Новый блокатор кальциевых каналов группы дигидропиридина лерканидипин

M.Epstein
The Division of Nephrology, University of Miami School of Medicine, Florida
Heart Disease 2001; 3: 398–407

До настоящего времени во всем мире артериальное давление (АД) недостаточно эффективно контролируется у большинства больных артериальной гипертонией (АГ). В США необходимое снижение АД <140/90 мм рт. ст. достигается менее чем у 30% больных АГ, которым проводится антигипертензивное лечение. В Европе и других странах адекватный контроль АД наблюдается еще реже – в 6–20% случаев [1–3].

Артериальная гипертензия – основной фактор риска внезапной сердечной смерти. К сожалению, ожидается возрастание летальных исходов от АГ и таких ее осложнений, как ишемическая болезнь сердца и инсульт [4]. Повышенное АД напрямую связано с такими сердечно-сосудистыми осложнениями, как инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть, инсульт и почечная недостаточность [5]. Достоверно установлено, что риск сердечно-сосудистых осложнений напрямую зависит от величины АД. Показано, что снижение АД до необходимого уровня приводит к снижению осложнений [5–11].

Шестой доклад Объединенного Национального комитета по профилактике, диагностике и лечению АГ (JNC VI) [12] и Рекомендации Всемирной организации здравоохранения – Международного общества по изучению АГ (WHO-ISH) [13] призывают к активному лечению больных АГ, особенно при сочетании АГ с сахарным диабетом (СД), диабетической нефропатией и другими сопутствующими поражениями органов-мишеней. Более того, в дополнительных клинических рекомендациях к JNC VI особый акцент делается на значимости снижения именно систолического АД [14].

Если хорошо известно, что повышение АД приводит к возрастанию сердечно-сосудистых осложнений, то почему так часто наблюдаются негативные результаты лечения больных АГ? Причин для этого много и часто их несколько. Две основные хорошо известны. Первая – недостаточное применение комбинированного назначения лекарственных препаратов, а вторая – плохая переносимость лекарственных средств. Это, в свою очередь, приводит к нарушению режима лечения. Большое количество больных с недостаточным снижением АД связано с неадекватной антигипертензивной терапией. Большинство побочных эффектов напрямую связано с назначаемыми дозами антигипертензивных препаратов. Использование относительно больших доз препаратов приводит к увеличению побочных эффектов, поэтому многие врачи предпочитают использовать небольшие дозы препаратов, которые не оказывают достаточного гипотензивного эффекта.

У многих гипотензивных препаратов наблюдаются побочные эффекты, характерные для всего класса гипотензивных средств, к которому относится выбранный препарат. Хорошо известно, что 1/4 больных в течение 1-го года лечения перестают принимать назначенный препарат из-за возникающих побочных эффектов [15–18].

Прекращение лечения связано не только с развивающимися побочными эффектами, но и с неспособностью пациентов положительно оценивать результаты лечения и непониманием, что при нерегулярном приеме препаратов или при прекращении терапии возможно развитие осложнений [19]. Врачи должны убедить пациентов, что, во-первых, АГ, несмотря на часто бессимптомное течение, относится к заболеваниям с неблагоприятным прогнозом, во-вторых, у них повышается риск осложнений при ее неправильном лечении, и, в-третьих, их состояние значительно улучшится при правильном подборе антигипертензивной терапии [20–22].

Другой способ достичь целевого уровня АД в клинической практике – применение препаратов с минимальным числом побочных эффектов и комбинированное использование препаратов. Целесообразность комбинированной терапии связана с тем, что при использовании антигипертензивных препаратов разных групп происходит суммация их антигипертензивного действия, и это ведет к повышению эффективности терапии [23]. Например, комбинация блокаторов кальциевых каналов (БКК) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) приводит к эффективному суммированию антигипертензивной активности препаратов при одновременном уменьшении числа побочных эффектов [24].

В связи с высокой эффективностью длительно действующие БКК являются основными лекарственными препаратами при лечении АГ и наиболее часто выписываемыми антигипертензивными препаратами. Они связываются с рецепторами L-типа кальциевых каналов гладкомышечных клеток сосудистой стенки и вызывают вазодилатацию вследствие блокады входа ионов кальция внутрь клетки. БКК – мощные антигипертензивные препараты, не оказывающие неблагоприятное действие на липидный, углеводный или электролитный обмен и не влияющие на инсулинрезистентность [25–28].

Клинические исследования подтверждают безопасность и эффективность БКК дигидропиридинового ряда у больных АГ [29]. Их особенно рекомендуют при лечении пожилых пациентов, больных с систолической АГ, стенокардией, заболеваниями периферических сосудов, СД типа 1 и 2. БКК имеют преимущества перед другими антигипертензивными препаратами в снижении частоты возникновения инсультов у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ и демонстрируют высокую эффективность и хорошую переносимость при комбинированном назначении

с β-блокаторами и ИАПФ [12, 13, 25]. Вместе с тем показано, что интенсивное снижение АД до целевого уровня приводит к снижению сердечно-сосудистых осложнений и сердечной летальности у больных СД, независимо от того, использовались ли диуретики, β-адреноблокаторы, ИАПФ или БКК в качестве препаратов первого выбора [30].

Многие широко используемые БКК имеют общие побочные эффекты – тахикардию, приливы и отеки лодыжек [13]. Отеки лодыжек (наиболее часто встречающееся побочное действие БКК) и другие, реже встречающиеся и неопасные побочные эффекты, – часто беспокоят больных и могут быть причиной отказа от лечения.

Эта обзорная статья посвящена лерканидипину гидрохлориду – эффективному длительно действующему БКК с небольшим числом побочных эффектов.

Лерканидипин в сравнении с другими БКК дигидропиридинового ряда

Лерканидипин зарегистрирован для лечения больных мягкой и умеренной АГ, его рекомендуют назначать в дозе 10 мг 1 раз в день. В случае недостаточного снижения АД доза может быть увеличена до 20 мг 1 раз в сутки.

По своему строению лерканидипин относится к классу 1,4-дигидропиридиновых БКК. Дигидропиридиновые БКК, такие как амлодипин, фелодипин и нифедипин, имеют так называемые амфифильные группы, обладающие как гидрофильными, так и липофильными свойствами. Различия в группе БКК дигидропиридинового ряда связаны с продолжительностью их кинетики и различиями в растворимости внутри двухслойных мембран гладкомышечных клеток сосудов. Например, вариации в мембранном коэффициенте распределения и, следовательно, в липофильности объясняют различия во времени возникновения антигипертензивного действия отдельных БКК дигидропиридинового ряда [32].

Показатели мембранного коэффициента распределения двухмолярного отношения холестерина к фосфолипидам (ХС:ФЛ), полученные в эксперименте на модели мембраны, представлены в табл. 1 [33].

Эти данные показывают значительные различия в мембранной растворимости длительно действующих и кратковременно действующих БКК дигидропиридинового ряда. Длительно действующие БКК дигидропиридинового ряда, такие как лерканидипин и амлодипин, имеют более высокий коэффициент распределения, чем короткодействующие БКК. Например, нимодипин, обладающий относительно низким коэффициентом распределения, имеет предельно короткий период полуэлиминации – 3,5 ч; он быстро распадается внутри клеточной мембраны и относительно быстро удаляется [33].

