

ЛЕЧЕНИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ АНТАГОНИСТАМИ КАЛЬЦИЯ: МЕСТО ЛЕРКАНИДИПИНА

Мишель Бурнер, Менно Пруйджим, Грегори Вюрцнер

Центральная больница при университете Водуа, отделение нефрологии и гипертонии, Лозанна, Швейцария

Резюме

Во всех современных клинических рекомендациях дигидропиридиновые антагонисты кальция (АК) относятся к антигипертензивным препаратам первого выбора при лечении эссенциальной гипертензии. В целом ряде недавно завершившихся клинических испытаний была продемонстрирована эффективность данных препаратов в отношении не только снижения уровня артериального давления, но и сокращения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с гипертензией и высоким, либо нормальным, уровнем сердечно-сосудистого риска. В таких клинических испытаниях, как ALLHAT, VALUE и ASCOT, терапия, основанная на приеме амлодипина, была не менее эффективна, а в ряде случаев даже несколько более эффективна в отношении снижения артериального давления и предупреждения поражения органов-мишеней, чем гипотензивная терапия, основанная на применении диуретиков, бета-адреноблокаторов и блокаторов ренин-ангиотензиновой системы. Одним из основных побочных клинических эффектов АК первого и второго поколения, включая амлодипин, является развитие периферических отеков. Частота развития отеков голеней может быть существенно уменьшена при сочетании АК и блокаторов ренин-ангиотензиновой системы. Данная стратегия привела к созданию нескольких фиксированных комбинаций амлодипина и антагонистов рецепторов к ангиотензину II. Альтернативным методом снижения частоты периферических отеков является применение АК третьего поколения — таких, как лерканидипин. В ряде исследований была продемонстрирована сопоставимая антигипертензивная эффективность лерканидипина и амлодипина при существенно меньшей частоте развития периферических отеков на фоне приема лерканидипина. В ряде стран лерканидипин доступен в виде фиксированной комбинации с ингибитором АПФ, что усиливает эффективность и улучшает переносимость препарата.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, терапия, дигидропиридиновые антагонисты кальция, фиксированные комбинации.

Среди препаратов, рассматриваемых в настоящее время в качестве первой линии при лечении эссенциальной гипертензии, антагонисты кальция (АК) продолжают играть важную роль, благодаря широко признанной антигипертензивной эффективности, способности предотвращать сердечно-сосудистые осложнения и снижать сердечно-сосудистую смертность.

Так, в последние годы целый ряд крупных клинических испытаний, таких как ALLHAT, VALUE, ASCOT и ACCOMPLISH, подтвердил клинический потенциал терапии, основанной на АК, в лечении пациентов с гипертензией и нормальным, либо высоким, уровнем сердечно-сосудистого риска [1-4].

Класс АК характеризуется подавлением поступления кальция в клетку через потенциал-зависимые кальциевые каналы L- и T-типа. В то же время отдельные АК значительно отличаются друг от друга по местам связывания и химической структуре. Данные различия отчасти объясняют клинические особенности дигидропиридинов (ДГП), верапамила и дилтиазема в отношении отрицательного дромотропного, отрицательного инотропного и селективно-сосудистого эффектов [5].

При гипертензии дигидропиридины являются наиболее часто назначаемыми АК. С фармакологической точки зрения, они могут быть разделены

на три группы. Препараты первого поколения представлены короткодействующими ДГП, такими как нифедипин, фелодипин, никардипин и исрадипин. Эти АК характеризуются короткой продолжительностью действия и выраженной периферической вазодилатацией, в результате которой развиваются гиперемия кожных покровов, рефлекторная тахикардия и периферические отеки. Кроме того, прием этих АК ассоциируется с быстрым и значительным снижением артериального давления, что порой приводит к острому сердечно-сосудистым осложнениям, включая инфаркт миокарда. Второе поколение ДГП создавалось с целью уменьшить острые вазодилататорные эффекты и увеличить время блокады кальциевых каналов. Это было достигнуто путем разработки форм замедленного высвобождения для тех же самых активных веществ (нифедипин ГИТС, фелодипин SR и т. д.), а также за счет создания длительно действующих АК, таких как амлодипин. Для данных препаратов побочные эффекты, связанные с острой вазодилатацией, отмечались крайне редко, а срок антигипертензивного действия превышал 24 ч. Основным побочным эффектом АК второго поколения было развитие периферических отеков, как следствие продолжительной периферической вазодилатации.

