и вечером. Больная обратилась для коррекции терапии, так как плохо переносит повышенные цифры АД (тяжесть в затылке, слабость, головокружение). Больная страдает ожирением (индекс массы тела 32 кг/м²).

При обследовании: отрицательная динамика ЭКГ в виде сглаженного зубца Т в III, AVF (предыдущая ЭКГ была снята около 2-х лет назад), ритм синусовый, 58 ударов в 1 мин, хотя болей в области сердца не отмечает. ЭхоКГ: умеренная гипертрофия левого желудочка (тол-

Рис 9. Влияние 4-летнего приема лерканидипина и других дигидропиридиновых АК на общую смертность



щина задней стенки и межжелудочковой перегородки 1,2 мм), дилатации полостей сердца не отмечено, нарушения сократительной функции сердца не выявлено (фракция выброса 63%), нарушение диастолической функции I тип. Общий анализ крови и мочи без особенностей. Обнаружена микроальбуминурия (180 мг/сут). При УЗИ почек обнаружены несколько кист в левой почке диаметром до 1,5 см (рекомендовано наблюдение). Креатинин – 89 мкмоль/л, мочевины – 6,9 ммоль/л, калий плазмы – 4,05 ммоль/л.

К проводимой терапии был добавлен лерканидипин (Леркамен®) 10 мг/сут вечером. Через 10 дней доза препарата была увеличена до 20 мг/сут. Еще через 2 нед АД снизилось до 150/90–95 мм рт. ст. Больная чувствует себя лучше, головные боли не беспокоят, претибальных отеков нет. Рекомендовано ограничить потребление поваренной соли и калорийность рациона с целью снижения избыточной массы тела; на повышение физической активности рассчитывать трудно (после автокатастрофы очень долго восстанавливалась, ходит с трудом, пользуется тростью).

Данное наблюдение подтвердило данные о способности лерканидипина в составе комбинированной терапии снижать АД у больных, резистентных к терапии другими антигипертензивными препаратами.

Выбор препарата для пациентки, столкнувшейся с проблемой переносимости ингибиторов АПФ и АК амлодипина, не случаен. Как уже говорилось, лерканидипин хорошо переносится. По данным метаанализа 20 клинических плацебо-контролируемых исследований, включавших около 1800 больных АГ, нежелательные явления встречались у 11,8% больных, получавших лерканидипин (10–20 мг/сут, n=1317) и у 7% больных на плацебо (n=227), причем доля больных, отказавшихся от продолжения терапии, в обеих группах не отличалась. Причем, если стартовой дозой лерканидипина избирается доза 20 мг, частота побочных эффектов оказывается выше, а если стартовая доза составляет 10 мг, и лишь спустя какое-то время увеличивается до 20 мг – частота побочных эффектов была значительно ниже.

Еще более впечатляющими оказались данные о переносимости лерканидипина в суточной дозе 10 мг по завершении многоцентрового 6-недельного исследования, включавшего 32 345 больных мягкой и умеренной АГ с сопутствующими ИБС, сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточностью, дислипидемией: частота побочных реакций оказалась крайне низкой (покраснение лица – 0,3%, периферические отеки – 0,14%, сердцебиение – 0,06%) [22].

А в отношении небольшой вероятности появления отеков голеней и стоп (явившихся причиной отказа нашей пациентки от амлодипина), при применении лерканидипина мы ориентировались еще и на результаты исследования R.Fogari и соавт. [23]. Авторы

в своем исследовании использовали известный закон: тело, погруженное в воду, вытесняет объем жидкости, равный объему погруженного тела, то есть был исключен субъективизм в оценке выраженности претибальных отеков. Оказалось, что при погружении в воду ног больных, получавших лерканидипин, объем вытесненной воды гораздо меньше по сравнению с больными, получавшими нифедипин GITS. В другом исследовании были получены сходные результаты: при оценке выраженности отеков голени у больных АГ женщин, находящихся в постменопаузе, получавших лерканидипин и амлодипин (в группе лерканидипина выраженность отеков была в 11,4 раза меньше) [24].

В Австралии была ретроспективно изучена общая смертность у больных АГ, получавших дигидропиридиновые АК (амлодипин, фелодипин, нифедипин и лерканидипин) в виде моно- или комбинированной терапии [25]. Через 4 года общая смертность в группах нифедипина, амлодипина и фелодипина оказалась на 75% выше по сравнению с лерканидипином (рис. 9). Следует отметить, что больные, получавшие лерканидипин, значительно реже отказывались от продолжения терапии. Одной из возможных причин лучшего влияния лерканидипина на прогноз может быть влияние на центральное пульсовое давление. S.Isla и соавт. при назначении в течение 10 нед пациентам старше 60 лет с изолированной систолической АГ периндоприла, атенолола, лерканидипина или тиазидного диуретика бендрофлуазид обнаружили снижение центрального пульсового давления в группе периндоприла, лерканидипина и диуретика, в то время как атенолол на центральное пульсовое давление влияния не оказывал. Причем, лерканидипин снижал индекс аугментации (повышение индекса означает увеличение жесткости аорты), в то время как атенолол его повышал [26].

