



# Оптимизация терапии кардиологического пациента в клинической практике: доказанные органопротективные и профилактические эффекты питавастатина и лерканидипина

М.Г. Бубнова✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Целью настоящего обзора явилась систематизация накопленных знаний в области применения статинов и антагонистов кальциевых каналов (АК) в современной терапии кардиологического пациента и проведение анализа результатов клинических исследований с фокусом на питавастатин и лерканидипин. В статье обсуждаются вопросы назначения статинов и АК при разных клинических состояниях, безопасности и переносимости терапии. Представлены фармакологические особенности, профилактические и органопротективные эффекты питавастатина и лерканидипина. При подготовке литературного обзора проводился анализ публикаций за последние 25 лет в базах данных MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library, eLIBRARY и Google Scholar. Представленные в статье факты свидетельствуют о необходимости более широкого применения статинов и АК при лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

**Ключевые слова:** статины, питавастатин, антагонисты кальция, лерканидипин, сердечно-сосудистые заболевания

**Для цитирования:** Бубнова М.Г. Оптимизация терапии кардиологического пациента в клинической практике: доказанные органопротективные и профилактические эффекты питавастатина и лерканидипина. CardioСоматика. 2022;13(1):31–42. DOI: 10.17816/22217185.2022.1.201750

## REVIEW

# Optimizing therapy for cardiovascular diseases: proven organ-protective and preventive effects of pitavastatin and lercanidipine: A review

Marina G. Bubnova✉

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

## Abstract

The article aims to systematize the available data on the current use of statins and calcium channel antagonists (CA) for cardiovascular disorders therapy and to analyze the results of clinical trials focused on pitavastatin and lercanidipine. The article addresses the safety and tolerability of statins and CA and their use in the treatment of various conditions. Pharmacological features, preventive and organ-protective effects of pitavastatin and lercanidipine are described. The publications from the MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library, eLIBRARY, and Google Scholar databases over the past 25 years were analyzed. The evidence presented in the article warrants the more extensive use of statins and CA in the treatment of patients with cardiovascular disease.

**Keywords:** statins, pitavastatin, calcium antagonists, lercanidipine, cardiovascular disease

**For citation:** Bubnova MG. Optimizing therapy for cardiovascular diseases: proven organ-protective and preventive effects of pitavastatin and lercanidipine: A review. CardioSomatics. 2022;13(1):31–42. DOI: 10.17816/22217185.2022.1.201750

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония  
АГП – антигипертензивные препараты  
АД – артериальное давление  
АК – антагонисты кальциевых каналов  
АКС — альбумин-креатининовое соотношение  
β-АБ – β-адреноблокаторы  
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II,  
ГИТС – гастроинтестинальная терапевтическая система  
ГМК – гладкомышечные клетки  
ГЛП – гиперлипидемия  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ДАК – дигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов

ДИ – доверительный интервал  
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
КК – клиренс креатинина  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов  
ПОМ – поражения органов-мишеней  
ПЭ – побочные эффекты  
РКИ – рандомизированные клинические исследования  
САД – систолическое артериальное давление  
СД – сахарный диабет  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации

**С**ердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – ведущая причина увеличения смертности во всем мире: в 2017 г. зарегистрировано 17,3 млн смертей, к 2030 г. предполагается рост до 23,6 млн смертей в год [1]. Основные цели профилактики ССЗ – это снижение заболеваемости и смертности, улучшение качества и продолжительности жизни [2]. В крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) с включением сотен тысяч пациентов доказана способность здорового образа жизни (отказа от курения, снижения массы тела, регулярной физической активности) и эффективной фармакологической терапии в предупреждении развития атеросклеротических ССЗ и их осложнений. Основу медикаментозной профилактики составляют такие классы препаратов, как антиагреганты, гиполипидемические средства (статины), β-адреноблокаторы (β-АБ), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) и антагонисты кальциевых каналов (АК).

В то же время между назначением и реальной практикой приема кардиопротективных средств существует большая разница. В основе такого несоответствия лежит комплекс проблем: широкая вариабельность в назначении тех или иных групп препаратов врачами, доступность лекарств для пациентов и их приверженность терапии. Согласно исследовательской программе EUROASPIRE V (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events;  $n=2759$ ) среди лечивших атерогенную гиперлипидемию (ГЛП) целевое значение ( $<2,6$  ммоль/л) холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) отмечено только у 46,9% пациентов, а среди получавших антигипертензивные препараты (АГП) целевой уровень ( $<140/90$  мм рт. ст.) артериального давления (АД) достигали лишь 47% пациентов [3, 4]. В исследовании EUROASPIRE IV у пациентов с ССЗ концентрация ХС ЛПНП превышала 1,8 ммоль/л в 80% случаев и уровень АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст. – в 40%, несмотря на прием 85% пациентов статинов и 75% пациентов иАПФ или других АГП.

Одна из причин плохого контроля уровней ХС и АД – это низкая приверженность назначаемой терапии. Согласно Pharmaceutical Group of the European Union (PGEU) именно пропуск приема препаратов явился причиной 194 500 смертей в год в Европе [5]. Другая причина – полипрагмазия (назначение одновременно нескольких классов препаратов) как следствие наличия у пациентов нескольких кардиоваскулярных факторов риска или коморбидной патологии. Так, среди пациентов с ранним развитием ССЗ (в возрасте до 50 лет) частота кардиоваскулярной коморбидности, по данным амбулаторного регистра РЕКВАЗА ( $n=3690$ ), составляла 41,8% и госпитального регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА – 34,1%, т.е.  $>1/3$  пациентов молодого и среднего возраста уже имели сочетанные ССЗ [6].

В профилактике ССЗ надежды возлагают на «персонализированную профилактику», которая позволит снизить распространенность ССЗ и вероятных серьезных осложнений [7]. Это относится и к выбору лекарственных средств, назначаемых конкретному пациенту. При наличии большого арсенала препаратов – это сложная задача. Решить проблему правильного выбора лекарственного средства для пациента и повысить его приверженность лечению ССЗ врачу помогает владение информацией о механизмах, выраженности основного действия препарата и его плейотропных эффектах, особенностях фармакокинетики и фармакодинамики, взаимодействии с препаратами других групп,

преимуществах или, наоборот, негативном воздействии в тех или иных клинических ситуациях.

На выбор препарата должны оказывать влияние и такие факторы, как наличие у пациента нескольких факторов риска, поражений органов-мишеней (ПОМ) и сопутствующих заболеваний; предыдущие индивидуальные реакции пациента на препараты различных классов; вероятность взаимодействия с лекарствами, которые пациенту назначены по другим причинам; социально-экономические факторы, включая стоимость и сложность схемы лечения.

## Материал и методы

Поиск публикаций на русском и английском языках проводился в базах данных MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library, eLIBRARY и Google Scholar по ключевым словам: статины, питавастатин, блокаторы кальциевых каналов, лерканидипин, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия; statin, pitavastatine, calcium channel blockers, lercanidipine, cardiovascular disease, coronary heart disease, arterial hypertension. В представленном обзоре литературы рассматривали только статьи с полным текстом в доступе. При подготовке литературного обзора проведен анализ публикаций с 1998 г.

## Результаты

**Гиполипидемические препараты (статины): показания к назначению**

ГЛП – один из основных факторов риска развития ССЗ. В этой связи адекватное снижение уровня атерогенного ХС ЛПНП под воздействием в первую очередь статинов – главное условие достижения хороших результатов в профилактике ССЗ. Метаанализ 49 РКИ с включением 312 175 пациентов и 39 645 больших сердечно-сосудистых событий доказал, что снижение на 1 ммоль/л содержания ХС ЛПНП в крови посредством гиполипидемической терапии обеспечивает уменьшение риска развития сердечно-сосудистых осложнений на 20–25%, а более выраженное снижение ХС ЛПНП на 2–3 ммоль/л может привести к снижению риска развития сердечно-сосудистых событий на 40–50% [8].

Статины – хорошо изученный класс гиполипидемических препаратов. Доказана их высокая эффективность в коррекции ГЛП, предупреждении развития ССЗ и их осложнений [9, 10]. Назначение статинов в клинической практике соотносится с величиной сердечно-сосудистого риска пациента, а доза выбирается в соответствии с требуемым процентом снижения ХС ЛПНП до целевого значения. Прямое показание к применению статинов имеют пациенты очень высокого и высокого сердечно-сосудистого риска, у которых требуется достичь рекомендуемого целевого уровня ХС ЛПНП (табл. 1) [2, 10]. Пациентам с атеросклеротическими ССЗ, перенесшим 2-е сосудистое событие в течение 2 лет (не обязательно такое же, как первое) на фоне приема максимально переносимой дозы статина, может быть рекомендовано снижение уровня ХС ЛПНП до более низких значений ( $<1,0$  ммоль/л) [2, 10].