Целью создания ДГП третьего поколения было сохранение антигипертензивного профиля длительно

Таблица 1

Сосудистая селективность лерканидипина: сравнение с другими антагонистами кальция

Препарат	IC ₅₀ – сосуды (нМ)	IC ₅₀ – сердце (нМ)	Коэффициент селективности
Лерканидипин	0.13	12,000	1.1 x 10 ⁻⁵
S-лерканидипин	0.017	1,700	1 x 10 ⁻⁵
R-лерканидипин	1.2	4,800	2.5 x 10 ⁻⁴
Нитрендипин	0.85	18	4.7 x 10 ⁻²
Фелодипин	0.23	14	1.6 x 10 ⁻²

Примечание: IC₅₀ – концентрация препарата, на 50% подавляющая эффект 80 mM KCl (в эксперименте на кроликах).

действующих АК при одновременном снижении частоты развития периферических отеков. Это было достигнуто за счет создания новых, высоколипофильных препаратов с выраженной аффинностью к клеточным мембранам (ладидипин, манидипин, лерканидипин). Данные препараты характеризуются более продолжительным действием и лучшей переносимостью по сравнению с амлодипином.

2. Фармакологические характеристики лерканидипина

Лерканидипин является представителем 1,4-дигидропиридиновых АК, блокирующим поступление кальция в клетку за счет конкурентного антагонизма

Таблица 2

Основные фармакодинамические характеристики лерканидипина

Механизм действия

Селективная блокада потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа
Снижение артериального давления за счет периферической вазодилатации
Высокая сосудистая селективность
Отсутствие клинически значимого влияния на частоту сердечных сокращений и параметры ЭКГ
Благоприятное действие в отношении гипертрофии левого желудочка

Антиатерогенные эффекты

Дозозависимое ингибирование пролиферации и миграции гладких миоцитов артерий *in vitro*
Антиоксидантное действие у больных с гипертензией и сахарным диабетом 2 типа либо без диабета
Регрессия атеросклеротических бляшек у кроликов с гиперхолестеринемией

Почечные эффекты

Дилатация афферентных и эфферентных артериол у крыс со спонтанной гипертензией
Подавление гипертрофии почечных клубочков у крыс со спонтанной гипертензией
Снижение альбуминурии у больных сахарным диабетом

Метаболические эффекты

Отсутствие влияния на липидный профиль и гликемию

Дополнительные эффекты

Снижение частоты инсульта у крыс со спонтанной гипертензией
Снижение частоты развития периферических отеков

с кальциевыми каналами L-типа и приводящим к расслаблению гладкой мускулатуры и вазодилатации [6]. Лерканидипин практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта с достижением максимальной концентрации через 1-3 ч, и выводится с мочой. Он высоко аффинен к протеинам плазмы (>98%) и имеет объем распределения 2–2,5 л/кг [7]. Лерканидипин высоко липофилен, поэтому он лучше проникает через гидрофобные клеточные мембраны, по сравнению с другими ДГП, попадая даже в гладкие миоциты, окруженные холестериновыми бляшками [6]. Этим можно объяснить высокую эффективность лерканидипина в различных группах пациентов, включая больных с высоким сердечно-сосудистым риском и распространенным атеросклерозом. Как показано в табл. 1, лерканидипин высоко селективен по отношению к сосудам, в отличие от АК первого поколения: S-энантиомер лерканидипина обладает большей аффинностью к кальциевым каналам L-типа, чем R-энантиомер.