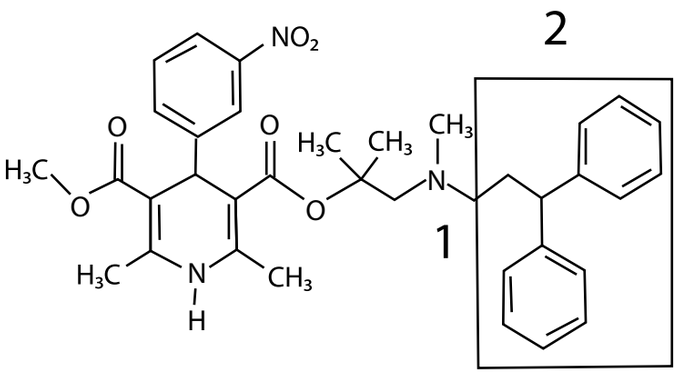
Прототип БКК дигидропиридинового ряда обладает неблагоприятными фармакодинамическими свойствами, характеризующимися быстрым началом вазодилатирующего антигипертензивного действия, которое ведет к симпатической активации и рефлекторной тахикардии. Нифедипин обладает слабой липофильностью, его расчетный логарифм коэффициента мембранного распределения (log P) составляет 2,50. При этом расчетный log P фелодипина и лерканидипина составляет 4,44 и 6,88 соответственно [32].

Таблица 1. Мембранный коэффициент распределения при двухмолярном отношении ХС:ФЛ разных БКК дигидропиридинового ряда

Препарат	Коэффициент распределения	
	0:1 ХС:ФЛ	0,3:1 ХС:ФЛ
Лерканидипин	315,600±7,700	230,900±8,400
Амлодипин	21,300±1,200	19,300±1,300
Нитрендипин	10,100±500	4,700±400
Исрадипин	5,800±400	2,900±200
Нимодипин	5,300±400	2100±200

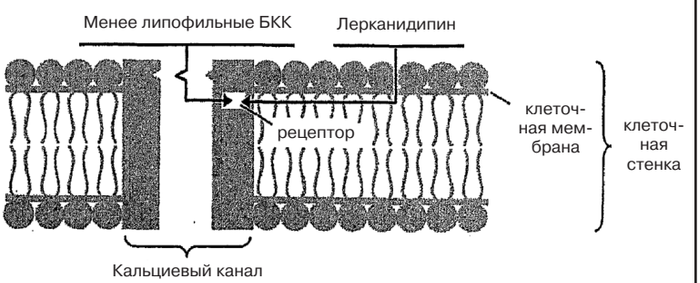
Примечание. Представлены средняя величина ± стандартная ошибка средней, pH 7,0. Таблица модифицирована и демонстрируется с разрешения L.Herbette и соавт. [33].

Рис. 1. Молекулярная структура лерканидипина.



1 – протонная аминогруппа, которая облегчает обмен лерканидипина между плазмой и мембраной гладкомышечной клетки сосуда. Этот быстрый обмен определяет короткий период полуэлиминации лерканидипина. 2 – липофильный «мембранный якорь» (двойная фенильная цепь) связывается с компонентами сосудистой стенки и обеспечивает длительную продолжительность действия. Воспроизведено с разрешения L.Herbette и соавт. [35].

Рис. 2. Механизм действия лерканидипина.



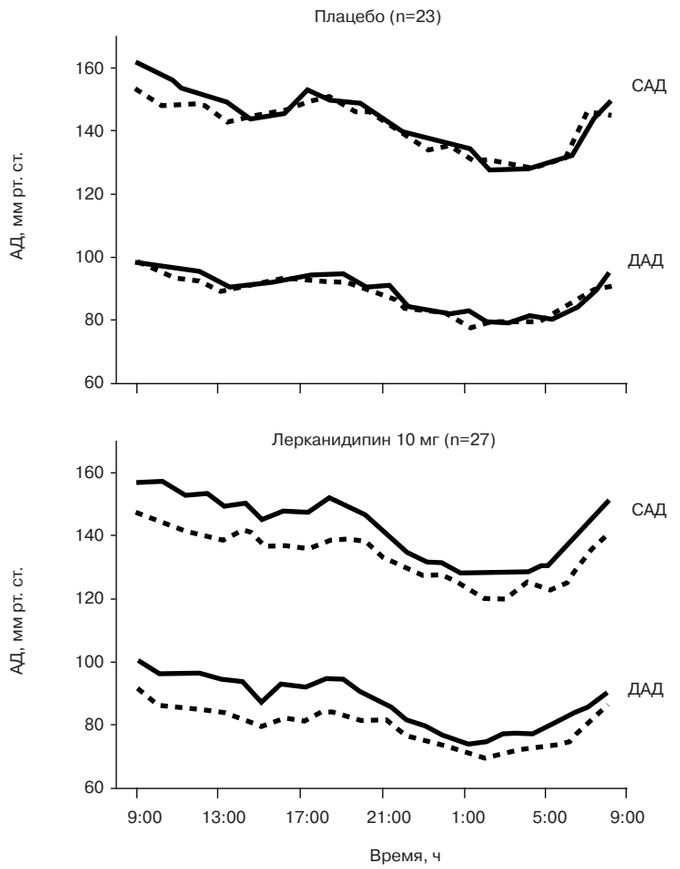
Кальциевый канал
Лерканидипин поступает внутрь клеточной мембраны гладкомышечной клетки сосуда и хранится в липидном слое. Оттуда он постепенно диффундирует в просвет кальциевого канала. Высокая аффинность к клеточной мембране сочетается с быстрым удалением лерканидипина из плазмы. Фиксируясь на клеточной мембране, лерканидипин оказывает длительный блокирующий эффект.

Таблица 2. Фактор толерантности к ХС БКК дигидропиридинового ряда

Препарат	Фактор толерантности к ХС*
Лерканидипин	63 218
Амлодипин	5 544
Исрадипин	62
Нимодипин	62

*Рассчитан как обратная величина ($\times 10^{-3}$) зависимости коэффициента распределения от содержания ХС в клеточной мембране. Изменено с разрешения L.Hcrbcttc и соавт. [35].

Рис. 3. Среднее почасовое систолическое и диастолическое АД до и в конце лечения лерканидипином в дозе 10 мг/сут и плацебо.



Лерканидипин снижал АД в течение 24 ч. При этом сохранялся циркадный ритм изменения АД в течение суток. Сплошная линия – исходное АД, прерывистая – АД в конце лечения. Воспроизведено с разрешения S.Omboni et al. [45].

В связи с короткой продолжительностью действия (2 ч) нифедипин следует принимать 3–4 раза в сутки (если используется его короткодействующая форма). Фелодипин в форме медленно высвобождающихся таблеток назначается 1 раз в сутки. Максимум действия препарата наблюдается через 2,5–5 ч, а период полуэлиминации составляет от 11 до 16 ч [34].

Амлодипин назначается 1 раз в сутки. Его фармакокинетика определяется распределением в плазме. При этом наблюдается постепенное начало действия препарата к 6-му часу; период полуэлиминации – от 30 до 50 ч. Расчетный log P амлодипина составляет 4,3; при этом наблюдается ограничение скорости его проникновения в мембрану [35, 36]. Лерканидипин имеет самый высокий мембранный коэффициент распределения среди БКК дигидропиридинового ряда (см. табл. 1). При этом наблюдаются наиболее плавное начало действия препарата и самая высокая продолжительность действия [32, 35, 37].