## Питавастатин: применение при ССЗ

Питавастатин (оригинальный препарат Ливазо, Рекордати Ирландия Лтд.) – синтетический липофильный статин [11]. В отличие от большинства известных статинов метаболизм питавастатина не осуществляется через систему цитохрома P450,

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХС – холестерин

ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЧСС – частота сердечных сокращений

**Таблица 1. Категории очень высокого и высокого сердечно-сосудистого риска, которым рекомендуется статинотерапия, и целевые уровни ХС ЛПНП (адаптировано [2, 10])**

Table 1. Patients with very high and high cardiovascular risk recommended for statin therapy and target low-density lipoprotein cholesterol levels (adapted from [2, 10])

| Сердечно-сосудистый риск | Определение  | Целевой уровень ХС ЛПНП (ммоль/л) |
|--------------------------|--|-----------------------------------|
| Очень высокий            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Атеросклеротические ССЗ, подтвержденные клинически или при визуализации: перенесенный острый коронарный синдром (инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия), стабильная стенокардия, коронарная реваскуляризация или другая реваскуляризация артерий, инсульт, транзиторная ишемическая атака, аневризма аорты, заболевание периферических артерий)</li> <li>ССЗ, подтвержденное визуализацией: значимые бляшки при коронарной ангиографии или компьютерной томографии (многососудистое поражение коронарных артерий со стенозом &gt;50% в двух крупных эпикардиальных артериях) или при ультразвуковом исследовании сонных артерий – СД 2-го типа с ПОМ (микроальбуминурия, ретинопатия, нейропатия), СКФ &lt;45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> + АКС 30–300 мг/г; протеинурия (АКС &gt;300 мг/г)</li> <li>Тяжелая ХБП: СКФ &lt;30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> + АКС &gt;30 мг/г)</li> <li>Шкала SCORE – сердечно-сосудистый риск ≥10%</li> <li>Семейная гиперхолестеринемия с атеросклеротическими ССЗ или наличие большого фактора риска</li> </ul> | ≤1,4 и снижение ≥50% от исходного |
| Высокий                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Значимо повышенный один фактор риска: общий ХС &gt;8 ммоль/л; ХС ЛПНП &gt;4,9 ммоль/л или АД ≥180/110 мм рт. ст.</li> <li>СД 2-го типа без ПОМ и без факторов риска</li> <li>ХБП средней тяжести: СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> + АКС &lt;30 мг/г; СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> + АКС 30–300 мг/г; СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> + АКС &gt;300 мг/г</li> <li>Шкала SCORE – сердечно-сосудистый риск ≥5 и &lt;10%</li> <li>Семейная гиперхолестеринемия без атеросклеротических ССЗ и факторов риска</li> </ul>   | ≤1,8 и снижение ≥50% от исходного |

Примечание. АКС – альбумин-креатининовое соотношение.

что сводит к минимуму риск лекарственных взаимодействий и расширяет возможности его назначения большинству пациентов, принимающих как сопутствующие кардиологические препараты, так и препараты для лечения других заболеваний. У пациентов с нарушенной функцией почек питавастатин наряду с аторвастатином и флувастатином рассматривается в качестве ведущего препарата для лечения ГЛП. Отличительная особенность питавастатина – это отсутствие его взаимодействий с антиретровирусными препаратами и азоловыми антимикотиками, что дает основание считать питавастатин препаратом выбора при лечении ГЛП у пациентов с иммунодефицитными состояниями. **Итак, питавастатин становится препаратом выбора для широкой группы пациентов с ГЛП, особенно нуждающихся в сопутствующей терапии.**

Хорошая гиполипидемическая эффективность питавастатина показана в различных клинических исследованиях: при дозе 2 мг ХС ЛПНП снижается на 38,2% и при дозе 4 мг – на 46,5%, что позволяет достичь целевых значений ХС ЛПНП у большинства пациентов [11]. Высокий процент всасывания питавастатина (80% в сравнении с 30% у аторвастатина и 50% у розувастатина) и очень хорошая биодоступность (более 60% в сравнении с 12% у аторвастатина и 20% у розувастатина) обуславливают минимальные эффективные терапевтические дозы питавастатина. Питавастатин в дозах 2–4 мг сопоставим по гиполипидемической эффективности с 20–40 мг аторвастатина и 10–20 мг розувастатина [12–15].

Существенный вклад в позитивный клинический эффект статинов вносят их плейотропные свойства, развивающиеся вследствие ингибирования синтеза промежуточных продуктов обмена мевалоновой кислоты – изопреновых производных [16]. В свою очередь, изопреновые производные играют важную роль в посттрансляционной модификации протеинов, вовлекаемых во внутриклеточные механизмы передачи сигналов и необходимых для роста и дифференциации клеток, экспрессии генов, гликозилирования белков и т.д.

У питавастатина доказан широкий спектр плейотропных эффектов, главные из которых – это подавление асептического воспаления в сосудистой стенке, снижение активности окисления липидов, восстановление эндотелиальной функции, предупреждение тромбообразования, повышение уровня адипонектина и экспрессии тканевого активатора плазминогена типа 1, отсутствие негативного влияния на метаболизм глюкозы и улучшение функции почек [16–18]. Сочетание выраженного гиполипидемического эффекта с доказанной плейотропной активностью питавастатина лежит в основе положительных морфофункциональных изменений в артериях, проявляемых не только в стабилизации атеромы за счет увеличения толщины покрышки, уменьшения липидного ядра, подавления процессов воспаления, но и в уменьшении объема атеромы (в регрессе) [19–21].

Питавастатин продемонстрировал хорошую эффективность в предупреждении развития ССЗ и их осложнений, стабилизации атеросклеротического процесса в коронарных и сонных артериях в рамках крупных РКИ: в исследовании JAPAN-ACS (the Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome study) у пациентов с острым коронарным синдромом после ангиопластики [22]; в исследовании TOGETHER у пациентов с коронарным атеросклерозом [23]; в исследовании CIRCLE у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства [24]; в исследовании EPOCH-CAS Study (Effect of Pitavastatin On preventing isChemic complications with CAS) у пациентов после стентирования сонных артерий [25]; в исследовании REAL-CAD (Randomized Evaluation of Aggressive or moderate Lipid lowering therapy with pitavastatin in Coronary Artery Disease) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) [26]; в исследовании PEARL (Pitavastatin Heart Failure Study) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и фракцией выброса левого желудочка ≤45% [27] и в др.

В крупном проспективном многоцентровом РКИ REAL-CAD (n=13 054, наблюдение 3,9 года) доказана эффективность высокой дозы питавастатина 4 мг против низкой дозы 1 мг в снижении

**Таблица 2. Первичная и вторичные конечные клинические точки на терапии питавастатином разными дозами у больных с ИБС в исследовании REAL-CAD (адаптировано [26])**

Table 2. Primary and secondary clinical endpoints of pitavastatin therapy with different doses in patients with CHD in the REAL-CAD study (adapted from [26])

| Исходы  | Пациенты с событиями, абс. (%) |                            | Снижение относительного риска (95% ДИ) | p     |
|---|--------------------------------|----------------------------|--|-------|
|   | питавастатин 1 мг (n=6214)     | питавастатин 4 мг (n=6199) |  |       |
| Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный ишемический инсульт или нестабильная стенокардия, требующая срочной госпитализации) | 334 (5,4)                      | 266 (4,3)                  | 19% (0,69–0,95)                        | 0,01  |
| Первичная конечная точка + коронарная реваскуляризация  | 600 (9,7)                      | 489 (7,9)                  | 17% (0,73–0,93)                        | 0,002 |
| Смерть от всех причин   | 85 (1,4)                       | 62 (1,0)                   | 19% (0,68–0,98)                        | 0,03  |
| Инфаркт миокарда  | 72 (1,2)                       | 40 (0,6)                   | 43% (0,38–0,83)                        | 0,004 |
| Все коронарные реваскуляризации   | 626 (10,1)                     | 529 (8,5)                  | 14% (0,76–0,96)                        | 0,008 |

риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильным течением ИБС (табл. 2) [26]. Таким образом, наличие у питавастатина выраженного гиполипидемического действия, значительных плейотропных эффектов и доказанного влияния на прогноз позволяет рекомендовать препарат в том числе для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Питавастатин относится к статинам с оптимальным соотношением клинического эффекта снижения уровня атерогенных липидов/липопротеидов крови, хорошего профиля переносимости и высокого потенциала безопасности. Хорошая переносимость питавастатина доказана в РКИ и крупных постмаркетинговых наблюдательных исследованиях LIVES (Livalo Effectiveness and Safety Study; n=20 279), LIVES study extension (n=6582), LIVALOTM (n=19 921) [28, 29]. В исследовании LIVES у пациентов с ГЛП и сахарным диабетом (СД) 2-го типа отмечалось достоверное снижение уровня гликированного гемоглобина (на 0,28%, p<0,001) [30]. Питавастатин, несомненно, выигрывает при сравнении с другими статинами в отношении риска развития СД 2-го типа. В 5-летнем РКИ J-PREDICT (Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance; n=1120) прием питавастатина (1–2 мг в день) пациентами с нарушенной толерантностью к глюкозе снижал риск развития СД на 18% (95% доверительный интервал – ДИ 0,68–0,99; p=0,041), что делает его препаратом выбора у пациентов с факторами риска развития СД 2-го типа [31]. У больных с хронической болезнью почек (ХБП) в исследовании LIVES (данные субанализа) терапия питавастатином повышала скорость клубочковой фильтрации (СКФ) на 10,5% (p<0,001) [32].