В отличие от АК первого поколения, лерканидипин не вызывает рефлекторной тахикардии и не приводит к симпатической активации. Доза препарата может быть уменьшена при тяжелой почечной недостаточности (рассчитанная СКФ <30 мл/мин). Другой особенностью лерканидипина является выраженная продолжительность действия, приводящая к контролю артериального давления на протяжении 24 ч после однократного приема, несмотря на короткий период полужизни препарата в плазме (8–10 ч; эффект первого прохождения через печень). Это противоречие объясняется липофильностью лерканидипина, который быстро аккумулируется в гидрофобном слое клеточных мембран. Лерканидипин вызывает медленную, продолжительную релаксацию гладкой мускулатуры, приводя к периферической и коронарной вазодилатации и длительному снижению артериального давления без сопутствующей рефлекторной тахикардии [8]. Поскольку лерканидипин метаболизируется цитохромом CYP3A4, его плазменная концентрация зависит от действия индукторов или ингибиторов 3A4, таких как циметидин, кетоконазол и грейпфрутовый сок. Ряд фармакодинамических свойств лерканидипина был изучен *in vitro* и в экспериментах на животных; эти свойства представлены в табл.2.

Таблица 3

Крупные клинические исследования переносимости и эффективности лерканидипина в условиях повседневной клинической практики

Исследование (год)	n	Тип исследования	Препарат	Продолжительность	Частота развития периферических отеков, (%)
ELLE (пожилые; 2003) [9]	324	Рандомизированное	Лерканидипин 10-20 мг Лацидипин 2-4 мг Нифедипин ГИТС 30-60 мг	24 недели	2.8 7.5 10.1
LEAD (взрослые; 2003) [10]	250	Рандомизированное	Лерканидипин 10-20 мг Фелодипин 10-20 мг Нифедипин ГИТС 30-60 мг	8 недель	5.5 13 6.6
LAURA, 2006 [15]	3,175	Открытое, не сравнительное	Лерканидипин 10-20 мг/сут	6 месяцев	5.1
TOLERANCE, 2008 [14]	650	Обсервационное	Лерканидипин 20 мг vs. амлодипин 10 мг либо нифедипин ГИТС 60 мг	2 месяца	39.7 57.3
Burnier, 2007 [13]	2,199	Обсервационное, не интервенционное	Лерканидипин 10/20 мг; монотерапия, дополнительная либо заместительная терапия	2 месяца	0.6-3
ELYPSE, 2002 [12]	9,059	Обсервационное	Лерканидипин 10 мг	3 месяца	1.2
COHORT, 2002 [11]	828	Проспективное, рандомизированное, двойное слепое	Лерканидипин 10-20 мг vs. амлодипин 5-10 мг vs. лацидипин 2-4 мг	12 месяцев	9 19 4

3. Антигипертензивная эффективность лерканидипина при гипертензии

В ряде исследований была изучена эффективность монотерапии лерканидипином при лечении гипертензии [9-15]. Лерканидипин применялся в дозах от 5 до 40 мг/сут. Прием лерканидипина сопровождался выраженным дозозависимым снижением как систолического так и диастолического давления — на 19-26 и 13-15 мм рт. ст. соответственно. В других исследованиях лерканидипин не уступал по своей гипотензивной активности таким препаратам, как атенолол, гидрохлортиазид, каптоприл, телмисартан и амлодипин. Как показано в табл. 3, особое внимание было уделено сравнению лерканидипина с другими АК, включая эталонный АК длительного действия — амлодипин. Во всех сравнительных исследованиях лерканидипин не уступал амлодипину в отношении снижения артериального давления, однако обладал лучшей переносимостью (см. ниже). Тем не менее, в настоящее время проблематично судить о том, способен ли лерканидипин так же эффективно, как и амлодипин, предотвращать сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с гипертензией, поскольку вплоть до настоящего времени не было изучено влияние лерканидипина, как АК третьего поколения, на заболеваемость и смертность. Подробный обзор клинических испытаний с применением лерканидипина был недавно опубликован Borghi et al [16]. Высокая эффективность лерканидипина была продемонстрирована у пожилых больных и пациентов с диабетом [9,17]. Препарат был также эффективен при ишемии миокарда [18,19]. Антиишемическое действие лерканидипина изучалось у 23 больных со стабильной стенокардией, амбулаторно выполнявших велоэргометрическую