Лерканидипин оказывает 24-часовое антигипертензивное действие при однократном приеме [38, 39]. Комбинация таких свойств, как короткое время периода полуэлиминации, постепенное начало действия и длительная продолжительность эффекта, объясняют признанную безопасность и хорошую переносимость данного препарата [35].

Молекулярные основы замедленного и длительного действия лерканидипина

Замедленное начало и выраженная продолжительность действия лерканидипина связаны с особенностями строения его молекулы, которое обеспечивает выраженную липофильность препарата и высокую растворимость внутри двойного слоя мембраны клетки [35, 36, 40]. Структурные варианты арильной группы в 4-й позиции 1,4-дигидропиридинового кольца не основного алкилового эфира, а также разные варианты длины и разветвления эфирной алкиловой группы, связывающей 3,3-дифенилпропиламиновую группу с дигидропиридиновым ядром исследовали с целью выявления молекул, обладающих фармакологической активностью и повышенной липофильностью. В серии данных исследований была получена молекула лерканидипина.

При начальном рассмотрении выявляется определенный парадокс: время плазменного периода полуэлиминации лерканидипина составляет всего лишь 3–5 ч, хотя препарат действует как пролонгированный БКК. Эти уникальные свойства могут быть связаны с наличием липофильной якорной группы, с помощью которой лерканидипин связывается с компонентами сосудистой стенки, и протонной аминогруппы, которая облегчает обмен лерканидипина между плазмой и сосудистой стенкой (рис. 1) [35].

Лерканидипин отличается от других БКК особенностями фармакокинетики, которая определяется взаимодействием препарата с клеточной мембраной (фармакокинетика, контролируемая мембраной). При этом фармакологическая активность препарата определяется содержанием не лерканидипина в плазме, а препарата в сосудистой стенке, в которой лерканидипин может сохраняться достаточно долго. Находясь в мембранных структурах, лерканидипин постепенно взаимодействует с кальциевыми каналами артериальных гладкомышечных клеток (рис. 2) [35].

При этом лерканидипин не проходит через гематоэнцефалический барьер из-за имеющейся огромной боковой молекулярной цепи [41].

Другой уникальной особенностью лерканидипина является его высокий фактор толерантности к ХС – самый высокий среди всех БКК (табл. 2).

Даже при очень высоком уровне ХС, лерканидипин способен проникать в двухслойную клеточную мем-

брану и оказывать блокирующее действие на кальциевые каналы [35]. Способность растворяться в клеточной мембране при атеросклеротическом поражении сосудов является важным фактором в механизме действия лерканидипина. Считается, что увеличение уровня ХС внутри клеточной мембраны может снижать концентрацию и антигипертензивное действие БКК.

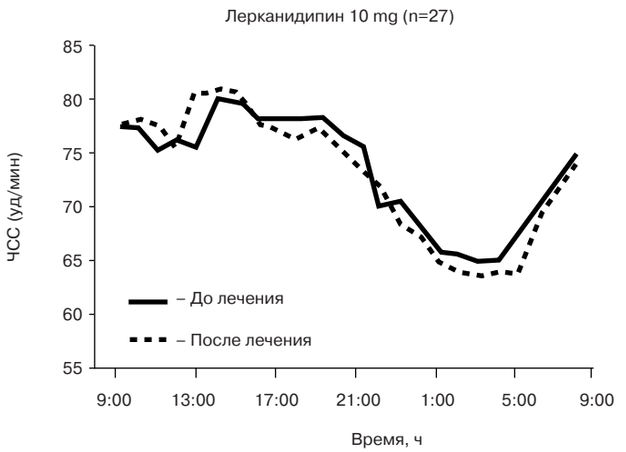
Фармакокинетика лерканидипина

Фармакокинетические свойства лерканидипина изучали у 63 здоровых добровольцев и 74 больных АГ, включая пожилых и молодых пациентов и больных АГ с сопутствующей почечной и печеночной недостаточностью. Обнаружено, что препарат почти полностью абсорбируется при пероральном приеме. Пик плазменной концентрации S-лерканидипина – формы, определяющей фармакологическое действие рацемического вещества, – наблюдается через 2–3 ч после перорального приема препарата у пациентов с мягкой и умеренной АГ [43].

При приеме внутрь лерканидипин активно метаболизируется при первом прохождении до неактивных метаболитов. Распределение препарата в тканях происходит быстро и экстенсивно. Выделение происходит с мочой и калом после соответствующей биотрансформации. При стабильном состоянии накопление препарата при повторном приеме происходит с коэффициентом 1,3–1,4 по сравнению с однократным приемом лерканидипина. Это соответствует наблюдаемому двухфазному выведению препарата со средними периодами полуэлиминации от 3 до 5 ч и от 8 до 10 ч соответственно [44].

Известно, что пища, богатая жирами, замедляет опорожнение желудка. Биодоступность лерканидипина увеличивается при приеме препарата через 5 мин–2 ч после приема жирной пищи в сравнении с приемом препарата натощак. Считается, что это не имеет большого клинического значения [43]. Фармакокинетика лерканидипина изменяется незначительно у пожилых пациентов и больных легкой и умеренной печеночной недостаточностью (Класс А по Ghild-Pough) и почечной недостаточностью (при клиренсе креатинина от 10 до 59 мл/мин и при отсутствии показаний для гемодиализа). Во всех этих случаях не требуется изменения обычной дозы препарата. Лерканидипин необходимо с осторожностью назначать лишь при выраженной почечной или печеночной недостаточности [43].

Рис. 4. Средняя ЧСС до лечения и в конце лечения лерканидипином в дозе 10 мг/сут.



Лерканидипин не оказывал значимого влияния на ЧСС Воспроизведено с разрешения Omboni et al. [45].

Терапевтическая эффективность

Лерканидипин – эффективный антигипертензивный препарат при однократном приеме в дозе от 10 до 20 мг. Продолжительность его действия 24 ч; при этом не нарушается суточный естественный циркадный ритм АД. Это было продемонстрировано в рандомизированном двойном слепом контролируемом плацебо исследовании при проведении суточного мониторирования АД (рис. 3) [45]. Более того, не выявлено влияния лерканидипина на частоту сердечных сокращений – ЧСС (рис. 4) [38, 39, 45–54].

В двойном слепом перекрестном исследовании больных с мягкой и умеренной АГ сравнивали эффективность амлодипина, назначаемого в дозе 10 мг/сут с лерканидипином, назначаемым в дозе 20 мг/сут в течение 4 нед. Обнаружена одинаковая антигипертензивная эффективность препаратов. Суточные профили АД при лечении амлодипином и лерканидипином были идентичны и не отличались друг от друга (рис. 5).

Ряд рандомизированных двойных слепых контролируемых плацебо исследований по сравнительному изучению эффективности лерканидипина с плацебо или другими антигипертензивными препаратами при лечении больных мягкой и умеренной АГ представлены в табл. 3. В рекомендованных дозах лерканидипин оказался таким же эффективным как амлодипин [48], атенолол [49], каптоприл [50], медленно высвобождающийся нифедипин [51], нитрендипин, нифедипин-GITS [53], лозартан [51], эналаприл [55] и кандесартан [56].