Питавастатин продемонстрировал высокую гиполипидемическую эффективность и безопасность у пациентов с дислипидемией (n=656; средний возраст 59,9±10,3 года) высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в реальной клинической практике в рамках Российской программы «ЛИДЕР» (Российское пострегистрационное клиническое исследование эффективности и безопасности Ливазо в лечении пациентов с дислипидемией в рутинной клинической практике в России; включено 135 исследовательских центров России, сроки проведения – с января 2018 по февраль 2019 г.) [33]. Помимо нарушений липидного обмена у 80% участников диагностирована артериальная гипертензия (АГ), у 25% – ИБС, у 8,4% – СД 2-го типа. К концу исследования 15% пациентов получали питавастатин в дозе 1 мг, 52% – 2 мг, 33% – 4 мг. Питавастатин в течение 6 мес значимо снизил уровень общего ХС – на 33%, ХС ЛПНП – на 44%, триглицеридов – на 9,5% и увеличил уровень ХС липопротеидов высокой плотности на 7,4%. Пациенты

хорошо переносили терапию, и значимых побочных эффектов (ПЭ) не отмечено. Целевого уровня ХС ЛПНП достигли 237 (56%) пациентов высокого риска и 30 (18%) пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, что соотносится с результатами более ранних клинических исследований по оценке эффективности статинов в России в реальной клинической практике [34, 35]. По мнению исследователей, результаты исследования «ЛИДЕР» могли бы быть еще более впечатляющими, если бы в рутинной практике врачи не останавливались на стартовой дозе питавастатина, а титровали ее до достижения целевых значений ХС ЛПНП. Итак, исследование «ЛИДЕР» убедительно доказало, что питавастатин может безопасно использоваться в стартовой дозе 4 мг для быстрого достижения целевого уровня ХС ЛПНП и снижения ХС ЛПНП более чем на 40%. Больным, которым требуется снижение ХС ЛПНП на 30–40%, на старте терапии следует рассмотреть назначение питавастатина в дозе 2 мг/сут.

**Хорошее гиполипидемическое действие, сопоставимое с другими статинами, высокий профиль безопасности, выраженные и широко представленные плейотропные эффекты и доказанные возможности в профилактике ССЗ позволяют рекомендовать питавастатин для лечения широкого круга пациентов.**

#### Антагонисты кальция: показания к назначению

АК – основной класс препаратов, применяемых для лечения ССЗ. Он включает лекарственные средства с разной химической структурой, фармакодинамикой, клиническими и возможными ПЭ. Принципиальные различия имеются между дигидропиридиновыми АК (ДАК; родоначальник класса — нифедипин) и недигидропиридиновыми АК (верапамил и дилтиазем); ДАК через расслабление гладкомышечных клеток (ГМК) артерий заметно снижают уровень АД и общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), практически не влияя на проводимость сердца и его сократительную функцию.

В последних европейских рекомендациях по контролю АД у большинства пациентов для инициации терапии рекомендуется применять комбинацию из 2 АГП [36]. Предпочтение отдается комбинации иАПФ или БРА с ДАК или с тиазидными/тиазидоподобными диуретиками. β-АБ рекомендуется присоединять к другим АГП при наличии специальных показаний: стенокардии, перенесенного инфаркта миокарда, ХСН или для контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС). Монотерапия может рассматриваться только у пациентов с АГ 1-й степени и низким сердечно-сосудистым риском, особенно если систолическое АД (САД) <150 мм рт. ст. или у очень пожилых (>80 лет) или хрупких пациентов.

Согласно рекомендациям по лечению ИБС назначение АК не-дигидропиридинового ряда (верапамила или дилтиазема) может быть рассмотрено вместо β-АБ в качестве препарата 1-й линии при стабильной стенокардии I-II функционального класса, если ЧСС > 60 уд/мин. [37]. При стабильной стенокардии III-IV функционального класса рекомендуется сразу назначить комбинацию β-АБ с дАК для достижения I функционального класса.

Известно, что дАК по своей антиангинальной эффективности сопоставимы с β-АБ и преимущественно действуют на тонус артериол, снижают постнагрузку, улучшают коронарный кровоток и доставку кислорода в ишемизированной зоне сердца. Наилучшие результаты по профилактике ишемии АК показывают у больных с вазоспастической стенокардией или микроциркулярной стенокардией, их также назначают в случаях, когда β-АБ противопоказаны или не переносятся [37].

**ДАК обладают рядом преимуществ перед другими АГП и антиангинальными/антиишемическими средствами, что позволяет назначать их более широкому кругу пациентов, в том числе с сопутствующими заболеваниями и коморбидной патологией.**

ДАК для лечения АГ применяют в следующих случаях:

- резистентная АГ;
- изолированная систолическая АГ;
- беременность;
- СД и частые эпизоды гипогликемии на фоне СД;
- признаки мышечной слабости;
- ХБП;
- хронические обструктивные заболевания легких;
- брадиаритмии (дисфункция синусового узла, синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада высокой степени);
- периферический атеросклероз;
- гипертрофия левого желудочка;
- онкология;
- сексуальная дисфункция;
- нарушения сна (сон с кошмарными сновидениями);
- депрессия;
- в разных этнических группах [36, 37].

#### Лерканидипин: особенности фармакокинетики

Лерканидипин (оригинальный препарат Занидип<sup>®</sup>-Рекордати, Рекордати Ирландия Лтд.) – дАК III поколения, отличающийся высокой вазоселективностью и длительным терапевтическим действием [38]. У пациентов с АГ период полувыведения лерканидипина из кровотока после однократного приема дозы 10–20 мг составляет 8–10,5 ч. При приеме внутрь препарат быстро всасывается в тонком кишечнике, достигая максимальной концентрации в плазме крови через 1,5–3 ч [39].

Длительное (24-часовое) действие лерканидипина при однократном приеме и его максимальная фармакологическая активность непосредственно в ГМК сосудов (длительное ингибирование трансмембранного тока ионов кальция и расслабление стенки сосудов) в отличие от других дАК (в том числе амлодипина) обеспечиваются рядом особенностей:

- высокой тканевой селективностью, особенно в отношении сосудов – 730:1 относительно других дАК (лацидипин 193:1, амлодипин 95:1 и фелодипин 6:1) [40];
- доказанной в эксперименте высокой аффинностью к медленным кальциевым каналам L-типа (относительно амлодипина и нифедипина) [40];
- способностью проникать в гидрофобный билипидный слой клеточных мембран ГМК (радикал в боковой цепи обеспечивает определенную липофильность молекулы) и активно

накапливаться в глубоких слоях клеточных мембран (амлодипин проникает и накапливается в более поверхностных слоях клеточной мембраны из-за определенной гидрофильности молекулы; содержание его в клеточных мембранах в 10–15 раз ниже, чем у лерканидипина) [41];

- медленным вымыванием из своего рода депо клеточных мембран вследствие прочной фиксации лерканидипина в гидрофобном липидном биослое мембраны ГМК [42].

Подбор дозы, как и в случае других АГП, может занимать от нескольких дней до 2 нед. После всасывания лерканидипин прочно связывается с белками (>98%) плазмы крови с достижением максимальной концентрации (С<sub>max</sub>) в плазме крови через 1,5–3 ч после приема и быстро доставляется к кальциевым каналам ГМК сосудов. Длительный период полувыведения (8–10 ч) обуславливает 24-часовую антигипертензивную эффективность. Биодоступность лерканидипина значимо (в 4 раза) повышается после приема пищи, поэтому препарат рекомендуется принимать натощак или не менее чем за 15 мин до еды. Метаболизм лерканидипина осуществляется в печени при участии фермента CYP3A4 с образованием неактивных метаболитов, которые выводятся почками. Фармакокинетика лерканидипина у лиц пожилого возраста и пациентов с дисфункцией почек или печени легкой и средней тяжести мало отличается от таковой в общей популяции, но при тяжелой дисфункции почек или у пациентов на гемодиализе концентрация препарата в плазме крови возрастает (примерно на 70%), что может потребовать коррекции дозы препарата [43].

#### Лерканидипин: переносимость

При выборе препарата значение имеет не только его эффективность, но и переносимость. Постепенное начало действия лерканидипина позволяет избежать ПЭ, характерных для других дАК и связанных с активацией симпатической нервной системы (нарушение барорецепторной регуляции сердечного ритма, увеличение уровня норадреналина в плазме крови, появление клинически значимой рефлекторной тахикардии и покраснения лица) [44, 45]. Это существенно улучшает переносимость терапии лерканидипином относительно других дАК и обеспечивает его дополнительные преимущества в отношении органопротекции, поскольку известно, что симпатико-адренергическая активация у пациентов с АГ связана с развитием и прогрессированием ПОМ, а также с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий.