нагрузочную пробу с одновременной радионуклидной оценкой функции левого желудочка до и после приема препарата в дозе 10-20 мг. Лерканидипин дозозависимо увеличивал время до развития депрессии сегмента ST и улучшал общую переносимость физической нагрузки без изменения частоты сердечных сокращений, по сравнению с исходным уровнем [19].

4. Лерканидипин: лучший профиль переносимости

Основное преимущество лерканидипина заключается в том, что он реже вызывает периферические отеки по сравнению с другими ДГП. Это свойство препарата было изучено в ряде исследований, представленных в табл.3. Средняя частота развития периферических отеков составляла 0.6-9% (на фоне приема лерканидипина 10 мг/сут), что было существенно ниже, чем данный показатель (на фоне приема амлодипина) в исследовании ASCOT (23%) [3].

По данным обсервационных исследований, перевод пациентов с ДГП первого поколения на лерканидипин сопровождался уменьшением вероятности развития периферических отеков на ~50% [20]. В других обсервационных исследованиях этот положительный эффект был еще более выражен. Так, в обсервационном проспективном исследовании IV фазы изучалась эффективность и переносимость лерканидипина у швейцарских пациентов частной медицинской практики [13]. Лерканидипин назначался как в виде монотерапии (n=683), и как дополнительный препарат (n=844), либо как замена другого препарата (n=672) пациентам с гипертензией (средний возраст — 58-69 лет; 10-22% больных диабетом). При недостаточном контроле артериального давления через 4 недели дозы постепенно

Таблица 4

Эффективность лерканидипина в составе комбинированной терапии

Исследование	n	Клиническая группа больных с гипертензией	Тип исследования	Лечение	Продолжительность	Средние различия уровня артериального давления (мм рт. ст.)	Комментарии
Agrawal, 2006 [32]	174	Диабет I либо II типа (возраст 18-80 лет)	Рандомизированное двойное слепое	Эналаприл 20 мг + дополнительно лерканидипин vs. эналаприл 20 мг + дополнительно гидрохлортиазид	20 недель	-9.3 vs. -7.4	
Cleophas, 2001 [30]	34	Диабет 2 типа	Открытое	Ингибитор АПФ + лерканидипин vs. ингибитор АПФ + метопролол Последовательные курсы терапии	6 месяцев	-6 ± 10	Снижение артериального давления до уровня, требующего отмены бета-блокатора
Grandi, 2008 [31]	24	Ранее нелеченная гипертензия	Рандомизированное пилотное	Рамиприл + кандесартан vs. рамиприл + лерканидипин	6 месяцев	-13.3 vs. -12.3	Менее выраженное ремоделирование левого желудочка в группе лерканидипина
Puig, 2007 [34]	75	Пожилой возраст (60-85 лет)	Рандомизированное двойное слепое	Лерканидипин 10 мг vs. эналаприл 20 мг vs. комбинация этих препаратов vs. плацебо (перекрестный дизайн)	4 недели (каждый курс терапии)	-5.0 vs. -5.9 vs. -16.9, по сравнению с плацебо	

увеличивались до 20 мг. Среди 182 больных, у которых прием лерканидипина был начат вследствие развития периферических отеков на фоне терапии другим АК, лишь у 10 отеки сохранились. Более того, приверженность к терапии была очень высокой, на уровне 98-99%, и у 63% больных были достигнуты целевые цифры артериального давления ($\leq 140/90$ мм рт. ст.) [13]. В более крупном исследовании, включившем 9059 испанских пациентов (исследование ELYPSE) были получены сходные результаты: средняя частота побочных эффектов не превышала 6.5%: головная боль – 2.9%, гиперемия кожных покровов – 1.1%, перебои в работе сердца – 0.6%, отеки голеней – лишь 1.2% [12].

