

Антагонисты кальция в кардио- и нефропротекции: акцент на лерканидипин

А.Г.Евдокимова[✉], Ю.В.Рыжова, К.И.Темлоев, О.А.Шуйская

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Представлен обзор литературы о месте применения блокаторов кальциевых каналов (БКК) у больных артериальной гипертензией с позиций кардио- и нефропротекции. В статье рассмотрены классификация, фармакологические свойства БКК. Особое внимание уделяется дигидропиридиновым БКК III поколения, в частности, лерканидипину.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, кардиопротекция и нефропротекция, лерканидипин.

[✉]Aevdokimova@rambler.ru

Для цитирования: Евдокимова А.Г., Рыжова Ю.В., Темлоев К.И., Шуйская О.А. Антагонисты кальция в кардио- и нефропротекции: акцент на лерканидипин. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 71–75.

Calcium channel blockers in cardioprotection and nephroprotection: with a focus on lercanidipine

A.G.Evdokimova[✉], Yu.V.Ryzhova, K.I.Tebloev, O.A.Shuyskaya

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

We show the literature review concerning the use of calcium channel blockers (CCB) in patients with arterial hypertension from the standpoint of cardioprotection and nephroprotection positions. The article deals with the classification and pharmacological characteristics of CCB. Special attention is paid to the third-generation dihydropyridine CCB, in particular, lercanidipine.

Key words: arterial hypertension, cardioprotection, nephroprotection and lercanidipine.

[✉]Aevdokimova@rambler.ru

For citation: Evdokimova A.G., Ryzhova Yu.V., Tebloev K.I., Shuyskaya O.A. Calcium channel blockers in cardioprotection and nephroprotection: with a focus on lercanidipine. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 71–75.

Основным модифицируемым фактором риска развития болезней системы кровообращения по-прежнему остается артериальная гипертензия (АГ), распространенность которой чрезвычайно высока в нашей стране. Как показал опыт большинства развитых стран, наиболее выгодной в отношении снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний является борьба с факторами риска, в том числе и АГ, определяя более 50% успеха в снижении смертности [1]. Именно поэтому эффективное лечение АГ по-прежнему остается приоритетной программой во всем мире, в том числе в России [2].

Современные подходы к оптимизации антигипертензивной терапии с позиции органопротективного воздействия

В рекомендациях по лечению АГ European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) 2013 г., как и в предшествующих, указывается, что достижение целевых уровней артериального давления (АД) по-прежнему является первым и обязательным условием успешного лечения больных АГ [3, 4]. При этом также четко установлено, что, нормализовав значения АД, мы еще не исчерпали всех возможностей успешной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Дальнейшему снижению риска их развития способствуют обратные изменения органов-мишеней, в том числе сердца и почек [5].

Учитывая усилившееся внимание к терапии с позиций органопротекции, практикующий врач должен ставить своей первоочередной задачей не только эффективно снижать АД, но и улучшать состояние органов-мишеней, тем самым нивелировать риск ССО и смерти от них [6, 7]. Значит, крайне важно учитывать дополнительные органопротективные свойства препаратов, зачастую не связанные напрямую со снижением АД [3, 4]. Это поставило новые цели антигипертензивной терапии и одновременно выдвинуло новые требования к антигипертензивным препаратам (АГП) [5, 8].

На сегодняшний день дискуссия об АД-независимых эффектах АГП продолжается. Современная гипертензиоло-

гия делает акцент на кардио- и нефропротективные эффекты АГП [4].

Такие эффекты обсуждаются в первую очередь у препаратов, снижающих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в связи с их доминирующей ролью в развитии поражения органов-мишеней, и у антагонистов кальция (АК) – в связи с их способностью тормозить процессы атерогенеза за счет коррекции эндотелиальной дисфункции, активации антиоксидативных механизмов, благотворного влияния на углеводный и липидный обмен [9].

В настоящем обзоре представлены основные исследования, доказывающие органопротективные свойства нового АК III поколения – лерканидипина.