Другой ПЭ на терапии дАК – это появление претибиальных отеков, заставляющих часть пациентов отказываться от их приема. Вероятная причина их развития – это вазодилатация, рост внутрикапиллярного гидростатического давления с последующей фильтрацией жидкости из сосудистого русла в интерстиций. В отличие от других дАК частота появления отеков на приеме стандартных доз (10–20 мг/сут) лерканидипина существенно ниже, что также повышает приверженность терапии (табл. 3).

В испанском исследовании TOLERANCE (TOLerabilidad de LERcanidipino 20 mg frente a Amlodipino y Nifedipino en CondicionEs normales de uso) терапия лерканидипином (в дозе 20 мг/сут) сопряжена со снижением риска развития всех ПЭ, связанных с вазодилатацией, против лечения амлодипином (в дозе 10 мг/сут) либо нифедипином ГИТС (в дозе 60 мг/сут) на 56,4% (95% ДИ 0,278–0,684) [52].

Среди причин низкой частоты развития отеков на терапии лерканидипином называют менее выраженное несоответствие между вазодилатацией артериол и венул из-за низкой активности симпатической нервной системы, меньшей вазоконстрикции и возможного расширения венул, что способствует выравнива-

Таблица 3. Частота периферических отеков в клинических исследованиях с применением лерканидипина  
Table 3. Incidence of peripheral edema reported in clinical trials of lercanidipine

| Исследование                         | Пациенты (n)                 | Продолжительность исследования | Препарат, мг  | Частота развития периферических отеков (%)            |
|--------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|---|---|
| COHORT, 2002 [46]                    | 828 (>60 лет)                | 12 мес                         | Лерканидипин 10–20 vs амлодипин 5–10 vs лацидипин 2–4         | 9,0 vs 19 vs 4  |
| ELYPSE, 2002 [47]                    | 9059                         | 3 мес                          | Лерканидипин 10   | 1,2   |
| LEAD, 2003 [48]                      | 250                          | 8 нед                          | Лерканидипин 10–20 vs фелодипин 10–20 vs нифедипин ГИТС 30–60 | 5,5 vs 13 vs 6,6                                      |
| ELLE, 2003 [49]                      | 324 (>65 лет)                | 24 нед                         | Лерканидипин 10–20 vs лацидипин 2–4 vs нифедипин ГИТС 30–60   | 2,8 vs 7,5 vs 10,1                                    |
| LAURA, 2006 [50]                     | 3175                         | 6 мес                          | Лерканидипин 10–20  | 5,1   |
| M. Burnier и соавт., 2007 [51]       | 2199 (у 22% СД)              | 2 мес                          | Лерканидипин 10–20  | 0,6–3,0   |
| TOLERANCE, 2008 [52]                 | 650                          | 1 мес                          | Лерканидипин 20 vs амлодипин 10 либо нифедипин ГИТС 60        | 39,7 vs 57,3  |
| P. Lund-Johansen и соавт., 2003 [53] | 92 (женщины в постменопаузе) | 4 нед                          | Лерканидипин 10–20 vs амлодипин 5–10                          | 22,0 vs 63,9 (визуально), 9,8 vs 33,3 (при пальпации) |

нию гидростатического давления в капиллярном русле; меньшее влияние на проницаемость сосудов и последующую транссудацию жидкости [53–56].

A. Marx и соавт. (2004 г.) оценивали частоту ПЭ в течение 6-недельной терапии лерканидипином в дозе 10 мг/сут у пациентов ( $n=32$  345) с сердечно-сосудистой коморбидностью (АГ в сочетании с ИБС, СД, ХСН и/или ГЛП). ПЭ встречались редко: покраснение лица у 0,3% пациентов, периферические отеки – у 0,14%, сердцебиение – у 0,06% [57]. Кроме того, отмечено, что у пациентов с АГ лерканидипин лучше переносится, чем  $\beta$ -АБ атенолол, другие дАК (нифедипин ГИТС и SR, амлодипин, фелодипин, нитрендипин) и иАПФ каптоприл [38].

#### Лерканидипин: применение при АГ

Для лечения АГ рекомендованная стартовая доза лерканидипина – 10 мг 1 раз в сутки с возможным повышением до 20 мг/сут в зависимости от индивидуальной чувствительности пациента и достигнутого эффекта. Антигипертензивное действие проявляется в течение 24 ч, поскольку фармакологическая активность лерканидипина в первую очередь зависит от его концентрации в клеточной мембране, а не в плазме крови [58]. Препарат имеет хорошее соотношение остаточного эффекта к пиковому эффекту – 82% для дозы 10 мг/сут у пациентов среднего возраста и около 77% – у пожилых, что превышает эти коэффициенты для других АК [59, 60]. Антигипертензивный эффект лерканидипина связан с уменьшением ОПСС на фоне отсутствия изменения ЧСС, ударного объема систолической функции сердца, но при возможном улучшении его диастолической функции.

Итак, прием лерканидипина 1 раз в сутки создает предпосылки для хорошей приверженности лечению и обеспечивает стойкое и равномерное (без резких колебаний) снижение АД на протяжении всех суток, исключая тем самым неблагоприятное влияние на перфузию органов-мишеней. *Это дает основание рассматривать лерканидипин в том числе как препарат выбора для пациентов с избыточным подъемом АД в ранние утренние часы* [59].

У пациентов с АГ 1 и 2-й степени лерканидипин в дозе 10 мг/сут в течение 3 нед снижал уровни САД на 15 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) – на 10 мм рт. ст., среднего ночного САД –

на 6 мм рт. ст. и ДАД – на 5 мм рт. ст. [61]. У пожилых пациентов с изолированной систолической АГ 8-недельный прием лерканидипина в дозе 10–20 мг/сут уменьшал уровень САД на 32 мм рт. ст. [62]. Имеется положительный опыт применения лерканидипина при тяжелой АГ (с ДАД >109 мм рт. ст.): в дозе 30–40 мг/сут в виде монотерапии, в дозе 10 мг/сут в комбинации с иАПФ или  $\beta$ -АБ [63].

Антигипертензивная эффективность лерканидипина исследована в крупных многоцентровых РКИ: в исследовании LEAD (The Lercanidipine in Adults Study) у молодых пациентов ( $n=250$ ) с АГ 1–2-й степени в сравнении с фелодипином и нифедипином ГИТС [55]; в исследовании ELLE (the Elderly and Lercanidipine study) у пожилых пациентов ( $n=324$ ) в сравнении с лацидипином и нифедипином ГИТС [49]; в исследовании COHORT у пожилых пациентов ( $n=828$ ) в сравнении с амлодипином и лацидипином [64].

Лерканидипин одинаково хорошо контролировал АГ у молодых и пожилых пациентов, не требуя снижения дозы у пациентов более старшего возраста. Это наглядно демонстрирует и исследование AGATE, в котором напрямую сравнивались эффекты лерканидипина в группах пациентов моложе 65 лет ( $n=375$ ) и старше ( $n=316$ ) [65]. Из 507 пациентов, завершивших исследование, лерканидипин в дозе 10 мг/сут принимал 221 пациент, в дозе 20 мг/сут – 286 пациентов, остальные 184 пациента перешли на комбинацию АГП. Уровень АД снижался одинаково у лиц моложе и старше 65 лет: САД на 17 и 21 мм рт. ст. соответственно и ДАД на 10 и 9 мм рт. ст.

По антигипертензивной эффективности лерканидипин не уступает другим дАК, включая амлодипин, и АГП других основных классов [42]. В сравнительных РКИ лерканидипин в дозе 10 мг/сут показал эквивалентный антигипертензивный эффект с 20 мг/сут эналаприла, 50 мг/сут атенолола, 16 мг/сут кандесартана, 80 мг/сут телмисартана [66].

*Лерканидипин предоставляет широкие возможности для создания комбинаций с другими АГП*, эффективность которых представлена в табл. 4. Комбинация лерканидипина с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является наиболее рациональной для лечения АГ согласно современным рекомендациям [36].