Максимальная частота развития периферических отеков (39.7%) была отмечена в исследовании TOLERANCE [14]. Это наблюдательное исследование включало 650 больных с гипертензией, принимавших лерканидипин либо другой ДГП (амлодипин или нифедипин ГИТС), с постепенным титрованием от низких доз (10, 5 и 30 мг, соответственно) до высоких (20, 10 и 60 мг, соответственно).

Высокая частота периферических отеков в данном исследовании может объясняться двумя причинами. Во-первых, частота развития отеков регистрировалась

на основании жалоб пациентов и, следовательно, могла быть завышена. Во-вторых, применяемая доза лерканидипина была выше, чем в других исследованиях. Следует отметить, что развитие периферических отеков не приводило к прекращению терапии, что подтверждают высокие показатели приверженности лечению (93.9% и 93.7% в группах лерканидипина и амлодипина/нифедипина, соответственно). Поскольку все упомянутые исследования были наблюдательными, нерандомизированными, нельзя полностью исключить возможность систематической ошибки, связанной с отбором. Следовательно, полученные результаты необходимо интерпретировать с осторожностью. Тем не менее, единственное проспективное, двойное слепое, рандомизированное исследование, выполненное на пожилых пациентах (60 лет и старше) с гипертензией I-II ст., также продемонстрировало значительно более высокую частоту развития периферических отеков в группе амлодипина, по сравнению с группами лерканидипина и лацидипина (исследование COHORT) [11]. В двух других исследованиях, использовавших метод объективной оценки (так называемая методика “вытеснения жидкости”), было показано, что у лиц обоего пола лерканидипин вызывает

отеки голеней достоверно реже, чем нифедипин ГИТС в дозе 30 мг и амлодипин в дозе 10 мг [21,22].

Причина более низкой частоты развития отеков голеней на фоне приема лерканидипина остается неясной. Считается, что ДГП повышают интракапиллярное гидростатическое давление вследствие дилатации артериол и что рефлекторная симпатическая активация затрудняет адекватную дилатацию венул. Как указывалось выше, лерканидипин вызывает симпатическую активацию в меньшей степени, что может объяснять низкую частоту периферических отеков [23]. В простом слепом перекрестном исследовании 22 мужчин с гипертензией было продемонстрировано преимущество лерканидипина (20 мг) перед амлодипином (10 мг) в отношении развития периферических отеков с помощью объективной методики “вытеснения жидкости”. Тем не менее, для этих препаратов не было отмечено различий во влиянии на механизмы постуральной вазоконстрикции [24].

Вследствие замедленного начала действия, лерканидипин реже вызывает рефлекторную тахикардию, а также гиперемию кожных покровов и острую гипотензию. Это было продемонстрировано в анализе 14 плацебо-контролируемых, двойных слепых клинических испытаний, в которые вошли 1850 больных: частота развития тахикардии, перебоев в работе сердца и гиперемии кожных покровов составила, соответственно, 2.1%, 1.7% и 2.0% [25].

5. Следующий шаг: фиксированная комбинация лерканидипина и эналаприла

Фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов находят все большее признание в терапии гипертензии. Основной целью применения фиксированных комбинаций является повышение эффективности и переносимости лечения [26]. Для большинства комбинаций была показана более высокая эффективность в отношении снижения артериального давления, по сравнению с монотерапией.