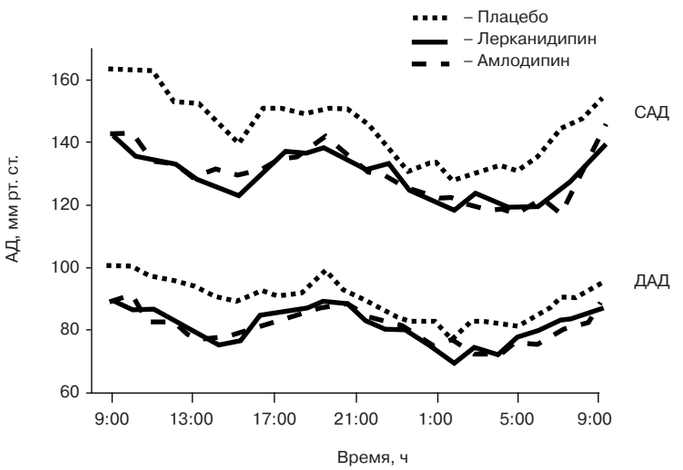
Лерканидипин, назначаемый в виде монотерапии, особенно эффективен и хорошо переносим при лечении пожилых больных (в возрасте от 60 до 85 лет) [38] и пациентов с изолированной систолической гипертонией, определяемой по уровню систолического АД ⩾160 мм рт. ст. и диастолическому АД <95 мм рт. ст. [63]. В исследовании больных с высокой эссенциальной гипертонией (при диастолическом АД >110 мм рт. ст.) лерканидипин был эффективен при однократном назначении в дозе 20–40 мг/сут [47]. Лерканидипин можно назначать в комбинации с другими антигипертензивными препаратами, такими как атенолол [49, 52], эналаприл [52], гидрохлоротиазид [51, 52], амилорид [52] и кандесартан [58].

Сопутствующие физиологические эффекты

В доклинических исследованиях с использованием анатомо-физиологических методов сравнивали эффекты лерканидипина и других БКК дигидропиридинового ряда, таких как амлодипин, манидипин, никардипин и нимодипин. В исследованиях на собаках лерканидипин увеличивал коронарный кровоток [59], снижал АД и общее периферическое сопротивление без возникновения значительной рефлекторной тахикардии, увеличения сердечного выброса и сократимости миокарда [60]. В исследованиях на кроликах показано, что внутривенное введение лерканидипина приводило к снижению АД и улучшению миокардиальной сократимости [61].

Доклинические исследования показали, что лерканидипин обладает антиатерогенными и антипролиферативными свойствами, аналогичными действию нифедипина и лацидипина [62, 63]. Антиатеросклеро-

Рис. 5. Суточное мониторирование систолического и диастолического АД у 16 больных АГ после приема плацебо, лерканидипина (20 мг/сут) или амлодипина (10 мг/сут).



Суточный профиль АД при приеме лерканидипина и амлодипина был идентичен. Постепенное начало действия лерканидипина и амлодипина подтверждалось отсроченным появлением максимального эффекта обоих препаратов. Максимальное снижение АД наблюдалось примерно через 6 ч. Воспроизводится с разрешения L.De Giorgio и соавт. [48].

тическое действие лерканидипина не связано с его влиянием на АД [64]. Более того, показано, что лерканидипин защищает от повреждения почки [65, 66], мозг [67] у крыс со спонтанной гипертензией. M.Sabbatini и соавт. показали, что в отличие от большинства БКК лерканидипин расширяет не только приводящие, но и отводящие артериолы [65] и тем самым предупреждает повреждение клубочков и собирательных трубочек у крыс со спонтанной гипертензией [66]. Эти данные были получены при использовании малых доз лерканидипина, которые не оказывали гипотензивного действия. Авторы подчеркивают, что нефропротективное действие лерканидипина связано не только с его влиянием на артериальное давление [66].

Клинические исследования

Результаты эпидемиологических исследований подтверждают, что факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как, например, высокий уровень ХС липопротеинов низкой плотности, увеличивают вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Как и другие БКК, лерканидипин оказывает дополнительные благоприятные эффекты, не связанные с влиянием на АД. Лерканидипин не оказывает неблагоприятного воздействия на обмен липидов, не нарушает метаболизм глюкозы у больных СД типа 2 [44]. В одном из исследований показано, что назначение лерканидипина в суточной дозе 20 мг в течение 2 нед не вызывало существенных изменений ЧСС, продолжительности интервалов *QRS*, *PR* и *QT*, не провоцировало возникновение аритмий [68]. В другом исследовании 61 больной АГ и гипертрофией левого желудочка получали лерканидипин в дозе 10 мг/сут в течение 6 мес или эналаприл в дозе 20 мг/сут в течение того же периода времени. Лерканидипин и эналаприл в одинаковой степени снижали как АД, так и уменьшали массу миокарда левого желудочка [57].

В оригинальном исследовании M.Cesarone и соавт. с использованием цветной допплерографии изучали скорость кровотока в сосудах микро- и макроциркуляции у 10 больных АГ и у 9 больных АГ и сопутствующим поражением сосудов [69]. Авторы обнаружили, что лечение лерканидипином пациентов обеих групп сопровождалось улучшением как периферического кровообращения, так и положительным влиянием препарата на микроциркуляцию в сетчатке [69].

Безопасность и переносимость

Со времени регистрации лерканидипина в 1997 г. не выявили увеличения количества его побочных эффектов или неблагоприятных лекарственных взаимодействий. Эти данные доказывают безопасность использования лерканидипина [31].

Обобщенные результаты обследования 1799 больных подтвердили сведения о безопасности и хорошей переносимости лерканидипина. В контролируемом исследовании сравнивали побочные эффекты лерканидипина и плацебо. Лерканидипин назначали 1252 больным, плацебо – 227 больным, активный препарат – 378 (количество обследованных превышало 1799 человек, так как больных обследовали перекрестным методом с последовательным титрованием препарата). Данное исследование по изучению безопасности включало 51% мужчин и 49% женщин. Возраст большинства больных (71%) составил от 41 до 64 лет, 23% – 65 лет и старше [44, 70].

Низкая частота побочных эффектов

Анализ побочных эффектов основывался на изучении 1317 больных, получавших лерканидипин. В табл. 4 показано число всех наблюдаемых осложнений и случаев отмены препаратов из-за возникших осложнений при лечении лерканидипином и при приеме плацебо. При лечении лерканидипином число случаев отмены препарата из-за побочных эффектов составляло 4,6%, при приеме плацебо – 2,6% [44, 70].

Наиболее частыми побочными эффектами были головная боль, приливы, слабость, головокружение, сердцебиение и отечность лодыжек (табл. 5). Общее число побочных эффектов, связанных с вазодилатацией, было небольшим, сравнимым с эффектом плацебо, в тех случаях, когда лерканидипин назначался в дозе 10 мг. При этом число побочных эффектов у пожилых больных, пациентов среднего и молодого возраста было одинаковым [44].

В исследованиях, в которых лерканидипин сравнивали с другими БКК, обнаружено, что побочных эффектов и случаев отмены препарата из-за побочных эффектов при лечении лерканидипином было меньше, чем при лечении медленно высвобождающимся нифедипином [51] и нитрендипином [52]. В одном исследовании лечение лерканидипином сопровождалось менее выраженной отечностью, чем при лечении нифедипином-GITS (p<0,001) [55]. В этом исследовании с помощью объективных методов измерения оценивали величину отеков голеней на фоне приема БКК. Объем голеностопного сустава оценивали с помощью принципа Архимеда: при погружении голеностопного сустава в определенный объем жидкости наблюдается вытеснение воды, эквивалентное погруженному объему. Претибиальное подкожное тканевое давление определяли с помощью прямой манометрии (рис. 6) [55].