В исследовании C. De Ciuceis и соавт. (2014 г.) лерканидипин в комбинации с иАПФ достоверно снижал не только офисное АД, но

Таблица 4. Эффективность лерканидипина в комбинации с АГП  
Table 4. Efficacy of lercanidipine in combination with antihypertensive drugs

| Исследование                    | Пациенты, абс. | Клиническая группа больных АГ          | Тип исследования   | Лечение  | Продолжительность           | Средние различия уровня АД, мм рт. ст.        |
|---------------------------------|----------------|--|--------------------|--|-----------------------------|---|
| R. Agrawal и соавт., 2006 [67]  | 174            | СД 1 или 2-го типа (возраст 18–80 лет) | РКИ двойное слепое | Эналаприл 20 мг + лерканидипин 10 мг vs эналаприл 20 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг                    | 20 нед                      | -9,3 vs -7,4                                  |
| T. Cleophas и соавт., 2001 [68] | 34             | СД 2-го типа                           | Открытое           | иАПФ + лерканидипин vs иАПФ + метопролол (последовательные курсы терапии)                            | 6 мес                       | -6±10   |
| J. Puig и соавт., 2007 [69]     | 75             | Пожилой возраст (60–85 лет)            | РКИ двойное слепое | Лерканидипин 10 мг vs эналаприл 20 мг vs комбинация этих препаратов vs плацебо (перекрестный дизайн) | 4 нед (каждый курс терапии) | -5,0 vs -5,9, vs -16,9 по сравнению с плацебо |
| RED LEVEL, 2016 [70]            | 35             | Альбинурия                             | РКИ                | Эналаприл 20 мг + лерканидипин 10 мг vs эналаприл 20 мг + амлодипин 5 мг                             | 12 мес                      | -17,0 vs -14,0                                |

и центральное АД (при неинвазивной его оценке), улучшал структуру сосудистой стенки в отличие от комбинации с тиазидным диуретиком (она оказалась менее эффективной) [71]. Комбинация лерканидипина с эналаприлом усиливала степень снижения уровня CD40 (молекулярного маркера воспаления, тромбоза и ангиогенеза) и миелопероксидазы (ингибитора продукции оксида азота) в сравнении с монотерапией каждым из этих препаратов независимо от степени снижения АД [72]. В исследовании T. Cleophas и соавт. (2001 г.) назначение именно комбинации лерканидипина с эналаприлом против комбинации лерканидипина с гидрохлортиазидом пациентам с АГ и СД 2-го типа достоверно повышало экспрессию глюкозного транспортера типа 4 [68]. Достоверное уменьшение концентрации глюкозы натощак и уровня триглицеридов при комбинации лерканидипина с иАПФ или БРА показано и в другом исследовании [73].

#### Лерканидипин: применение при ИБС

Как и другие АК, лерканидипин проявляет антиишемическое и антиангинальное действие. При сопутствующей стабильной стенокардии наблюдается его благоприятное воздействие на коронарный кровоток и способность ослаблять ишемически-реперфузионное повреждение миокарда вследствие дилатации коронарных артерий, уменьшения потребности миокарда в кислороде за счет снижения АД и постнагрузки, снижения накопления кальция внутри ГМК сосудов миокарда, что снижает напряжение стенки левого желудочка, уменьшает коронарное сопротивление и увеличивает кровоснабжение в постстенотических участках коронарных артерий [56]. Существует мнение, что дАК в большей степени вызывают дилатацию коронарных артерий с атеросклеротическими изменениями по сравнению с интактными, в результате происходит перераспределение кровотока с улучшением кровоснабжения участков ишемии при отсутствии «синдрома обкрадывания».

В двух других исследованиях назначение лерканидипина в дозе 10–20 мг/сут пациентам со стабильной стенокардией приводило к уменьшению количества приступов стенокардии, росту переносимости физических нагрузок, увеличению продолжительности времени до появления депрессии сегмента ST на фоне нагрузочного теста [74, 75]. **Наличие у лерканидипина антиишемического и антиангинального действия позволяет рекомендовать его пациентам с АГ и сопутствующей ИБС.**

#### Лерканидипин: применение при СД

Лерканидипин – метаболически нейтральный препарат, что сводит к минимуму риск ПЭ у пациентов с СД и иными нарушениями углеводного метаболизма, а также не повышает заболеваемость СД. Напротив, имеются данные о достоверном снижении концентрации глюкозы натощак, гликированного гемоглобина и улучшении чувствительности к инсулину в когорте пациентов с АГ и СД 2-го типа на терапии лерканидипином [76].

В исследовании G. Viviani (2002 г.) в результате 8-недельного приема лерканидипина пациентами с СД 2-го типа и АГ отмечалось снижение уровней: САД на 25,9 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) при дозе 10–20 мг/сут и на 23,9 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) при дозе 20–30 мг/сут; ДАД – на 17,9 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) и 19,2 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) соответственно; глюкозы натощак на 13,1% ( $p < 0,001$ ) и 10,1% ( $p < 0,001$ ), гликированного гемоглобина – на 5,2% ( $p < 0,001$ ) и 5,3% ( $p < 0,001$ ) [77].

#### Лерканидипин: органопротективные эффекты

**Нефропротекция.** Сегодня не представляется возможным говорить о нефропротективном действии АК как класс-эффекте, поскольку многие препараты этой группы могут повышать гидростатическое давление в почечных клубочках, вызывая феномен гиперфльтрации, и повреждать клеточные мембраны. Леркани-

Таблица 5. Нефропротективные эффекты лерканидипина в клинических исследованиях

Table 5. Renal protective effects of lercanidipine in clinical trials

| Исследование                  | Пациенты, абс. | Клиническая группа больных АГ      | Лечение  | Продолжительность, мес | Нефропротективный эффект   |
|-------------------------------|----------------|------------------------------------|--|------------------------|--|
| DIAL, 2004 [79]               | 277            | АГ, СД, микроальбуминурия          | Лерканидипин 10–20 мг vs рамиприла 5–10 мг                               | 9–12                   | Снижение скорости экскреции альбумина 17,4 $\mu$ г/мин vs 19,7 $\mu$ г/мин (различия недостоверны) |
| ZAFRA, 2005 [80]              | 175            | АГ, ХПН (КК<70 мл/мин)             | Лерканидипин 10 мг + иАПФ или БРА  | 6                      | Увеличение КК на 9,6% и снижение протеинурии на 20%  |
| N. Robles и соавт., 2004 [81] | 42             | СД 1–2-го типа, ХПН (КК<70 мл/мин) | Лерканидипин 10 мг + иАПФ или БРА  | 6                      | Увеличение КК на 12,5%   |
| N. Robles и соавт., 2010 [82] | 68             | Протеинурия (>500 мг/сут)          | Лерканидипин 20 мг + иАПФ или БРА  | 6                      | Уменьшение протеинурии: через 1 мес на 23%, 3 мес на 37% и 6 мес на 33%                            |
| RED LEVEL, 2016 [70]          | 35             | Альбуминурия                       | Эналаприл 20 мг + лерканидипин 10 мг vs эналаприл 20 мг + амлодипин 5 мг | 12                     | Снижение альбуминурии на 329,0 мг/24 ч vs отсутствие динамики                                      |

Примечание. КК – клиренс креатинина.

дипин занимает особое место в улучшении структурно-функционального состояния почек.

Эксперименты на моделях крыс с АГ демонстрируют выраженный нефропротективный эффект лерканидипина, связанный с заметным уменьшением внутриклубочкового давления на фоне устойчивой вазодилатации артериол клубочков почек не только афферентных (приводящих артериол как у «классических» АК), но и эфферентных (отводящих артериол как у иАПФ и БРА); замедлением прогрессирования повреждения клубочков и собирательных трубочек; предотвращением формирования внеклеточного матрикса и фиброза; снижением уровня ангиотензина II и альбуминурии; ингибированием процесса воспаления [38, 55, 78]. Нефропротективное действие лерканидипина продемонстрировано в разных РКИ (табл. 5). **Собственный значимый нефропротективный эффект определяет более активное использование лерканидипина в широкой клинической практике.**

**Кардиопротекция.** В отличие от ряда других АК отрицательный инотропный эффект лерканидипина минимальный и ниже, чем у фелодипина, в 531 раз, лацидипина – в 12,5 раза и амлодипина – в 4,4 раза [83]. **Благодаря высокой вазоселективности и минимальному кардиодепрессивному действию лерканидипин является самым безопасным из доступных АК для лечения АГ и/или стенокардии, в том числе у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка.**

В основе кардиопротективных эффектов лежит его способность тормозить окислительный стресс [84], ослаблять вазоконстрикторное действие эндотелина-1 на коронарные артерии [85], положительно влиять на процесс ремоделирования миокарда, уменьшая гипертрофию миокарда и улучшая диастолическую функцию левого желудочка (при дозе 10–20 мг в течение года) [38]. Лерканидипин по своей способности вызывать регресс гипертрофии левого желудочка превосходит БРА (лозартан) [86, 87].

**Вазопротекция.** Лерканидипин обеспечивает пролонгированную релаксацию ГМК, следствием которой является дилатация не только периферических (системных) артерий, но и коронарных, мозговых и почечных артерий [38, 76].

При длительном применении лерканидипин благоприятно влияет на структурно-функциональные изменения в сосудистой стенке, происходящие при АГ: вызывает обратное развитие ги-

пертрофии мышечного слоя сосудистой стенки, увеличивает просвет резистивных артерий, улучшает микроциркуляцию и устраняет эндотелиальную дисфункцию путем восстановления биодоступности оксида азота [38].

В когорте пациентов ( $n=59$ ) старше 60 лет с изолированной систолической АГ показано сравнимое снижение периферического систолического и пульсового АД на фоне 10 недель приема лерканидипина, бендрофлуметиазида, ателолола и периндоприла; снижение центрального пульсового давления обнаружено только на трех АГП (за исключением ателолола), а уменьшение индекса аугментации – только на терапии лерканидипином [88]. В исследовании G. Grassi и соавт. (2006 г.) терапия лерканидипином приводила к более выраженной нормализации параметров ОПСС (измеренного с помощью плетизмографии) при сравнении с лечением гипотиазидом [89].