Место блокаторов кальциевых каналов в кардио- и нефропротекции

В настоящее время пролонгированные блокаторы кальциевых каналов (БКК) рассматриваются как одна из основных групп лекарственных препаратов в терапии АГ, эффективность которых была подтверждена данными ряда завершившихся исследований ASCOT, ACCOMPLISH, ALLHAT, CAPARES, COHORT, ELSA, PRAISE, PREVENT, TOMHS, VALUE. Результаты исследований легли в основу отечественных и международных рекомендаций по лечению АГ (Всероссийское научное общество кардиологов, Российское медицинское общество по артериальной гипертензии, Европейское общество кардиологов и Европейское общество гипертензии) [4, 10].

После появления этих исследований стало ясно, что среди БКК только АК пролонгированного действия способны снижать риск развития ССО [11–14].

Одним из самых серьезных доказательств действенности современных АК стали результаты метаанализа 13 крупных исследований (около 104 тыс. пациентов, страдающих АГ), согласно которому при терапии дигидропиридиновыми пролонгированными АК достоверно уменьшался риск развития инсульта, причем это снижение не было напрямую связано с влиянием на уровень АД [15].

Классификация БКК				
	I поколение	II поколение		III поколение
		IIa	IIb	
Фенилалкиламины	Верапамил	Верапамил SR	–	–
Бензодиазепины	Дилтиазем	Дилтиазем SR	–	–
Дигидропиридины	Нифедипин	Нифедипин SR/GITS Фелодипин ER Никардипин SR	Нитрендипин Исрадипин Никардипин Нимодипин Нисолдипин	Лерканидипин Амлодипин Лацидипин

Однако в более чем 40-летней истории применения БКК в широкой клинической практике не всегда все было столь гладко, имелись и негативные моменты. Все началось с метаанализа C.Furberg, который в 1996 г. опубликовал данные об увеличении смертности больных АГ, принимавших дигидропиридиновые БКК. В дальнейшем ретроспективный анализ показал, что относительный риск ССО или смерти связан с применением только короткодействующих форм АК. После появления этих исследований стало ясно, что для постоянного лечения АГ применимы только пролонгированные БКК [14].

Противоречивая история АК подтверждает неоднородность этого класса АГТ как по химической структуре, так и влиянию на сердце и сосуды.

Фармакология БКК

АК, или БКК, – большая гетерогенная группа препаратов, основным свойством которых является конкурентный антагонизм в отношении КК [12]. Главным механизмом действия АК является уменьшение поступления ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов, что приводит к снижению периферического сопротивления сосудов и артериальной вазодилатации с последующим снижением АД [14].

В настоящее время выделяют 3 типа КК: L-тип – медленные каналы, T-тип – быстрые каналы, N-тип – обнаруживаются в окончаниях сенсорных нейронов и блокируются кадмием [16, 17]. L-КК – медленные каналы, преимущественно локализованы в кардиомиоцитах и миоцитах сосудистой стенки. В сердечно-сосудистой системе они участвуют в поддержании электрической и механической активности кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС). Это единственный из трех указанных типов КК, который блокируется органическими соединениями – АК [11].

В 1996 г. T.Toya-Ока и W.Nayler предложили классифицировать БКК на основе фармакокинетических и фармакодинамических биологических эффектов:

- 1) наличие отрицательных хроно- и инотропных эффектов, влияние на длительность атриовентрикулярной проводимости;
- 2) выраженность тканевой селективности («сосуды–сердце»);
- 3) влияние на углеводно-липидный метаболизм;
- 4) наличие побочных клинических эффектов.

На основе этой классификации в настоящее время врачи используют в клинической практике БКК трех поколений, представленные в таблице.

Таким образом, БКК L-типа обычно подразделяют по химической структуре на 3 основные группы:

- 1) производные дигидропиридина (первым препаратом этой группы является короткодействующий фелодипин);
- 2) производные фенилалкиламина (верапамил);
- 3) производные бензодиазепина (дилтиазем) [14, 17].