В недавно опубликованном обзоре Quan et al [27] была обобщена клиническая доказательная база для комбинации антагониста ангиотензиновых рецепторов и гидрохлортиазида, а также для сочетания АК и ингибитора АПФ. Обе комбинации продемонстрировали высокую эффективность, особенно в отдельных клинических группах пациентов. Необходимо отметить, что некоторые комбинации более эффективны, чем другие, как показали Stergiou et al [28]. Так, комбинация препаратов, действующих на одни и те же патогенетические механизмы, может быть менее эффективна, чем сочетание препаратов с разными механизмами действия. В недавно завершеном исследовании ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) более 75% пациентов, полу-

чавших фиксированную комбинацию препаратов, достигли целевого уровня артериального давления (<140/90 мм рт. ст.) через 6 месяцев, независимо от типа комбинированной терапии (АК/ингибитор АПФ либо ингибитор АПФ/диуретик) [4].

Высокая эффективность фиксированных комбинаций особенно важна при лечении больных с высоким сердечно-сосудистым риском — например, пациентов с тяжелой гипертензией. У таких больных быстрое снижение уровня артериального давления особенно актуально, согласно результатам исследования VALUE. Данное исследование продемонстрировало лучший контроль артериального давления и, как следствие, достоверное снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений в группе амлодипина, по сравнению с группой валсартана, уже в первые 6 месяцев лечения [2]. Предполагается, что комбинированная терапия снижает артериальное давление независимо от пола и этнической принадлежности больных. Фиксированные комбинации также обладают лучшим профилем переносимости, по сравнению с монотерапией, поскольку побочные эффекты одного препарата могут нейтрализоваться под действием другого компонента. Например, при сочетании АК с блокаторами ренин-ангиотензиновой системы отмечается снижение частоты развития периферических отеков [29]. Наконец, назначение фиксированной комбинации препаратов повышает приверженность к терапии [26].

Результаты недавно завершившегося исследования ACCOMPLISH продемонстрировали явное преимущество комбинации АК и ингибитора АПФ перед сочетанием ингибитора АПФ и диуретика в коррекции высокого сердечно-сосудистого риска, преимущественно у пациентов с ожирением и гипертензией [4]. Эти результаты свидетельствуют в пользу более широкого применения препаратов, сочетающих в себе АК и блокатор ренин-ангиотензиновой системы. Данный подход также поддерживают данные о том, что для адекватного контроля артериального давления большинству пациентов требуется назначение не менее двух препаратов.

В ряде рандомизированных испытаний изучалась комбинация лерканидипина и ингибитора АПФ, назначаемая один раз в сутки больным с мягкой и умеренной гипертензией и неадекватным контролем артериального давления на фоне монотерапии ингибитором АПФ, либо лерканидипином (табл. 4). У таких больных целевой уровень артериального давления чаще достигался при приеме фиксированной комбинации препаратов. Фиксированные комбинации лерканидипина 10 мг и эналаприла 10, либо 20 мг, разрешены к применению при артериальной гипертензии в ряде европейских стран. В 12-недельном рандомизиро-

ванном, двойном слепом клиническом испытании данная комбинация показала хорошую антигипертензивную эффективность и переносимость; периферические отеки развивались менее чем у 1.5% больных [32]. Тем не менее, вследствие включения в комбинацию эналаприла, кашель отмечался у ~4-5% пациентов. Применение данной фиксированной комбинации может быть показано, в первую очередь, больным с трудно контролируемым давлением и пациентам с патологией почек, поскольку ингибитор АПФ обладает нефропротективным действием [35]. С учетом эффективности АК и ингибиторов АПФ у больных с коронарной болезнью сердца, данная фиксированная комбинация может быть показана таким пациентам. В то же время, клинические преимущества этой комбинации при коронарной болезни сердца еще предстоит подтвердить в клинических испытаниях.