У пациентов с АГ на фоне 4-недельного приема лерканидипина в дозе 10 мг/сут отмечалось улучшение микроциркуляции в сетчатке глаза и в vasa vasorum [90]. В эксперименте на крысах со спонтанной АГ показано положительное дозозависимое влияние лерканидипина на процессы ремоделирования мелких интрацеребральных артерий, улучшение параметров мозгового кровотока (увеличение объемной скорости кровотока, уменьшение сосудистого сопротивления), предотвращение плотности нейронов в отдельных зонах коры головного мозга [91].

**Противовоспалительные, антиатерогенные и другие органопротективные эффекты.** Лерканидипин способен стабилизировать клеточные мембраны тучных клеток, предотвращая их дегрануляцию, снижать активность периферических полиморфно-ядерных лейкоцитов, уровень С-реактивного белка, что, возможно, обуславливает противовоспалительный эффект препарата [92]. На модели животных изучалась эффективность лерканидипина по предотвращению воспалительного отека: этот эффект оказался дозозависимым и превосходил противовоспалительное действие диклофенака [93].

В исследованиях с лерканидипином продемонстрирована его способность снижать концентрацию Е-селектина, Р-селектина [92], внутриклеточных молекул адгезии, вовлекаемых в тромботический процесс и сосудистое/органо поражение [94], подавлять активность матриксных металлопротеиназ



2 и 9 типа (независимо от степени снижения АД) [95, 96], проявлять антипролиферативные свойства [97].

Лерканидипин не нарушает липидный обмен, напротив, снижает (на 35%) количество окисленных ЛПНП [38, 98]. В исследованиях *in vitro* у лерканидипина выявлен антиатерогенный эффект (вне зависимости от снижения АД) [99]. В эксперименте у кроликов с гиперхолестеринемией на фоне введения лерканидипина уменьшалась зона атеросклеротического поражения сосудов [100]. Вследствие высокой липофильности лерканидипин положительно влияет на сосуды, уже пораженные атеросклерозом, что также выгодно отличает его от других ДАК, в частности амлодипина и фелодипина [101].

**Плейотропная активность лерканидипина (противовоспалительная, антиоксидативная и антиатерогенная) позволяет получать дополнительные органопротективные преимущества при лечении пациентов с ССЗ.**

### Заключение

Доказанная высокая эффективность питавастатина (оригинальный препарат Ливазо, Рекордати Ирландия Лтд.) и ДАК III поколения лерканидипина (оригинальный препарат Занидип®-Рекордати, Рекордати Ирландия Лтд.), их хорошая переносимость, низкий риск развития ПЭ и удобная схема приема создают предпосылки для высокой приверженности к ним пациентов и широкого применения в клинической практике (табл. 6).

**Раскрытие интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The author declares that she has no competing interests.

**Вклад автора.** Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Author's contribution.** The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

**Источник финансирования.** Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «Русфик». При подготовке рукописи автор сохранил независимость мнения.

**Funding source.** This study was supported by RUSFIC LLC. During the preparation of the manuscript, the author maintained her independence of opinion.

**Таблица 6. Доказанная эффективность лерканидипина и питавастатина в специальных клинических ситуациях (адаптировано [11, 38, 102])**

Table 6. Proven efficacy of lercanidipine and pitavastatin in specific clinical settings (adapted from [11, 38, 102])

| Препарат     | Особые группы пациентов   |
|--------------|---|
| Лерканидипин | Пожилые пациенты с изолированной систолической АГ   |
|              | Пациенты с АГ и ИБС   |
|              | Пациенты с АГ и атеросклеротическим поражением коронарных, сонных и/или периферических артерий нижних конечностей                   |
|              | Пациенты с АГ и высоким риском развития инсульта  |
|              | Пациенты с АГ и СД, метаболическим синдромом  |
|              | Пациенты с АГ и ожирением, избыточной массой тела   |
|              | Курящие пациенты с АГ   |
|              | Пациенты с АГ и ГЛП/дислипидемией   |
|              | Пациенты с АГ и ПОМ   |
|              | Пациенты с АГ и систолической дисфункцией левого желудочка  |
|              | Пациенты на терапии нестероидными противовоспалительными препаратами  |
|              | Пациенты с реноваскулярной гипертензией   |
|              | Пациенты АГ с ХБП и/или альбуминурией   |
| Питавастатин | Пациенты с дислипидемией и любой степенью сердечно-сосудистого риска  |
|              | Пациенты с ХБП и/или альбуминурией  |
|              | Пациенты с ВИЧ-инфекцией  |
|              | Пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени  |
|              | Пациенты с СД, нарушенной толерантностью к глюкозе или метаболическим синдромом   |
|              | Пожилые пациенты  |
|              | Пациенты, принимающие кардиологические препараты и препараты других групп, которые метаболизируются через систему Р450 3А4 (СYP3A4) |

### Информация об авторе / Information about the author

✉ **Бубнова Марина Геннадьевна** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ НМИЦ ТПМ. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru; ORCID: 0000-0003-2250-5942

✉ **Marina G. Bubnova** – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru; ORCID: 0000-0003-2250-5942

### Литература/Reference

- Castellano JM, Fuster V, Jennings C, et al. Role of the polypill for secondary prevention in ischaemic heart disease. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(3S):44-51. DOI:10.1177/2047487317707324
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42:3227-337. DOI:10.1093/eurheartj/ehab484
- Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE Investigators. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology EUROASPIRE V survey. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(8):824-35. DOI:10.1177/2047487318825350
- Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23:636-48. DOI:10.1177/2047487315569401
- Medi-Voice Project, May 2008. Available at: [http://cordis.europa.eu/docs/publications/1214/121407021-6\\_en.pdf](http://cordis.europa.eu/docs/publications/1214/121407021-6_en.pdf). Accessed: 05.06.2022.
- Андреенко Е.Ю., Лукьянов М.М., Якушин С.С., и др. Ранняя кардиоваскулярная мультиморбидность в амбулаторной и госпитальной практике: возрастные характеристики и медикаментозное лечение пациентов (данные регистров РЕКВАЗА и РЕКВАЗА-КЛИНИКА). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(5):2672 [Andreenko EYu, Lukyanov MM,