Отечность, вызываемая БКК, не связана с задержкой натрия или нарушением инотропной функции сердца. При этом точный механизм возникновения отеков до конца не

Таблица 3. Эффективность лерканидипина у больных мягкой и умеренной гипертонией: обзор рандомизированных двойных слепых исследований с использованием параллельных групп

Источник	Количество больных	Отреагировавшие к 4-й неделе, %	Отреагировавшие к 8-й неделе, %	Результаты
Omboni и соавт. [45]*				
плацебо	50	26	НИ	Лерканидипин снижал АД в течение 24 ч без существенного увеличения ЧСС
лерканидипин 10 мг/сут	49	57''		
Circo [46]'				
плацебо	40	23	НИ	Процент отреагировавших на лечение к 4-й неделе был достоверным
лерканидипин 10 мг/сут	41	66''		
лерканидипин 20 мг/сут	35	86≈		
Barbagallo и соавт. [53]+				
плацебо	33	0	0	Лерканидипин существенно снижал ИСГ. В среднем САД снизилось на 32,4 мм рт. ст. При назначении плацебо – на 9,6 мм рт. ст.
лерканидипин 10 мг/сут	30	80§§	90§§	
Morisco и соавт. [49]§				
лерканидипин 10 мг/сут	102	71	НИ	Лерканидипин и атенолол были одинаково эффективны в конце 4-й и 8-й недели
атенолол 50 мг/сут	102	78		
лерканидипин 10/20 мг/сут	73/29	НИ	92	
атенолол 50/100 мг/сут	80/18		91	
Barbagallo Sangiorgi и соавт. [50]#				
лерканидипин 10 мг/сут	52	81	НИ	Лерканидипин и каптоприл были одинаково эффективны в конце 4-й и 8-й недели
каптоприл 25 мг 2 раза/сут	57	74		
лерканидипин 10/20 мг/сут	39/13	НИ	88	
каптоприл 25/50 мг 2 раза/сут	43/14		89	
Policicchio и соавт. [51] |**				
лерканидипин 10 мг/сут	57	58	НИ	Лерканидипин и нифедипин SR были одинаково эффективны в конце 4-й и 8-й недели
нифедипин SR 20 мг 2 раза/сут	59	63		
лерканидипин 10/20 мг/сут	33/24	НИ	74	
нифедипин SR 2 раза/сут	37/21		89	

Примечание. Исследованиям предшествовал 3-недельный период назначения плацебо. При плохом снижении АД дозы препаратов увеличивались в течение 4 нед.

* Мягкая и умеренная АГ определялись по уровню диастолического АД в положении лежа от 90 до 109 мм рт. ст. Положительно ответившими на лечение считали пациентов, у которых диастолическое АД снизилось на 10 мм рт. ст. от исходного уровня или ⩽85 мм рт. ст.

' Мягкая и умеренная АГ определялись по уровню диастолического АД в положении сидя от 95 до 115 мм рт. ст. Положительно ответившими на лечение считали пациентов, у которых диастолическое АД снизилось на ⩾10 мм рт. ст. от исходного уровня.

\+ Изолированная систолическая АГ определялась при систолическом АД ⩾160 мм рт. ст. и диастолическом АД ⩽95 мм рт. ст. Положительно ответившими на лечение считали пациентов, у которых систолическое АД снизилось >20 мм рт. ст.

§ Мягкая и умеренная АГ определялись по уровню диастолического АД от 95 до 110 мм рт. ст. Положительно ответившими на лечение считали пациентов, у которых диастолическое АД было ⩽90 мм рт. ст. или снизилось на ⩾10 мм рт. ст. от исходного уровня.

\# Мягкая и умеренная АГ определялись по уровню диастолического АД от 95 до 115 мм рт. ст. Положительно ответившими на лечение считали пациентов, у которых диастолическое АД было ⩽90 мм рт. ст. или снизилось на ⩾10 мм рт. ст. от исходного уровня.

** Нифедипин медленного высвобождения и лерканидипин назначались в виде монотерапии, а в случае недостаточного эффекта – в комбинации с гидрохлоротиазидом в дозе 12,5 и 25 мг.

'' $p<0,05$,

≈ $p<0,01$,

§§ $p<0,001$ по сравнению с плацебо.

NA – не применимый; ЧАС – сердечная раса; SR – замедленное высвобождение; НИ – не изучался; ИСГ – изолированная систолическая гипертония.

ясен. Авторы полагают, что причиной реже возникающей отечности при использовании лерканидипина, чем других БКК, является менее выраженная венозная вазоконстрикция и меньшее влияние на сосудистую проницаемость и связанную с ней транссудацию жидкости.

Исследование 115 больных с выявленными побочными эффектами при использовании БКК дигидропиридинового ряда (амлодипина, нифедипина-GITS, фелодипина или нитрендипина) показало, что замена препарата на лерканидипин, назначаемый в дозе от 10 до 20 мг/сут, сопровождалась значительным снижением числа побочных эффектов ($p<0,001$) [71]. Частота возникновения отеков снижалась на 46%, частота возникновения приливов, головной боли, высыпаний снизилась более чем на 50%. При возвращении к лечению другими БКК частота побочных эффектов возвращалась к исходному уровню.

Безопасность при сердечно-сосудистых заболеваниях

Лерканидипин не оказывает влияния на ЧСС, функцию сердца и атриовентрикулярное проведение [70]. У больных со стенокардией он не вызывает увеличения ЧСС или двойного произведения (ЧСС×АД), как в покое, так и при физической нагрузке [31, 72]. Это важно, так как короткодействующие БКК, такие как нифедипин, вызывают рефлекторную тахикардию, потенциально опасную для больных АГ и бессимптомной или недиагностированной ишемической болезнью сердца [73, 74].

Лабораторные данные

Безопасность влияния лерканидипина на показатели лабораторного

Таблица 4. Общее число побочных эффектов при назначении лерканидипина и плацебо

Лечение	Количество больных	Больные с побочными эффектами		Случаи отмены препарата из-за побочных эффектов	
		абс.	%	абс.	%
Лерканидипин	1317	156	11,8	61	4,6
Плацебо	227	16	7,0	6	2,6

Примечание. Данные обследования 1317 больных, получавших лерканидипин. Некоторые больные обследовались перекрестным способом или включались в группы титрования дозы. По R.Tasta и соавт. [70].

Таблица 5. Наиболее часто встречаемые побочные эффекты у 1799 больных, получавших лерканидипин

Побочное действие	Плацебо (n=227)	Лерканидипин, 10 мг (n=1128)	Лерканидипин, 20 мг (n=640)
Отеки	1,3	0,9	3,1
Слабость	0,4	0,4	0,3
Заторможенность	0,4	1,1	2,3
Головная боль	1,3	2,3	2,5
Сердцебиение	0,4	0,6	5,5
Головокружение	0,4	0,4	0,3

Примечание. Данные всего исследования. Количество обследованных превышает 1799 человек, так как некоторые пациенты включались в перекрестное исследование или в группы титрования дозы. Данные P.Meredith [44].