6. Заключение

АК относятся к одному из ведущих классов антигипертензивных препаратов. Создание антагонистов кальция третьего поколения, характеризующихся стойким, выраженным антигипертензивным эффектом и хорошей переносимостью, следует рассматривать как важный этап в эволюции данного класса. Клиническое значение новых антагонистов кальция по ряду аспектов можно сравнить с таковым для антагонистов ангиотензиновых рецепторов; последние обладают лучшей переносимостью и сопоставимой эффективностью при сравнении с ингибиторами АПФ.

Литература

1. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–97.
2. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022–31.
3. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding bendroflumethiazide, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366(9489):895–906.
4. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. for the ACCOMPLISH trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high risk patients. *N Eng J Med* 2008;359:2417–28.
5. Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. *N Eng J Med* 1999;341:1447–57.
6. Herbet LG, Vecchiarelli M, Sartani A, Leonardi A. Lercanidipine: short plasma half-life, long duration of action and high cholesterol tolerance its pharmacokinetic properties. *Blood Press Suppl* 1998;2:10–17.
7. Bang LM, Chapman TM, Goa KL. Lercanidipine: a review of its efficacy in the management of hypertension. *Drugs* 2003;63:2449–72.
8. Sironi G, Montagna E, Greto L, et al. Haemodynamic effects of lercanidipine in anaesthetized open-chest dogs. *Arzneimittelforschung* 1996;46:256–61.
9. 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;37:203–12.
10. Romito R, Pansini MI, 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* 2003;5:249–53.
11. Leonetti G, Magnani B, Pessina AC, et al.; COHORT Study Group. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens* 2002;15:932–40.
12. Barrios V, Navarro A, Esteras A, et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE study. *Blood Press* 2002;11:95–100.
13. Burnier M, Gasser UE. Efficacy and tolerability of lercanidipine in patients with hypertension: results of a Phase IV study in general practice. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(14):2215–23.
14. Barrios V, Escobar C, de la Figuera M, et al. Tolerability of high doses of lercanidipine versus high doses of other dihydropyridines in daily clinical practice: the TOLERANCE study. *Cardiovasc Ther* 2008;26:2–9.
15. Barrios V, Escobar C, Navarro A, et al. LAURA Investigators. Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: The LAURA study. *Int J Clin Pract* 2006;60(11):1364–70.
16. Borghi C. Lercanidipine in hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2005;1(3):173–82.

7. Мнение экспертов

С учетом важной роли дигидропиридиновых АК в лечении гипертензии, лерканидипин является многообещающим препаратом: он контролирует артериальное давление так же эффективно, как и амлодипин, но обладает лучшим профилем переносимости. Лерканидипин может применяться как альтернатива у пациентов с хорошим контролем давления, но развитием периферических отеков на фоне приема других АК.

Конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов и получения какого-либо материального вознаграждения в процессе подготовки данной статьи.