Принципиальные различия имеются между дигидро(родоначальник класса – нифедипин) и недигидропиридиновыми АК (верапамил и дилтиазем). Так, последние

обладают фармакологическими свойствами с отрицательными ино-, хроно- и дромотропными эффектами. Они снижают сократительную способность миокарда, уменьшают частоту сердечных сокращений и замедляют атрио-вентрикулярное проведение (в большей мере верапамил, т.е. эти БКК обладают кардиоселективностью). В связи со сходными свойствами верапамила и дилтиазема их нередко объединяют в одну группу под названием «недигидропиридиновые, или пульсурежающие, АК» [14].

Не менее важны и существующие различия в пределах самих дигидропиридинов, о которых, однако, не всегда помнят. В последнее время десятилетняя разработка новых дигидропиридиновых АК в основном была направлена на синтез лекарственных форм с более длительным периодом полувыведения (например, амлодипин) или модифицированным высвобождением активного вещества (например, нифедипин GITS, фелодипин ER) [18].

В настоящее время созданы новые БКК III поколения с высокой специфичностью в отношении Ca^{2+} -каналов и тканевой селективностью. Новые препараты превосходят свои прототипы (БКК I и II поколения) силой, продолжительностью действия и высокой органотканевой селективностью. Типичными представителями БКК III поколения являются амлодипин, лерканидипин, лацидипин, манидипин, которые обладают важными для клинической практики фармакологическими особенностями:

- предсказуемость эффективности благодаря высокой биодоступности (60–80%) и незначительные колебания суточной концентрации липопротеидов в плазме крови;
- высокая вазотканевая селективность, что исключает влияние липопротеидов на сократимость миокарда, функцию синусового узла и атриовентрикулярную проводимость;
- длительность биологического действия (24–36 ч), что исключает создание ретардных форм ЛП [11].

БКК III поколения внутри своей группы неоднородны и различаются между собой по физико-химическим параметрам, что определяет специфичность их фармакодинамических и фармакокинетических клинических эффектов [11, 18].

Разнообразие фармакокинетики БКК III поколения может определять и разнообразие их клинических эффектов, поэтому фармакодинамические особенности АК, их органопротективное действие и безопасность применения активно изучаются.

Особенности фармакокинетики лерканидипина

Сравнительно недавно появился новый представитель III поколения БКК – препарат лерканидипин с относительно коротким периодом полувыведения, но длительной активностью вследствие высокого коэффициента связывания с мембраной клеток [18].

Лерканидипин существенно отличается от амлодипина по своим физико-химическим и фармакокинетическим свойствам. Наличие протоновой аминной группы в химической структуре лерканидипина определяет его выраженную липофильность, что облегчает взаимодействие со структурами сосудистой стенки. Лерканидипин, проникая

в липидный биослой клеточных мембран, накапливается в нем в высоких концентрациях и ингибирует КК L-типа. Наличие липофильной «якорной группы» позволяет лерканидипину формировать концентрационное «депо», эффективно связываться с рецепторами сосудистой стенки и обеспечивать более длительное гипотензивное действие за счет tissue compartment controlled [11, 17].

Таким образом, благодаря высокой липофильности и, соответственно, высокому мембранному коэффициенту распределения (мембранная фармакокинетика) лерканидипин депонируется внутри двойного липидного слоя мембран гладкомышечных клеток сосудов. Способность лерканидипина накапливаться в мембране обеспечивает продолжительную блокаду КК при относительно недолгом периоде циркуляции препарата в крови (2–5 ч). В результате сосудорасширяющее и, соответственно, антигипертензивное действие препарата зависит именно от концентрации его в клеточной мембране, а не в плазме крови, как у других АК (с плазменной фармакокинетикой). Высокое содержание лерканидипина в клеточных мембранах (в 10–15 раз выше, чем у амлодипина) и медленное вымывание из липидного слоя определяют его пролонгированное действие [18]. Антигипертензивный эффект лерканидипина развивается постепенно и сохраняется длительно (коэффициент «конечный:пиковый» – trough:peak, T/P – превышает 83%) [15]. Именно высокое накопление лерканидипина в клеточных мембранах определяет особенности фармакокинетики, отличающие его от других БКК, так называемая фармакокинетика, контролируемая мембраной [19].