- Yakushin SS, et al. Early cardiovascular multimorbidity in out- and in-patient care: age characteristics and medication therapy (data from the REKVAZA and REKVAZA-CLINIC registries). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2672 (in Russian). DOI:10.15829/1728-8800-2020-2672
7. Halle M. Research in preventive cardiology: Quo vadis? *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(2):177-80. DOI:10.1177/2047487319895869
  8. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1289-97. DOI:10.1001/jama.2016.13985
  9. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;38(1):7-42 [Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian Guidelines, VII. *Journal of Atherosclerosis and dyslipidaemias*. 2020;38(1):7-42 (in Russian)]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
  10. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111-88. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455
  11. Catapano AL. Pitavastatin: a different pharmacological profile. *Clin Lipidol*. 2012;7(3 Suppl. 1):3-9. DOI:10.2217/clp.12.21
  12. Corsini A, Bellosta S. Drug-drug interaction with statins. *Exp Rev Clin Pharmacol*. 2008;1(1):105-13. DOI:10.1586/17512433.1.1.105
  13. Corsini A, Ceska R. Drug-drug interactions with statins: will pitavastatin overcome the statins' Achilles' heel? *Curr Med Res Opin*. 2011;27:1551-62. DOI:10.1185/03007995.2011.589433
  14. Chan P, Shao L, Tomlinson B, et al. An evaluation of pitavastatin for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;1:103-13. DOI:10.1080/14655666.2018.1544243
  15. Masana L. Pitavastatin – from clinical trials to clinical practice. *Atheroscler Suppl*. 2010;11(3):15-22. DOI:10.1016/S1567-5688(10)71065-5
  16. Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Клиническая эффективность питавастина. *КардиоСоматика*. 2018;9(1):17-25 [Aronov DM, Bubnova MG. Clinical efficacy of pitavastatin. *Cardiosomatics*. 2018;9(1):17-25 (in Russian)].
  17. Davignon J. Pleiotropic effects of pitavastatin. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;73(4):518-35. DOI:10.1111/j.1365-2125.2011.04139.x
  18. Masamura K, Oida K, Kanehara H, et al. Pitavastatin-induced thrombomodulin expression by endothelial cells acts via inhibition of small G proteins of the Rho family. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:512-7. DOI:10.1161/01.ATV.0000060461.64771.F0
  19. Hattori K, Ozaki Y, Ismail TF, et al. Impact of statin therapy on plaque characteristics as assessed by Serial OCT, grayscale and integrated backscatter-IVUS. *JACC Imag*. 2012;5:169-77. DOI:10.1016/j.jcmg.2011.11.012
  20. Hui L, Mingjun Z, Delong L, et al. Effect of pitavastatin and atorvastatin on regression of atherosclerosis assessed using intravascular ultrasound. A meta-analysis. *Coron Artery Dis*. 2018;29(6):459-68. DOI:10.1097/MCA.0000000000000613
  21. Feng T, Huang X, Liang Q, et al. Effects of Pitavastatin on Lipid-rich Carotid Plaques Studied Using High-resolution Magnetic Resonance Imaging. *Clin Ther*. 2017;39:620-9. DOI:10.1016/j.clinthera.2017.01.013
  22. Hiro T, Kimura T, Morimoto T, et al. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:293-302. DOI:10.1016/j.jacc.2009.04.033
  23. Kodama K, Komatsu S, Ueda Y, et al. Stabilization and regression of coronary plaques treated with pitavastatin proven by angiography and intravascular ultrasound – the TOGETHAR trial. *Circ J*. 2010;74(9):1922-8. DOI:10.1253/circj.CJ-10-0038
  24. Maruyama T, Takada M, Nishibori Y, et al. Comparison of preventive effect on cardiovascular events with different statins. The CIRCLE study. *Circ J*. 2011;75(8):1951-9. DOI:10.1253/circj.cj-10-1163
  25. Takayama K, Taki W, Toma N, et al. Effect of Pitavastatin on Preventing Ischemic Complications with Carotid Artery Stenting: A Multicenter Prospective Study–EPOCH-CAS Study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014;37:1436-43. DOI:10.1007/s00270-013-0813-x
  26. Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, et al. High dose versus low-dose pitavastatin in Japanese patients with stable coronary artery disease (REAL-CAD): a randomized superiority trial. *Circulation*. 2018;137:1997-2009. DOI:10.1161/circulationaha.117.032615
  27. Takano H, Mizuma H, Kuwabara Y, et al. The Pitavastatin Heart Failure Study (PEARL Study). *Circ J*. 2013;77:917-25. DOI:10.1253/circj.CJ-12-1062
  28. Kastelein J, Braamskamp M. Pitavastatin: an overview of the LIVES study. *Clinical Lipidology*. 2012;7(3 Suppl. 1):25-31. DOI:10.2217/CLP.12.24
  29. Kurihara Y, Douzono T, Kawakita K, et al. A large-scale, prospective post-marketing surveillance of pitavastatin (LIVALOTM Tablet) – Drug use investigation. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/A-Large-scale%2C-Long-term%2C-Prospective-Surveillance-Kurihara-Douzono/8741d68b1b84b521c1113d5ffe9daef5b979d34#paper-header/> Accessed: 05.06.2022.
  30. Yokote K, Shimano H, Urashima M, Teramoto T. Efficacy and safety of pitavastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia: LIVES study and subanalysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9(5):555-62. DOI:10.1586/erc.11.47
  31. J-PREDICT Study Group: Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance (J-PREDICT). Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00301392>. Accessed: 05.06.2022.
  32. Kimura K, Shimano H, Yokote K, et al. Effects of pitavastatin (LIVALO tablet) on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in hypercholesterolemic patients with chronic kidney disease. Sub-analysis of the LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17:601-9. DOI:10.5551/jat.3764
  33. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Алексеева И.А. Питаваастатин (Ливазо) в лечении дислипидемии в рутинной клинической практике. Российская программа «ЛИДЕР». *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;3(40):5-14 [Ezhov MV, Sergienko IV, Alekseeva IA. Pitavastatin (Livazo) in the treatment of dyslipidemia in routine clinical practice in Russia. Russian programme "LEADER". *Journal of Atherosclerosis and dyslipidaemias*. 2020;3(40):5-14 (in Russian)]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0001
  34. Ежов М.В., Близняк С.А., Алексеева И.А., Выгодин В.А. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ – диагностирование пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;4:5-18. [Ezhov MV, Bliznyuk SA, Alekseeva IA, Vygodin VA. Prevalence of hypercholesterolemia and statins intake in the outpatient practice in the Russian Federation (ICEBERG study). *Atherosclerosis and dyslipidaemias*. 2017;4:5-18 (in Russian)].
  35. Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., и др. Гиполипидемическая терапия в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО-2). *Рациональная Фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(2):147-53 [Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, et al. Lipid-lowering therapy in outpatient practice (according to the ARGO-2 study). *Ration Pharmacother Cardiol*. 2016;12(2):147-53 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-2-147-153
  36. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339
  37. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076 [2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4076
  38. Grassi G, Robles NR, Seravalle G, Fici F. Lercanidipine in the Management of Hypertension: An Update. *J Pharmacol Pharmacother*. 2017;8:155-65. DOI:10.4103/jpp.JPP\_34\_17

39. Остроумова О.Д., Максимов М.Л., Копченев И.И. Антагонист кальция третьего поколения лерканидипин: новые возможности в лечении артериальной гипертонии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013;9(1):79–85 [Ostroumova OD, Maksimov ML, Kopchenov II. Lercanidipine, calcium channel blocker of the third generation: new possibilities in the treatment of arterial hypertension. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2013;9(1):79–85 (in Russian)].
40. Brixius K, Gross T, Tossios P, et al. Increased vascular selectivity and prolonged pharmacological efficacy of the L-type Ca<sup>2+</sup> channel antagonist lercanidipine in human cardiovascular tissue. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2005;32(9):708–13. DOI:10.1111/j.1440-1681.2005.04265.x.
41. Herbette LG, Vecchiarelli M, Leonardi A. Lercanidipine: Short plasma half-life, long duration of action. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1997;2(Suppl. 1):S19–24.
42. Минушкина Л.О. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертонии: особенности лерканидипина. *Российский кардиологический журнал*. 2015;2(118):110–4 [Minushkina LO. Calcium antagonists in arterial hypertension treatment: specifics of lercanidipine. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2015;2(118):110–4 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2015-02-110-114
43. Barchielli M, Dolfini E, Farina P, et al. Clinical pharmacokinetics of lercanidipine. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1997;29(Suppl. 2):S1–15. DOI:10.1097/00005344-199729002-00002
44. 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;16:596–9. DOI:10.1016/s0895-7061(03)00901-4
45. Grassi G, Seravalle G, Turri C, et al. Short-versus long-term effects of different dihydropyridines on sympathetic and baroreflex function in hypertension. *Hypertension*. 2003;41(3):558–62. DOI:10.1161/01.HYP.0000058003.27729.5A
46. 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. DOI:10.1016/s0895-7061(02)03000-5
47. Barrios V, Navarro A, Esteras A, et al. Investigators of ELYPSE Study (Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad). Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE Study. *Blood Press*. 2002;11:95–100. DOI:10.1080/08037050211265
48. 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*. (Greenwich). 2003;5(4):249–53. DOI:10.1111/j.1524-6175.2003.01960.x
49. Cherubini A, Fabris F, Ferrari E, et al. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine, and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: the ELderly and Lercanidipine (ELLE) study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2003;37(3):203–12. DOI:10.1016/s0167-4943(03)00047-5
50. 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. DOI:10.1111/j.1742-1241.2006.01176.x
51. Burnier M, Gasser UE. Efficacy and tolerability of lercanidipine in patients with arterial hypertension: results of a Phase IV study in general practice. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:2215–23. DOI:10.1517/14656566.8.14.2215
52. 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. DOI:10.1111/j.1527-3466.2007.00035.x
53. 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(5):1003–10. DOI:10.1097/00004872-200305000-00026
54. Angelico P, Guarnieri N, Leonardi A, Testa R. Vascular-selective effect of lercanidipine and other 1,4 dihydropyridines in isolated rabbit tissues. *J Pharm Pharmacol*. 1999;51:709–14. DOI:10.1211/0022357991772844
55. Messerli FH. Calcium antagonists in hypertension: from hemodynamics to outcomes. *Am J Hypertens*. 2002;15:94S–7S. DOI:10.1016/s0895-7061(02)02950-3
56. Трисветова Е.Л. Оптимизация лечения лерканидипином пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(3):339–45 [Trisvetova EL. Optimizing the treatment of patients with hypertension and coronary heart disease with lercanidipine. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2014;10(3):339–45 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-3-339-345
57. Marx A, Lichtenthal A, Milbredt C, et al. Effect of antihypertensive therapy with a new third generation calcium antagonist lercanidipine on patients with concomitant diseases. *J Hypertens*. 2004;22(Suppl. 2):S236. DOI:10.1097/00004872-200406002-00825
58. Borghi C. Lercanidipine in hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2005;1(3):173–82.
59. 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. DOI:10.1097/00005344-199729002-00003
60. Circo A. Active dose findings for lercanidipine in double-blind, placebo-controlled design in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1997;29(Suppl. 2):S21–5. DOI:10.1097/00005344-199729002-00004
61. Omboni S, Zanchetti A. Antihypertensive efficacy of lercanidipine at 2.5, 5 and 10 mg in mild to moderate essential hypertensives assessed by clinic and ambulatory blood pressure measurements. Multicenter Study Investigators. *J Hypertens*. 1998;16(12 Pt. 1):6:1831–8. DOI:10.1097/00004872-199816120-00017
62. Barbagallo M, Barbagallo SG. Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension. *Aging Clin Exp Res*. 2000;12(5):375–9. DOI:10.1007/BF03339863
63. Repine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonists vs a non-calcium antagonists hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. *JAMA*. 2003;290:2805–2. DOI:10.1001/jama.290.21.2805
64. Zancetti A, Bond G, Henning M, et al. Emerging data on calcium channel blockers: the COHORT study. *Clin Cardiol*. 2003;26(Suppl. 2, II):17–20. DOI:10.1002/clc.4960261406
65. Poncelet P, Ribstein J, Goullard L, et al. Efficacy and acceptability of lercanidipine are not age dependent in patients with essential hypertension: the AGATE study. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2004;53(3):123–30. DOI:10.1016/j.ancard.2004.03.004
66. McClellan KJ, Jarvis B. Lercanidipine: a review of its use in hypertension. *Drugs*. 2000;60(5):1123–40. DOI:10.2165/00003495-200060050-00009
67. 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. DOI:10.1097/01.hjh.0000198987.34588.11
68. 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. DOI:10.1177/000331970105200705
69. 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. DOI:10.1038/sj.jhh.1002248
70. Robles NR, Calvo C, Sobrino J, et al. Lercanidipine valuable effect on urine protein losses: the RED LEVEL study. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(Suppl. 2):29–34. DOI:10.1080/03007995.2016.1218838
71. De Ciuceis C, Salvetti M, Rossini C, et al. Effect of antihypertensive treatment on microvascular structure, central blood pressure and oxidative stress in patients with mild essential hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(3):565–74. DOI:10.1097/HJH.000000000000067
72. Derosa G, Bonaventura A, Romano D, et al. Effects of enalapril/lercanidipine combination on some emerging biomarkers in cardiovascular risk stratification in hypertensive patients. *J Clin Pharm Ther*. 2014;39(3):277–85. DOI:10.1111/jcpt.12139