На основании вышесказанного можно сделать вывод, что антагонист кальция третьего поколения лерканидипин является высокоэффективным, длительно действующим антигипертензивным препаратом для лечения АГ любой стадии и степени тяжести. Он обладает органопротекторными свойствами и может успешно применяться как в качестве монотерапии, так и в комбинации с любыми другими (кроме дигидропиридиновых антагонистов кальция) антигипертензивными препаратами.

В России лерканидипин представлен под торговым названием Леркамен® (компания «Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп»). Леркамен® выпускается в таблетках по 10 и 20 мг по 28 или 60 штук в упаковке (таблетки делимые). Рекомендованная доза, согласно официальной инструкции, составляет 10 мг 1 раз в сутки, при необходимости дозу следует увеличить до 20 мг 1 раз в сутки. Леркамен® не только эффективно снижает АД, но и обладает лучшей среди всех антагонистов кальция дигидропиридинового ряда переносимостью, что с учетом удобства применения (соответствие девизу «Один день – одна таблетка») позволяет рассчитывать на более высокий уровень приверженности пациентов назначенной терапии.

Литература

1. Рекомендации РМОАГ/ВНОК по диагностике и лечению артериальной гипертензии (IV пересмотр), 2010.
2. Angeli F. et al. Calcium channel blockade to prevent stroke in hypertension: a meta-analysis of 13 studies with 103,793 subjects. *Am J Hypertens.* 2004 Sep; 17 (9): 817–22.
3. Angelico P., Guarneri L., Leonardi A. et al. Vascular-selective effect of lercanidipine and other 1,4-dihydropyridines in isolated rabbit tissues. *J. Pharmacol.* 1999; 51: 709–714.
4. 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.
5. Bang L.M., Chapman T.M., Goa K.L. 2003. Lercanidipine: a review of its efficacy in the management of hypertension. *Drugs.* 63: 2449–72.
6. Paterna S., Licata A., Arnone S. et al. Lercanidipine in two different dosage regimens as a sole treatment for severe essential hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1997; 29 (Suppl. 2): S50–53.
7. 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): S31–35.
8. 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).* 5: 249–53.
9. Barbagallo M., Barbagallo S.G. Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension. *Aging Clin. Exp. Res.* 2000; 12 (5): 375–379.
10. Zanchetti A. Emerging data on calcium-channel blockers: the COHORT study. *Clin Cardiol.* 2003; 26 (Suppl. 2): II: 17–20.
11. Fogari R., Mugellini A., Corradi L. et al. Efficacy of lercanidipine vs losartan on left ventricular hypertrophy in hypertensive type 2 diabetic patients [abstract no. P1.191]. *J. Hypertens.* 2000; 18 (Suppl. 2): S65.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Sironi G., Colombo D., Greto L. et al. Regional vasodilating effects of lercanidipine in dogs// ISHR XVI World Congress, 1998.
17. Sabbatini M., Tomassoni D., Amenta F. Influence of treatment with Ca²⁺ antagonists on cerebral vasculature of spontaneously hypertensive rats. *Mechanisms of Ageing and Development.* 2001; 122: 795–809.
18. 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.* 8: 92–101.
19. 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.
20. 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.
21. Rengo F., Romis L. Activity of lercanidipine in double-blind comparison with nitrendipine in combination treatment of resistant essential hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1997; 29: Suppl. 2: S54–58.
22. Marx A., Lichtenthal A., Milbredt C. et al. 2004. Effect of antihypertensive therapy with a new third generation calcium antagonist lercanidipine on patients with concomitant diseases. *J Hypertens.* 22: Suppl 2: S236.
23. 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.
24. Lund-Johansen P., Stranden E., Helberg S. et al. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or amlodipine. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1003–1010.
25. Ortiz M., Calcino G. Inferred Mortality Differences between Dihydropyridine Antihypertensives. *Hypertension.* 2009; 53: 1116.
26. Isla S. Mackenzie, Carmel M., McEniery et al. Comparison of the Effects of Antihypertension Agents on Central Blood pressure and Arterial Stiffness in Isolated Systolic Hypertension. *Hypertension.* 2009; 54: 409–413.