Высокая тканевая селективность лерканидипина также обеспечивается наличием в его составе двух типов изомеров – это R- и S-энантимеры, которые имеют разные уровни аффинности к КК: S-изомер лерканидипина в 100–200 раз активнее блокирует L-тип КК, чем R-изомер. Наличие изомеров определяет более высокую тканевую селективность лерканидипина в сосудистом русле (ГМКС), обеспечивает более выраженный гипотензивный эффект и в 12 раз меньше приводит к развитию отеков по объему в области голеностопного сустава и голени по сравнению с амлодипином и лацидипином, у которых аналогичных изомеров нет [11, 17, 20, 21].

Таким образом, липофильность лерканидипина выше, чем амлодипина. Для него характерна наибольшая тканевая селективность, особенно в отношении сосудов. Для сравнения: коэффициент преимущественного влияния на ГМКС/кардиомициты – индекс вазоселективности внутри класса АК распределен следующим образом:

- лерканидипин – 730/1;
- лацидипин – 193/1;
- амлодипин – 95/1;
- нифедипин – 14/1;
- дилтиазем – 7/1;
- фелодипин – 6/1 [11, 18].

Единственный путь элиминации лерканидипина из организма – метаболизм в печени с образованием неактивных метаболитов, которые выводятся почками [18].

Таким образом, лерканидипин обладает уникальными фармакологическими и фармакодинамическими свойствами [14].

Нефропротективные эффекты БКК

Роль АК при заболеваниях почек по сравнению с блокаторами РААС менее обоснована. Длительные дискуссии вокруг АК во многом обусловлены отличным влиянием дигидро- и недигидропиридиновых АК на структурно-функциональное состояние почек. В целом определено, что применение АК у пациентов с АГ не ухудшает функцию почек, напротив, они в большей степени, чем диуретики и β-адреноблокаторы, ее сохраняют. Как показано в экспе-

рименте, АК патогенетически могут осуществлять нефропротективное действие через гемодинамический и негемодинамический механизмы [17, 18, 21].

Механизм изменения клубочковой гемодинамики на фоне приема АК обусловлен балансом между их высокой антигипертензивной активностью и способностью расширять преимущественно афферентные (вносящие) артериолы клубочков почек при небольшом действии на эфферентные (выносящие) артериолы. Негемодинамические нефропротективные механизмы АК связаны с улучшением функции эндотелия; ослаблением воспалительных и пролиферативных реакций; противостоянием митогенному действию тромбоцитарного фактора роста и фактора, активирующего тромбоциты; подавлением пролиферации мезенгиальных клеток; модуляцией транскрипции гена, участвующего в провоспалительных изменениях; антиоксидантным действием; ингибированием почечных эффектов эндотелина-1, участвующего в развитии АГ и заболеваний почек [18].

Механизм нефропротективного действия АК гемодинамического характера в пределах класса несколько различается. Нефропротективный эффект «классических» АК дигидропиридиновых (нифедипин, никардипин и амлодипин) и недигидропиридиновых (верапамил, дилтиазем) в отличие от новой генерации (препарат лерканидипин) лимитирован их влиянием на афферентные (прегломерулярные) артериолы клубочков, тогда как эфферентная артериола оставалась относительно рефрактерной к сосудорасширяющему действию этих препаратов [18]. Такое воздействие может снижать внутриклубочковое давление, но не в полной мере. Аналогичные результаты на модели изолированной перфузионной почки крысы получены для нисолдипина, никардипина и амлодипина [22]. На моделях животных показано разнонаправленное воздействие различных АК на почечные параметры: так, если верапамил и нифедипин уменьшали протеинурию и повреждение клубочков почек, то нитрендипин и фелодипин, наоборот, могли нарушать почечную ауторегуляцию и даже увеличивать протеинурию, а следовательно, прогрессирование нефроангиосклероза [18, 23, 24]. По данным других авторов, амлодипин и нифедипин практически не влияют на альбуминурию [21, 25, 26].

Благодаря противоречивым данным опубликованных работ некоторые исследователи придерживаются точки зрения об отсутствии нефропротективных свойств у всех дигидропиридиновых АК, что связано с их преимущественным воздействием на приносящую артериолу почечных клубочков. Это создает условия для повышения внутриклубочкового давления и прогрессирования нефроангиосклероза [27].