17. 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. *Diabetes Nutr Metab* 2004;17:259—66.
18. Sasaki T, Maruyama H, Kase Y, et al. Antianginal effects of lercanidipine on the vasopressin or metacholine induced anginal models in rats. *Biol Pharm Bull* 2005;28(5):811—6.
19. Acanfora D, Gheorghide M, Trojano L, et al. A randomized, double-blind comparison of lercanidipine 10 and 20mg in patients with stable effort angina: clinical evaluation of cardiac function by ambulatory ventricular scintigraphic monitoring. *Am J Ther* 2004;11(6):423—32.
20. Borghi C, Prandin MG, Dormi A, Ambrosioni E. Study group of the regional Unit of the Italian Society of Hypertension. Improved tolerability of the dihydropyridine calcium-channel antagonist lercanidipine: the lercanidipine challenge trial. *Blood Press* 2003;(Suppl 1): 14—21.
21. Lund-Johansen P, Strandén E, Helberg S, et al. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or amlodipine. *J Hypertens* 2003;21:1003—10.
22. Fogari R, Malamani GD, 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 Clin Exp* 2000;61:850—62.
23. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. Differential effects of lercanidipine and nifedipine GITS on plasma norepinephrine in chronic treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:1357—69.
24. Pedrinelli R, Dell’Omo G, Nuti M, et al. Heterogeneous effect of calcium antagonists on leg oedema: a comparison of amlodipine versus lercanidipine in hypertensive patients. *J Hypertens* 2003;21(10):1969—73.
25. Hollenberg NK. Observations on the safety of lercanidipine: adverse events from placebo-controlled trials. *Am J Hypertens* 2002;15:58A-9A.
26. Burnier M, Brown RE, Ong SH, et al. Issues in blood pressure control and the potential role of single-pill combination therapies. *Int J Clin Pract* 2009;63(5):790—8.
27. Quan A, Chavanu K, Merkel J. A review of the efficacy of fixed-dose combinations of olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide and amlodipine belatrel/benazepril in factorial design studies. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006;6:103—13.
28. Stergiou G, Makris T, Papavasiliou M, et al. Comparison of antihypertensive effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a calcium antagonist and a diuretic in patients with hypertension not controlled by angiotensin receptor blocking monotherapy. *Hypertens* 2005;23:883—9.
29. Fogari R, Zoppi A, Derosa G, et al. Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2007;21:220—4.
30. Cleophas TJ, van Ouwekerck BM, van der Meulen J, et al. Diabetics with hypertension not controlled with ACE-inhibitors: alternate therapies. *Angiology* 2001;52(7):469—75.
31. Grandi AM, Solbiati F, Laurita E, et al. Effects of dual blockade of renin-angiotensin system on concentric left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a randomized, controlled pilot study. *Am J Hypertens* 2008;21(2):231—7.
32. Agrawal R, Marx A, Haller H. Efficacy and safety of lercanidipine versus hydrochlorothiazide as add-on to enalapril in diabetic populations with uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2006;24(1): 185—92.
33. Hair PI, Scott LJ, Perry CM. Fixed-dose combination lercanidipine/enalapril. *Drugs* 2007;67(1):95—106.
34. Puig JG, Calvo C, Luurila O, et al. Lercanidipine, enalapril and their combination in the treatment of elderly hypertensive patients: placebo-controlled, randomized, crossover study with four ABPM. *J Hum Hypertens* 2007;21(12):917—24.
35. Robles NR, Ocon J, Gomez CF, et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Ren Fail* 2005;1:73—80.

Abstract

In all actual clinical guidelines, dihydropyridine calcium channel blockers (CCBs) belong to the recommended first line antihypertensive drugs to treat essential hypertension. Several recent large clinical trials have confirmed their efficacy not only in lowering blood pressure but also in reducing cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a normal or high cardiovascular risk profile.

In clinical trials such as ALLHAT, VALUE or ASCOT, an amlodipine-based therapy was at least as effective, when not slightly superior, in lowering blood pressure and sometimes more effective in preventing target organ damages than blood pressure lowering strategies based on the use of diuretics, beta-blockers and blockers of the renin-angiotensin system. One of the main clinical side effects of the first and second generation CCBs including amlodipine is the development of peripheral edema. The incidence of leg edema can be markedly reduced by combining the CCB with a blocker of the renin-angiotensin system. This strategy has now led to the development of several fixed-dose combinations of amlodipine and angiotensin II receptor antagonists. Another alternative to lower the incidence of edema is to use CCBs of the third generation such as lercanidipine. Indeed, although no major clinical trials have been conducted with this compound, clinical studies have shown that lercanidipine and amlodipine have a comparable antihypertensive efficacy but with significantly less peripheral edema in patients receiving lercanidipine.

In some countries, lercanidipine is now available in a single-pill association with an ACE inhibitor thereby further improving its efficacy and tolerability profile.

Keywords: Essential arterial hypertension, therapy, dihydropyridine calcium channel blockers, hypertension, single-pill fixed-dose combinations

Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. (2009) 5(8):981-987

Поступила 25/02-2010