биохимического обследования изучали у 1317 больных, получавших лечение в течение до 1 года. Эти данные сравнивали с результатами обследования 227 пациентов, получавших плацебо до 16 нед. На фоне приема лерканидипина каких-либо существенных изменений лабораторных показателей не выявлено [70].

Отдаленная безопасность

Данные по отдаленной безопасности лечения лерканидипином получены в открытом многоцентровом исследовании [78], включавшем 355 больных, которые в течение 1 года лечились лерканидипином. Начальная доза лерканидипина составляла 10 мг/сут. При отсутствии достаточного антигипертензивного эффекта дозу препарата увеличивали каждые 4 нед до максимальной дозы 30 мг/сут. Подавляющее большинство больных получали лерканидипин в суточной дозе 10 мг (355 пациентов) или 20 мг (120 пациентов). В случае недостаточного снижения АД к лечению присоединяли ИАПФ, диуретики или β-блокаторы. Переносимость лерканидипина была хорошей, частота побочных эффектов – низкой. Лишь у 16 (4,5%) пациентов препарат был отменен из-за возникших побочных эффектов. Наиболее часто встречаемые побочные эффекты были характерны для всех БКК дигидропиридинового ряда: головная боль (2,3% при приеме 10 мг и 0,8% при приеме 20 мг), приливы (1,1% при приеме 10 мг и 0,8% при приеме 20 мг), сердцебиение (0,6% при приеме 10 мг и 3,3% при приеме 20 мг), отеки лодыжек (1,4% при приеме 10 мг и 1,7% при приеме 20 мг). Пациенты хорошо соблюдали режим лечения лерканидипином. Более 80% больных завершили исследование. К концу исследования наблюдалось незначительное снижение ЧСС [75].

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лерканидипин быстро метаболизируется ферментным комплексом CYP3A4. Существенного фармакокинетического взаимодействия лерканидипина с мидазоламом, метопрололом, циметидином или дигоксином не выявлено [43]. У мужчин с АГ однократный прием 50 мг силденафила с 10 или 20 мг лерканидипина, назначаемого 1 раз в сутки, изменял скорость всасывания препаратов, но не влиял на длительность действия обоих препаратов [76]. Совместный прием лерканидипина и силденафила приводил к более значительному снижению АД, чем прием одного лерканидипина (максимальный дополнительный эффект снижения АД в стабильном состоянии составлял 6,7/3,7 мм рт. ст.) [76].

Как и в случае с другими БКК дигидропиридинового ряда, существует вероятность взаимодействия с другими препаратами, которые также метаболизируются с участием печеночного ферментного комплекса CYP3A4 и являются его ингибиторами (например, кетоконазол, грейпфрутовый сок) [77].

Заключение

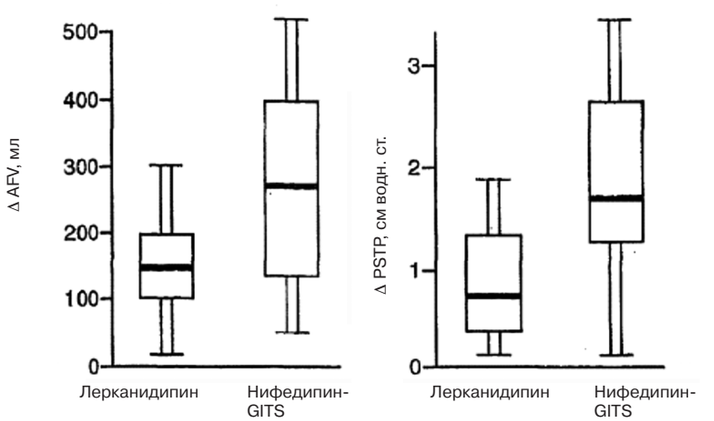
БКК используются для лечения АГ более 20 лет. Их клиническая эффективность показана практически у всех больных АГ. БКК эффективны как при монотерапии, так и при проведении комбинированного лечения с использованием других препаратов [78]. Важно и то, что клинические исследования подтвердили, что длительно действующие БКК дигидропиридинового ряда безопасны для лечения больных АГ, в том числе с сопутствующим СД [29]. В целом БКК хорошо переносятся, не имеют неблагоприятного влияния на липидный, углеводный обмен, а также на функцию почек. Вместе с тем побочные эффекты могут вызывать дискомфорт при лечении. Среди них наиболее значимым осложнением БКК дигидропиридинового ряда является отек лодыжек [78].

Лерканидипин, как и другие БКК дигидропиридинового ряда, обратимо связывается с кальциевыми каналами L-типа гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к вазодилатации и снижению АД. Лерканидипин вызывает вазодилатацию без существенного повышения ЧСС. Он не обладает отрицательным инотропным действием, как другие БКК, в частности недигидропиридиновые препараты (верапамил и дилтиазем). Лерканидипин обладает уникальной структурой и фармакокинетикой, что отличает его от других БКК (табл. 6). Исследования с проведением суточного измерения АД показали, что лерканидипин в дозе 10 и 20 мг/сут мягко и постепенно снижает АД при сохранении циркадного ритма АД. При этом ЧСС существенно не меняется. Лерканидипин может назначаться широкому кругу пациентов с АГ. Он эффективно снижает АД при начальной монотерапии, в составе комбинированного лечения, у пожилых пациентов и у больных с изолированной АГ. Применение препарата сопровождается незначительными побочными эффектами, включая низкую частоту возникновения периферических отеков. Лерканидипин эффективен и хорошо переносится. При высокой эффективности и безопасности лерканидипин улучшает контроль АД у широкого спектра больных, включая пациентов, у которых использование других антигипертензивных препаратов неэффективно или которые плохо переносят другие препараты [77].

Таблица 6. Лерканидипин: обзор фармакологических свойств

Класс препарата и молекулярная структура
По строению относится к БКК дигидропиридинового ряда с уникальной молекулярной структурой, способствующей растворению и накоплению препарата внутри двойного липидного слоя клеточной мембраны. Фармакокинетика контролируется клеточной мембраной. Имеет высокий коэффициент толерантности к ХС
Фармакокинетика
Благоприятная фармакокинетика, которая контролируется клеточной мембраной. В результате период полуэлиминации препарата составляет от 3 до 5 ч. При этом отмечается постепенное начало вазодилатации и продолжительное действие препарата
Характерные клинические признаки
При однократном суточном приеме снижение АД развивается постепенно и продолжается в течение 24 ч. При этом сохраняется циркадный суточный ритм АД
Эффективное снижение АД в разных группах больных с мягкой и умеренной АГ, включая больных с разной степенью атеросклероза
Эффективен у пациентов от 60 до 85 лет
Эффективен у больных с изолированной систолической гипертонией
Эффективен при проведении монотерапии в дозе от 10 до 20 мг/сут
Эффективен при добавлении к лечению β-блокаторами, ИАПФ, диуретиками и антагонистами рецепторов ангиотензина
Безопасность и переносимость
Низкая частота обычно наблюдаемых побочных эффектов: переносимость лерканидипина, назначаемого в дозе 10 мг/сут сопоставима с переносимостью плацебо
Низкая частота возникновения сердцебиения при использовании дозы 10 мг/сут (0,6%) и 20 мг/сут (5,5%). При использовании плацебо – 0,4%
Низкая частота возникновения отека лодыжек при использовании дозы 10 мг/сут (0,9%) и 20 мг/сут (3,1%). При использовании плацебо – 1,3%
Нейтральное действие на липидный и углеводный обмен

Рис. 6. Сравнение отечности тканей, вызываемой лерканидипином и нифедипином-GITS, с помощью метода погружения–вытеснения жидкости, а также с прямой манометрии.