Таким образом, учитывая разные фармакологические характеристики АК и их различное влияние на функцию почек (в эксперименте и клинических исследованиях), на сегодняшний день не представляется возможным говорить о нефропротективном действии АК как класс-эффекте [18].

Нефропротективный эффект лерканидипина

Сегодня появляется все больше публикаций о нефропротективном влиянии новой генерации АК. Исследования с препаратом нового поколения АК лерканидипином демонстрируют связь его выраженного нефропротективного эффекта и заметного снижения внутриклубочкового давления с устойчивой вазодилатацией не только афферентных (как у «классических» АК), но и эфферентных (как у ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина – БРА) артериол клубочков почек [11, 18, 27].

Механизмы нефропротективного действия лерканидипина достаточно хорошо изучены в эксперименте. По дан-

ным M.Sabbatini и соавт. (2000 г.), в отличие от большинства АК лерканидипин расширяет не только приносящие, но и выносящие артериолы, предупреждая повреждение клубочков и собирательных трубочек у крыс со спонтанной гипертензией. По мнению авторов, нефропротективное действие лерканидипина не связано с его влиянием на АД [15, 18]. На линии трансгенных крыс с избыточной экспрессией ренина и ангиотензина было показано, что лечение лерканидипином позволяет снизить микроальбуминурию. При этом уменьшаются макрофагальная инфильтрация, фокальный некроз почечных клубочков и гиалиноз артериол. Эти эффекты связывают с модуляцией активности NO-синтазы при терапии лерканидипином и увеличением продукции азота, что и создает условия для нефропротекции. Увеличение активности NO-синтазы может быть связано со снижением активности протеинкиназы при лечении АК [27].

P.Hansen и соавт. (2001 г.) показали, что в регуляции тонуса эфферентных артериол ключевая роль принадлежит КК L-типа, которые активно блокируют АК именно новой генерации [28]. Имеющиеся наблюдения свидетельствуют о том, что блокада КК L-типа ингибирует выработку ангиотензина II, вызывая вазодилатацию эфферентных артериол. В эксперименте на животных вновь было показано, что новый АК лерканидипин существенно снижает внутриклубочковое давление, замедляя прогрессирование повреждения почек [18].

По мнению авторов, именно с этим связано наличие у лерканидипина нефропротективного действия, которое было убедительно доказано и клинически в исследованиях DIAL и ZAFRA.

В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании DIAL [29], в которое были включены 180 больных АГ, имеющих сахарный диабет типа 2 и персистирующую микроальбуминурию, было показано, что лерканидипин (10 мг/сут) и рамиприл (5 мг/сут) сопоставимы по способности снижать уровень экскреции альбумина. Лерканидипин вызывал значительное снижение уровня экскреции альбумина по сравнению с исходным уровнем, причем статистически значимых различий с рамиприлом не отмечалось. Таким образом, были показаны нефропротективные свойства лерканидипина, по которым он не уступал ИАПФ [15, 21, 27].

В исследовании ZAFRA показано, что у пациентов с нефропатией разной этиологии (протеинурия более 500 мг/сут) добавление лерканидипина в дозе 10 мг/сут поверх продолжающейся терапии эналаприлом позволяет дополнительно уменьшить протеинурию на 23% в течение 1-го месяца; 37% – в течение 3 мес; 33% – через 6 мес [21, 30].

Таким образом, на основании имеющихся на сегодняшний день публикаций экспериментальных и клинических результатов относительно влияния АК на функцию почек новый препарат этого класса лерканидипин обладает явными нефропротективными свойствами, занимает особое место среди АК дигидропиридинового ряда. Это представляется особенно интересным в свете ранее опубликованных разноречивых результатов исследований о влиянии «классических» АК и определяет более активный интерес к использованию лерканидипина в широкой клинической практике [15, 18, 27].