73. Cicero A, Gerocarni B, Rosticci M, Borghi C. Blood pressure and metabolic effect of a combination of lercanidipine with different antihypertensive drugs in clinical practice. *Clin Exp Hypertens*. 2012;34(2):113-7. DOI:10.3109/10641963.2011.601381
74. Speccia G, Saccaggi SP, Chezzi C, et al. Cardiovascular safety of lercanidipine in patients with angina pectoris: a review of six randomized clinical trials. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2001;62:3-15. DOI:10.1016/S0011-393X(01)80037-0
75. Acanfora D, Gheorghide M, Trojano L, et al. A randomized, double-blind comparison of lercanidipine 10 and 20 mg in patients with stable effort angina: clinical evaluation of cardiac function by ambulatory ventricular scintigraphic monitoring. *Am J Ther*. 2004;11(6):423-32. DOI:10.1097/01.mjt.0000128336.62692.2f
76. Testa R, Leonardi A, Tajana A, et al. Lercanidipine (Rec 15/2375): a novel 1,4-dihydropyridine calcium antagonist for hypertension. *Cardiovasc Drug Rev*. 1997;15:187-219. DOI:10.1111/J.1527-3466.1997.TB00331X
77. Viviani GL. Lercanidipine in Type II Diabetic Patients With Mild to Moderate Arterial Hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2002;40(1):133-9. DOI:10.1097/01.FJC.0000016321.50950.78
78. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R, et al. Effect of Calcium Antagonists on Glomerular Arterioles in Spontaneously Hypertensive Rats. *Hypertension*. 2000;35:775-9. DOI:10.1161/01.hyp.35.3.775
79. Vestra MD, Pozza G, Vosca A, et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin rate in hypertensive Type 2 diabetic with microalbuminuria: DIAL Study (Diabete, Iperensione, Albuminuria, Lercanidipina). *Diab Nutr Metab*. 2004;17:259-66.
80. Robles NR, Ocon J, Gomez CF, et al. Lercanidipine in chronic renal failure patients: The ZAFRA Study. *Renal Failure*. 2005;27:73-80.
81. Robles NR, Pastor L, Manjón M, et al. Lercanidipine in diabetic patients with renal failure. *Nefrologia*. 2004;24(4):338-43.
82. Robles NR, Romero B, de Vinuesa EG, et al. Treatment of proteinuria with Lercanidipine associated with Renin-Angiotensin axis-blocking drugs. *Ren Fail*. 2010;32(2):192-7. DOI:10.3109/08860220903541135
83. Bang LM, Chapman TM, Goa KL. Lercanidipine: A Reviews of its Efficacy in the Management of Hypertension. *Drugs*. 2003;63(22):2449-72. DOI:10.2165/00003495-200363220-00013
84. Eiserich JP, Baldus S, Brennan ML, et al. Myeloperoxidase, a leukocyte-derived vascular NO oxidase. *Science*. 2002;296:2391-4. DOI:10.1126/science.1106830
85. Rossoni G, Bernareggi M, De Gennaro Colonna V, et al. Lercanidipine protects the heart from low flow ischemia damage and antagonizes the vasopressor activity of endothelin-1. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1997;29(Suppl. 1):S41-7. DOI:10.1097/00005344-199729001-00007
86. Fogari R, Mugellini A, Corradi L, et al. Efficacy of lercanidipine vs losartan on left ventricular hypertrophy in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens*. 2000;18(Suppl. 2):S65. DOI:10.1097/00004872-200006001-00219
87. Campo C, Saavedra J, Segura J, et al. Correlations of smoothness index and trough-to-peak ratio with left ventricular mass index changes induced by lercanidipine in hypertensive patients. A pilot trial. *Minerva Med*. 2005;96(5):365-71.
88. Mackenzie IS, McEnery CM, Dhakam Z, et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 2009;54(2):409-13. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133801
89. Grassi G, Quarti-Trevano F, Scopelliti F, et al. Effects of long-term lercanidipine or hydrochlorothiazide administration on hypertension-related vascular structural changes. *Blood Press*. 2006;15(5):268-74. DOI:10.1080/08037050600963669
90. Cesarone M. Pressure and microcirculatory effects of treatment with lercanidipine in hypertensive patients and vascular patients with hypertension. *Angiol*. 2000;8(Suppl. 2):S53-63. DOI:10.1177/000331970005100807
91. Sabbatini M, Tomassoni D, Amenta F. Influence of treatment with Ca<sup>2+</sup>-antagonists on cerebral vasculature of spontaneously hypertensive rats. *Mech Ageing Dev*. 2001;122:795-809.
92. Farah R, Shurtz-Swirski R. Lercanidipine effect on polymorphonuclear leukocyte-related inflammation and insulin resistance in essential hypertension patients. *Cardiol Ther*. 2012;1(1):4. DOI:10.1007/s40119-012-0004-x
93. Vasigar P, Batmanabane M. Anti-inflammatory activity of calcium channel blocker lercanidipine hydrochloride. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013;4(4):238-42. DOI:10.4103/0976-500X.119707
94. Cominacini L, Pasini AF, Pastorino AM, et al. Comparative effects of different dihydropyridines on the expression of adhesion molecules induced by TNF-alpha on endothelial cells. *J Hypertens*. 1999;17:1837-41. DOI:10.1097/00004872-199917121-00009
95. Martinez ML, Lopes LF, Coelho EB, et al. Lercanidipine reduces matrix metalloproteinase-9 activity in patients with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;47:117-22. DOI:10.1097/01.fjc.0000196241.96759.71
96. Martinez ML, Castro MM, Rizzi E. Lercanidipine reduces matrix metalloproteinase-2 activity and reverses vascular dysfunction in renovascular hypertensive rats. *Eur J Pharmacol*. 2008;591(1-3):224-30. DOI:10.1016/j.ejphar.2008.06.096
97. Wu JR, Liou SF, Lin SW, et al. Lercanidipine inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal formation via reducing intracellular reactive oxygen species and inactivating ras-ERK1/2 signaling. *Pharmacol Res*. 2009;59:48-56. DOI:10.1016/j.phrs.2008.09.015
98. Rachmani R, Levi Z, Zadok BS, Ravid M. Losartan and lercanidipine attenuate low-density lipoprotein oxidation in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus: A randomized, prospective crossover study. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72:302-7. DOI:10.1067/mcp.2002.127110
99. Canavesi M, Baldini N, Leonardi A, et al. *In vitro* inhibitory effect of lercanidipine on cholesterol accumulation and matrix metalloproteinases secretion by macrophages. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004;44:416-22. DOI:10.1097/01.fjc.0000139448.56713.3d
100. Soma MR, Natali M, Donetti E, et al. Effect of lercanidipine and its (R)-enantiomer on atherosclerotic lesions induced in hypercholesterolemic rabbits. *Br J Pharmacol*. 1998;125:1471-6. DOI:10.1038/sj.bjp.0702221
101. Burnier M, Pruijm M, Wuerzner G. Treatment of essential hypertension with calcium channel blockers: what is the place the lercanidipine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009;5(8):981-7. DOI:10.1517/17425250903085135
102. Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И. Дигидропиридиновые антагонисты кальция в лечении артериальной гипертонии у женщин: фокус на лерканидипин. *Трудный пациент*. 2013;11(11):10-6 [Baryshnikova GA, Chorbinskaya SA, Stepanova II. Dihydropyridine calcium antagonists for the treatment of hypertension in women: focus on lercanidipine. *Difficult Patient*. 2013;11(11):10-6 (in Russian)].



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.06.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.06.2022

Статья опубликована / Article published: 30.06.2022