Лерканидипин увеличивал объем голеностопного сустава (AFV) на 11,2% (143,6 мл) и претибиальное подкожное тканевое давление (PSTP) на 47,1% (0,9 см водн. ст.). Нифедипин-GITS в значительно большей степени увеличивал эти показатели: на 21,9% (284,2 мл) и 90,4% (1,8 см водн. ст.) соответственно; $p<0{,}001$. Таким образом, объективные параметры отеков при использовании лерканидипина были существенно ниже, чем при использовании нифедипина-GITS. Воспроизведено с разрешения R.Fogari и соавт. [55].

Фармакокинетические и фармакодинамические особенности лерканидипина связывают с небольшим числом вызываемых ими побочных эффектов. Обладая высоким мембранным коэффициентом распределения, лерканидипин депонируется внутри двойного липидного слоя мембран гладкомышечных клеток сосудов. Здесь он оказывает медленное и пролонгированное действие на кальциевые каналы [35].

Соблюдение режима лечения при использовании антигипертензивных препаратов – ведущий фактор в достижении целевого уровня АД. С этим связано снижение осложнений и летальности, свойственных высоким цифрам АД. Лерканидипин обладает небольшим количеством побочных эффектов и высокой продолжительностью действия, что позволяет принимать данный препарат 1 раз в сутки. Все это способствует соблюдению режима лечения и увеличению количества больных с достаточным снижением АД на фоне антигипертензивной терапии.

Литература

1. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ et al. Prevalence of hypertension, in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. Hypertension 1995; 25: 305–13.
2. Colboun HM, Dong W, Poulter NR. Blood pressure screening, management and control in England: results from the health survey for England. Hypertens. 1998; 16: 747–52.
3. Marques-Vidal P, Tuomilehto J. Hypertension awareness, treatment and control in the community: is the "rule of bikes" still valid? Hum Hypertens. 1997; 11: 213–23.
4. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from all diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Eds. CJL Murray, AD Lopez. http://wmw.who.int/msa/nmh/ems/dalys/intro.htm#intro. Accessed July 31, 2001.
5. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. N Engl J Med 1996; 334: 13–8.
6. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. Arch Intern Med 1993; 153: 598–615.
7. Staessen JA, Fagard R, Thijs I et al, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet 1997; 350: 757–64.
8. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. for the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converring-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in. high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145–53.
9. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pres-sure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet 1998; 351: 1755–62.
10. UK Prospecrive Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. 1998; 317: 703–13.
11. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captnpril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. BMJ 1998; 317: 713–20.
12. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997; 157: 2413–46.
13. Guidelines Subcommittee. World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151–83.
14. Izzo JL, Levy D, Black HR. Importance of systolic blood pressure in older Americans. Hypertension, 2000; 35: 1021–4.
15. Dusing R, Weisscr B, Mcngden T et al. Changes in antihypertensive therapy – the role of adverse effects and compliance. Stood Press 1998; 7: 313–5.
16. Aranda P, Tamargo J, Aranda FJ et al. Use and adverse reactions of antihypertensive drugs in Spain. Blood Pros 1997; 1 (Suppl): 11–6.
17. Caro JJ, Salas M, Speckman JL et al. Persistence with treatment for hypertension in actual practice. SMAJ 1999; 160: 31–7.
18. Payne KA, Esmonde-White S. Observational studies of antihypertensive medication use and compliance: is drug choice a factor in treatment adherence? Curr Hypertens Rep 2000; 2: 515–24.
19. Garfield FB, Caro JJ. Compliance and hypertension. Curr Hypertens Rep 1999; 1: 502–56.
20. Hill MN, Bone LR, Kim MT et al. Barriers to hypertension care and control in young urban black men. Am J Hypertens 1999; 12: 951–8.
21. Miller NH. Compliance with treatment regimens in chronic asymptomatic diseases. Am J Med 1997; 102: 43–9.
22. Burke LE, Dunbar-Jacob JM, Hill MN. Compliance with cardiovascular disease prevention strategies: a review of the research. Ann Behav Med 1997; 19: 239–63.
23. Epstein M, Bakris G. Newer approaches to anti-