Кардиопротективные эффекты БКК

Как показало несколько метаанализов [29–31], по способности вызывать регрессию гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) АК уступают только ИАПФ, превосходя препараты других классов, а метаанализ Schmeider [32] показал преимущественства АК над другими классами препаратов. Вместе с тем данные отдельных исследований противоречивы, имеются методологические трудности проведения подобных испытаний, поэтому истинная роль разных клас-

сов или конкретных АГП в регрессии гипертрофии ЛЖ недостаточно ясна [13].

Однако если оценить результаты последних метаанализов, то очевидно, что действие дигидропиридиновых АК длительного действия последних поколений сопоставимо с ИАПФ по своему влиянию на регресс гипертрофии миокарда ЛЖ [31].

Кардиопротективный эффект лерканидипина

В нескольких исследованиях приводятся данные, свидетельствующие о способности лерканидипина обеспечивать регресс гипертрофии миокарда ЛЖ у больных АГ [15, 19]. Этот эффект был столь же выражен как на фоне терапии БРА лозартаном [33] и ИАПФ эналаприлом [32].

Заключение

При прочих равных условиях в степени снижения АД наличие максимального органопротективного эффекта препарата является предпочтительным в стартовой терапии. В многочисленных работах подчеркивается, что лерканидипин помимо высокой антигипертензивной эффективности обладает дополнительными органопротективными свойствами, в частности, кардио- и нефропротективными, более выраженными, чем у других представителей своего класса. Более того, продолжают накапливаться доказательства способности лерканидипина тормозить прогрессирование поражения органов-мишеней АГ. Уже сегодня можно говорить о том, что лерканидипин может претендовать на роль дигидропиридинового АК, которым можно заменить других представителей этого класса в случае их непереносимости, а также на роль универсального стартового АГП.

Таким образом, современная гипертензиология имеет в своем арсенале современный АК с доказанными кардио- и нефропротективными возможностями – лерканидипин, что расширяет возможности его клинического применения.

Литература/References

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al. Heart disease and Stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127: e6–e245.
2. Барбараш О.Л., Зверева Т.Н. Комбинация сартана и антагониста кальция – новые горизонты в лечении артериальной гипертензии. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (5): 5–10. / Barbarash O.L., Zvereva T.N. Kombinatsiia sartana i antagonist kal'tsiia – novye gorizonty v lechenii arterial'noi gipertenzii. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (5): 5–10. [in Russian].
3. 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 O.D., Maksimov M.L., Kopchenov I.I. Antagonist kal'tsiia tret'ego pokoleniia lerkanidipin: novye vozmozhnosti v lechenii arterial'noi gipertonii. *Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii*. 2013; 9 (1): 79–85. [in Russian].
4. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации ВНОК 2010 г. (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии*. 2010; 7 (3): 5–26. / Chazova I.E., Ratova L.G., Boitsov S.A., Nebieridze D.V. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federatio. *Systemic Hypertension*. 2010; 7 (3): 5–26. [in Russian].
5. Карпов Ю.А., Старостина И.В. Новые рекомендации ESH/ESC 2013 г. по лечению артериальной гипертонии: основные изменения. *Рус. мед. журн.* 2013; 27: 1290–4. / Karpov Iu.A., Starostina I.V. Novye rekomendatsii ESH/ESC 2013 g. po lecheniiu arterial'noi gipertonii: osnovnyie izmeneniia. *Rus. med. zhurn.* 2013; 27: 1290–4. [in Russian].
6. Чазова И.Е., Ощенко О.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Кардиол. вестн.* 2015; 1 (10): 3–27. / Chazova I.E., Oshchepkova O.V., Zhernakova Iu.V. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. *Kardiол. vestn.* 2015; 1 (10): 3–27. [in Russian].
7. Морозова Т.Е., Гурова А.Ю. Место сартанов в лечении артериальной гипертензии. Акцент на олесартан. *Системные гипертензии*. 2011; 8 (2): 22–7. / Morozova T.E., Gurova A.Iu. Mesto sartanov v lechenii arterial'noi gipertenzii. Aktsent na olmesartan. *Systemnye gipertenzii*. 2011; 8 (2): 22–7. / Moro-

- zova T.E., Gurova A.Yu. Place of sartans in the treatment of arterial hypertension: focus on olmesartan. *Systemic Hypertension*. 2011; 8 (2): 22–7. [in Russian]
8. Головач И.Ю. Гипертрофия левого желудочка и артериальная гипертензия: новые патогенетические и терапевтические концепции. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (10): 13–7. / Golovach I.Iu. Gipertrofiia levogo zheludochka i arterial'naia gipertenziia: novye patogeneticheskie i terapevticheskie kontseptsii. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (10): 13–7. [in Russian]
 9. Адашева Т.В., Задюченко В.С., Тимофеева Н.Ю. и др. Клинические преимущества и плейотропные эффекты антагонистов кальция. *Болезни сердца и сосудов*. 2010; 4: 52–8. / Adasheva T.V., Zadionchenko V.S., Timofeeva N.Iu. i dr. Klinicheskie preimushchestva i pleiotropnye efekty antagonistov kal'tsiia. *Bolezni serdtsa i sosudov*. 2010; 4: 52–8. [in Russian]
 10. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2013 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J*. Doi: 10.1093/eurheartj/eh1151 (inpress).
 11. Шилов А.М. Блокаторы кальциевых каналов III поколения при лечении артериальной гипертонии. *Системные гипертензии*. 2013; 10 (3): 38–43. / Shilov A.M. Third-generation calcium channel blockers in the treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2013; 10 (3): 38–43. [in Russian]
 12. Задюченко В.С., Шехян Г.Г., Ялымов А.А. и др. Лерканидипин – антагонист кальция III поколения: обзор эффективности в терапии артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2013; 10 (4): 76–9. / Zadionchenko V.S., Shekhyan G.G., Yalymov A.A., Varentsov S.I. Lercanidipine as a calcium antagonist of the third generation: a review of effectiveness in the hypertension treatment. *Systemic Hypertension*. 2013; 10 (4): 76–9. [in Russian]
 13. Подзолков В.И., Осадчий К.К. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии: фокус на лерканидипин. *Кардиология*. 2007; 9: 707–11. / Podzolkov V.I., Osadchii K.K. Antagonisty kal'tsiia v lechenii arterial'noi gipertenzii: fokus na lerkanidipin. *Kardiologiya*. 2007; 9: 707–11. [in Russian]
 14. Евдокимова А.Г. Современное лечение артериальной гипертонии дигидропиридами III поколения с учетом доказанных преимуществ: фокус на лерканидипин. *Consilium Medicum*. 2010; 12 (10): 18–22. / Evdokimova A.G. Sovremennoe lechenie arterial'noi gipertenzii digidropiridami III pokoleniia s uchetom dokazannykh preimushchestv: fokus na lerkanidipin. *Consilium Medicum*. 2010; 12 (10): 18–22. [in Russian]
 15. Барышникова Г.А., Степанова И.И., Чупрова Н.В. и др. Роль дигидропиридиновых антагонистов кальция в лечении артериальной гипертензии. *Трудный пациент*. 2012; 12: 4–9. / Baryshnikova G.A., Stepanova I.I., Chuprova N.V. i dr. Rol' digidropiridinovykh antagonistov kal'tsiia v lechenii arterial'noi gipertenzii. *Trudnyi patsient*. 2012; 12: 4–9. [in Russian]
 16. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 2-е изд. М.: БИНОМ, 2002. / Metelitsa V.I. Spravochnik po klinicheskoi farmakologii serdечно-sosudistykh lekarstvennykh sredstv. 2-e izd. M.: BINOM, 2002. [in Russian]
 17. Минушкина Л.О., Иосава И.К. Лерканидипин в лечении артериальной гипертонии. *Кардиология*. 2012; 12: 70–4. / Minushkina L.O., Iosava I.K. Lerkanidipin v lechenii arterial'noi gipertenzii. *Kardiologiya*. 2012; 12: 70–4. [in Russian]
 18. Бубнова М.Г. Антагонисты кальция и нефропротекция: современное положение и перспективы препарата нового поколения лерканидипина. *КардиоСоматика*. 2011; 2 (3): 46–50. / Bubnova M.G. Calcium antagonists and nephroprotection: state-of-the-art and perspectives of the new generation drug lercanidipine. *CardioSomatics*. 2011; 2 (3): 46–50. [in Russian]