hypertensive therapy: use of fixed-dose combination therapy.Arch Intern Med 1996; 156: 1969–78.
24. Sheinfeld GR, Bakris GL. Benefits of combination angiotensin-converting enzyme inhibitor and calcium antagonist therapy for diabetic patients.Am J Hypertens 1999; 12: 80S–85.
25. Epstein M. Calcium antagonists in the management of hypertension. In: Epstein M (ed). Calcium Antagonists in Clinical Medicine. 2nd ed. Philadelphia: Hanley _Belfus, 1998: 155–76.
26. Singh V, Christiana J, Frishman WH. How to use calcium antagonists in hypertension: putting the JNC-VI guidelines into practice. Drugs 1999; 58: 579–87.
27. Corry DB, Tuck ML. Insulin and glucoregulatory hormones: implications for antihypertensive therapy. Ed. M.Epstein. Calcium Antagonists in Clinical Medicine. 2nd ed. Philadelphia: Hanley & Belfus, 1998: 215–42.
28. Goldberg RB, Florez H. Effects of calcium antagonists on lipids. In: Epstein M (ed). Calcium Antagonists™ Clinical Medicine. 2nd ed. Philadelphia: Hanley& Belfus, 1998: 359–68.
29. Kizer IR, Kimmel SE. Epidemiologic review of calcium channel blocker drugs. Arch Intern Med 2001; 161: 1145–58.
30. Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. High blood pressure and diabetes mellitus: are all antihypertensive drugs created equal? Arch Intern Med 2000; 160: 2447–2452.
31. Specchia G, Saccaggi SP, Ghezzi C. Cardiovascular safety of lercanidipine in patients with angina pectoris: a review of six randomized clinical trials. CURR TherRes 2001; 62: 3–15.
32. van der Lee R, Pfaffendorf M, ran Zwieten PA. The differential time course of the vasodilator effects of various 1,4-dihydropyridines in isolated human small arteries are correlated to their lipophilicity. J Hypertens 2000; 18: 1677–82.
33. Herbette LG, Vecchiarelli M, Leonardi A. Lercanidipine: short plasma half-life, long duration of action. J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29 (Supp. 1): S19–24.
34. Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. N Engl J Med 1999; 341: 1447–57.
35. Herbette LG, Vecchiarelli M, Sartani A et al. Lercanidipine: short plasma half-life, long duration of action and high cholesterol tolerance. Updated molecular model to rationalize its pharmacokinetic properties. Blood Press 1998; 7 (Suppl 2): 10–7.
36. Gasser R, Koppel H, Klein W. Lercanidipine, a new third generation Ca-antagonist in the treatment of hypertension. J Clin Basic Cardiol 1999; 2: 169–74.
37. Leonardi A, Poggesi E, Tiuddei C et al. In vitro calcium antagonist activity of lercanidipine and its enantiomers. J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29 (Suppl 1): S10–S18.
38. Ninci MA, 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): S40–44.
39.Ambrosioni E, Circo A. Activity of lercanidipine administered in single and repeated doses once daily as monitored over 24 hours in patients with mild to moderate essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29 (Suppl 2): S16–20.
40. Leonardi A, Motta G, Pennini R et al. Asymmetric N-(3,3-diphenylpropyl)aminoalkyl esters of 4-aryl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbosylic acids with antihypertensive activity. Eur J Med Chen 1998; 33: 399–420.
41. Farina P, Targa G, Leoni B et al. Pharmacokinetics of lercanidipine in animals. II. Distribution to and elimination from organs and tissues after administration of [14C]-lercanidipine to rats and dogs. Whole-body autoradiography, biliary excretion and enterohepatic circulation and biotransformation in rats. Cardiovasc Pharmacol 1997; 29 (Suppl 1): S97–108.
42. Mason RP, Moisy DM, Shajenko L. Cholesterol alters tire binding of CA2+ channel blockers to the membrane lipid bilayer. Mol Pharmacol 1992; 41: 315–21.
43. Barchielli M, Dolfini E, Farina P et al. Clinical pharmacokinetics of lercanidipine. J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29 (Suppl 2): S1–15.
44. Meredith PA. Lercanidipine: a novel lipophilic dihydropyridine calcium antagonist with long duration of action and high vascular selectivity. Exp Opin Invest Drugs 1999; 8: 1043–62.
45. Omboni S, Zanchetti A, for the Multicenter Study Investigators. Antihypertensive efficacy of lercanidipine at 2,5, 5 and 10 mg in mild to moderate essential hypertensives assessed by clinic and ambulatory blood pressure measurements. J Hypertens 1998; 16: 1831–8.
46. Circo A. Active dose findings for lercanidipine in a double-blind, placebo-controlled design in patients with mild to moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29 (Suppl 2): S21–25.
47. Patema S, Licata A, Amone 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.
48. De Giorgio LA, Orlandini F, Malasoma P et al. Double-blind crossover study of lercanidipine versus amlodipine in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension. Curr Ther Res 1999; 60: 511–20.
49. 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. Cardiavasc Pharmacol 1997; 29 (Suppl 2): S26–30.
50. Barbagallo Sangiorgi G, Piitignano E et al. Efficacy and tolerability of lercanidipine vs. captopril in patients with mild to moderate hypertension in a double-blind controlled study. J Cardiavasc Pharmacol 1997; 29 (Suppl 2): S36–39.
51. Policichio 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 Cardiavasc Pharmacol 1997; 29 (Suppl 2): S31–35.
52. Rengo F, Romis L. Activity of lercanidipine in double-blind comparison with nitrendipine in combination treatment of patients with resistant essential hypertension. J Cardiovnsc Pharmacol 1997; 29 (Suppl 2): S54–58.
53. Barbagallo M, Barbagallo Sangiorgi G. Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension. Aging Clin Exp Res 2000; 12: 375–9.
54. Nutarbartolo A, Rengo F, Scafidi V et al. Long-term effects of lercanidipine on the lipoprotein and apolipoprotein profile of patients with mild-to-moderate essential hypertension. Curr Ther Res 1999; 60: 228–36.
55. Fogiri 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: 850–62.
56. 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.
57. Sanchez Gomez A, Sayans Gomez R, Alvarez JL et al. Left ventricular hypertrophy regression after and hypertensive treatment with lercanidipine vs enalapril [abstract], Presented at the 5th National Meeting of the Spanish Society of Hypertension; March 7–10, 2000; Madrid, Spain.
58. Aranda P, Aranda FT, Bianchi JL 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.
59. Sironi G, Montagna E, Greto L et al. Haemodynamic effects of lercanidipine in anaesthetized open-chest dogs. Arzneim Forsch Drug Res 1996; 46: 256–61.
60. Testa R, Rimoldi O, Sironi G et al. Hemodynamic effects and power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities induced by lercanidipine and its enantiomers in conscious dogs. Cardiavasc Pharmacol 1997; 29 (Suppl 1) 378–585.
61. Bianchi G, Passoni A, Griffini PL. Effects of a new calcium antagonist, Rec 15/2375, on cardiac contractility of conscious rabbits. Pharm Res 1989; 21: 193–200.
62. 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: 687–94.
63. Corsini A, Accomazzo MR, Canavesi M et al. The new calcium antagonist lercanidipine and its enantiomers affect major processes of atherogenesis in vitro: is calcium entry involved? Blood Press 1998; 7 (Suppl 2): 18–22.
64. Soma MR, Natali M, Donetti E et al. Effect of lercanidipine and its R-enantiomer on atherosclerotic lesions induced in hyperholesterolemic rabbits. Br J Pharmacol 1998; 1 (25): 1471–76.
65. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R et al. Effect of calcium antagonists on glomerular arterioles in spontaneously hypertensive rats. Hypertension 2000; 35: 775–9.
66. Sabbatini M, Vitaioli L, Baldoni E et al. Nephroprotective effect of treatment with calcium channel blockers in spontaneously hypertensive rats. J Pharm Exp Ther 2000; 294: 948–54.
67. Sabbatini M, Tomassoni D, Amenta P. Influence of treatment with Ca2+ antagonists on cerebral vasculature of spontaneously hypertensive rats. Mech Age Dep 2001; 122: 795–809.
68. Cavallini A, Terzi G. Effects of antihypertensive therapy with lercanidipine and verapamil on cardiac electrical activity in patients with hypertension: a randomized, double-blind pilot study. Curr Ther Res 2000; 61: 477–87.
69. Cesarone MR, Ineandela 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: S53–63.
70. Testa R, Leonardi A, Tajana A et al. Lercanidipine (Rec 15/2375): a novel 1,4-dihydropyridiiie calcium antagonist for hypertension. Cardiavasc Drug Rev 1999; 15: 187–219.
71. Borghi C, Prandin MG, 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.
72. Acanfora D, Gheorgiade M, Rotiroti D et al. Acute dose-response, double-blind, placebo-controlled pilot study of lercanidipine in patients with angina pectoris. Curr Ther Res 2000; 61: 255–65.
73. Leenen FH. Dihydropyridine calcium antagonists and sympathetic activity: relevance to cardiovascular morbidity and mortality. In: Epstein M (ed). Calcium Antagonists in Clinical Medicine. Philadelphia: Hanlev & Belfus, 1998: 527–52.
74. 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; 553–71.
75. Cafiero M, Giasi M. Long-term (12-month) treatment with lercanidipine in patients with mild to moderate hypertension. Cardiavasc Pharmacol 1997; 29 (Suppl 2): S45–49.
76. Hedner T, Everts B, Krazei H et al. Enhanced blood pressure lowering effect in hypertensive patients on combined sildenalil and lercanidipine treatment [abstract]. J Hypertens 2000;18; (Suppl 2): S165.
77. McGlellan KJ, Jarvis B. Lercanidipme: a review of its use in hypertension. Drugs 2000; 60: 1123–40.
78. Conlin PR, Williams OH. Use of calcium channel blockers in hypertension. Eds. RW.Schrier, JD.Baxter, VJ.Dzau, et al. Advances in Internal Medicine. St, Louis, MO: Mosby-Year Bonk Inc, 1998; 43: 533–662.

Индекс лекарственного препарата
Лерканидипин: ЛЕРКАМЕН
(Берлин Хеми АГ/ группа Менарини)

*