 19. Кириченко А.А. Лерканидипин – блокатор кальциевых каналов III поколения. *Системные гипертензии*. 2012; 9 (2): 14–9. / Kirichenko A.A. Lercanidipine is a third-generation calcium channel blocker. *Systemic Hypertension*. 2012; 9 (2): 14–9. [in Russian]
 20. Borghi C. Lercanidipine in hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2005; 1 (3): 173–82.
 21. Родионов А.В. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии: взгляд через призму клинических рекомендаций 2013 года. *Системные гипертензии*. 2013; 10 (2): 5–8. / Rodionov A.V. Combined pharmacotherapy for arterial hypertension: a view through the 2013 clinical practice guidelines. *Systemic Hypertension*. 2013; 10 (2): 5–8. [in Russian]
 22. Hayashi K, Ozawa Y, Fujiwara K et al. Role of actions of calcium antagonists on efferent arterioles – with special references to glomerular hypertension. *Am J Nephrol* 2003; 23: 229–44.
 23. Dworkin LD, Feiner HD, Parker M, Tolbert E. Effects of nifedipine and enalapril on glomerular structure and function in uninephrectomized SHR. *Kidney Int* 1991; 9: 1112–7.
 24. Wenzel UO, Troschau G, Schoeppe W et al. Adverse effect of the calcium channel blocker nitrendipine on nephrosclerosis in rats with renovascular hypertension. *Hypertension* 1992; 20: 233–41.
 25. Tocci G, Palano F, Paganone E et al. Fixed-combination therapies in hypertension management: focus on enalapril/lercanidipine. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7 (2): 115–23.
 26. Rump LC. Efficacy and tolerability of the fixed lercanidipine-enalapril combination in the treatment of patients with essential hypertension. *Arzneimittelforschung* 2010; 60 (3): 124–30.
 27. Минушкина Л.О. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертонии: место лерканидипина. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (5): 5–8. / Minushkina L.O. Antagonisty kal'tsiia v lechenii arterial'noi gipertenzii: mesto lerkanidipina. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (5): 5–8. [in Russian]
 28. Hansen PB, Jensen BL, Andreasen D, Skøtt O. Differential expression of T- and L-type voltage-dependent calcium channels in renal resistance vessels. *Circ Res* 2001; 89: 630–8.
 29. DallaVestra M, Pozza G, Mosca A et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina). *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17 (5): 259–66.
 30. Robles NR. Calcium antagonists and renal failure: new properties for new generations. *Med Hypotheses Res* 2006; 3 (2): 709–25.
 31. Остроумова О.Д., Хорьков С.А., Копченков И.И. Возможности антагонистов рецепторов к ангиотензину II в органопротекции у больных с артериальной гипертонией: значение для клинической практики. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (5): 29–32. / Ostroumova O.D., Khor'kov S.A., Kopchenov I.I. Vozmozhnosti antagonistov retseptorov k angiotenzinu II v organoproteksii u bol'nykh s arterial'noi gipertenzii: znachenie dlia klinicheskoi praktiki. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (5): 29–32. [in Russian]
 32. Sanchez A, Sayans R, Alvarez JL et al. Left ventricular hypertrophy regression after a short antihypertensive treatment with lercanidipine vs. enalapril [abstract no. 12]. Fourth European Meeting on Calcium Antagonists. 1999, Oct 27–29; Amsterdam.
 33. Fogari R, Mugellini A, Corradi L et al. Efficacy of lercanidipine vs losartan on left ventricular hypertrophy in hypertensive type 2 diabetic patients [abstract no. P1.191]. *J Hypertens* 2000; 18 (Suppl. 2): 65.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Евдокимова Анна Григорьевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: Aevdokimova@rambler.ru

Рыжова Юлия Валерьевна – аспирант каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Телюев Константин Иналович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Шуйская Ольга Арсеньевна – канд. мед. наук, сотр. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова