

## УЛУЧШЕННАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ ДИГИДРОПИРИДИНОВОГО БЛОКАТОРА КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ ЛЕРКАНИДИПИНА: ИССЛЕДОВАНИЕ CHALLENGE<sup>1</sup>

**C. Borghi, M. Prandin, A. Dormi, E. Ambrosioni,**

Департамент внутренних болезней, Университет Болоньи,  
Италия

**E-mail:** claudio@med.unibo.it

*Целью данного 8-недельного открытого исследования было сравнение переносимости дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов (БКК) лерканидипина и других препаратов этого класса при лечении артериальной гипертензии (АГ). Пациентов, принимавших амлодипин, фелодипин, нифедипин-GITS и нитрендипин, с зафиксированными на фоне лечения характерными для БКК нежелательными явлениями переводили на прием лерканидипина в течение 4 нед, а затем вновь на исходную терапию еще на 4 нед. Результаты показали, что при сопоставимом снижении АД на фоне терапии лерканидипином достоверно реже, чем при применении других БКК ( $p < 0,001$ ), возникали периферические отеки, приливы к лицу, крапивница, головная боль и головокружение. После 4 нед терапии лерканидипином среднее систолическое (САД)/среднее диастолическое (ДАД) давление составило 142,1/86,7 мм рт. ст. Через 4 нед после возвращения пациентов к исходной терапии средние значения САД/ДАД составили 141,1/86,7 мм рт. ст. В данном исследовании лерканидипин продемонстрировал достоверно лучший по сравнению с другими БКК профиль переносимости при аналогичной антигипертензивной эффективности.*

**Ключевые слова:** блокаторы кальциевых каналов, дигидропиридины, артериальная гипертензия, лерканидипин.

### ВВЕДЕНИЕ

Позитивные эффекты блокаторов кальциевых каналов (БКК) при лечении артериальной гипертензии (АГ) связаны с их свойством вызывать системную вазодилатацию. Длительно действующие дигидропиридиновые БКК (такие, как амлодипин, фелодипин, нифедипин-GITS<sup>2</sup> и нитрендипин) широко используются для лечения АГ вследствие своей эффективности, метаболической нейтральности и низкой частоты нежелательных явлений (НЯ) [1, 2]. БКК особенно эффективны и хорошо переносятся при использовании в комбинации с другими препаратами. Клинические исследования подтверждают безопасность и эффективность БКК для большого круга пациентов с АГ, включая пожилых больных, с неосложненной мягкой и умеренной АГ, сахарным диабетом и изолированной систолической АГ [2–4].

К сожалению, как и другие антигипертензивные препараты, БКК характеризуются развитием классических НЯ, включая головокружение, приливы к лицу, крапивницу

и головную боль, в основном за счет быстрой реализации вазодилатирующего действия. Неудобство больным также доставляют связанные с применением БКК периферические отеки (припухлость голеней и стоп), которые появляются при отсутствии задержки натрия в организме и не имеют отношения к сердечной недостаточности [2, 5, 6]. Полагают, что это – местный феномен, связанный с относительными различиями в венозной и артериальной вазодилатации; точная причина этого дестабилизирующего НЯ неясна [7, 8].

В недавно проведенном исследовании [6], в котором участвовали 1067 мужчин и 933 женщины с АГ, получавшие монотерапию БКК, наиболее часто регистрировали: отеки ( $n=272$ , что составило 13,6%), головную боль ( $n=115$ ; 5,8%), приливы к лицу ( $n=78$ ; 3,9%), крапивницу ( $n=39$ ; 2,0%). В целом НЯ чаще возникали у женщин, чем у мужчин (соответственно у 35,3 и 22,7%;  $p < 0,001$ ); женщины чаще выбывали из исследования из-за развития НЯ (18,5 и 11,5%;  $p=0,04$ ). Кроме того, частота головной боли (7,0 и 4,7%;  $p=0,03$ ) и приливов к лицу (5,6 и 2,4%;  $p=0,003$ ) была достоверно выше у женщин. Отеки также чаще регистрировались у женщин, чем у мужчин (у 15,6 и 11,8%), хотя различия оказались статистически недостоверными. Отеки и другие НЯ, связанные с применением БКК, обусловили досрочное выбывание из исследования 14,6% пациентов [6].

Лерканидипина гидрохлорид является эффективным дигидропиридиновым БКК, используемым для лечения АГ, на фоне терапии которым отмечаются низкая частота НЯ, в том числе периферических отеков, а также отсутствие значимого влияния на частоту сердечных сокращений (ЧСС) [9–12]. Лерканидипин присутствует на фармацевтическом рынке ряда стран мира с 1997 г. Препарат обеспечивает 24-часовой гипотензивный эффект при приеме 1 раз в сутки [11, 12].

Целью исследования было определить, сократится ли частота НЯ у пациентов, принимавших БКК амлодипин, фелодипин, нифедипин-GITS и нитрендипин в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами, при переходе на лечение лерканидипином. Это позволило бы установить, имеет ли лерканидипин лучший профиль безопасности, чем другие БКК.

### МЕТОДЫ

В исследование были включены 125 мужчин и женщин с мягкой и умеренной эссенциальной АГ, определявшейся как наличие систолического АД (САД) 140–180 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) 90–115 мм рт. ст. Пациенты были собраны из 11 центров, в которых накоплен большой опыт ведения амбулаторных больных с АГ; данные центры были напрямую связаны с клиническим координирующим центром данного исследования, расположенным в Департаменте медицины Университетского госпиталя S. Orsola в Болонье (Италия). Протокол исследования одобрен этическим комитетом Университета Болоньи и другими локальными комитетами (например, госпиталя Cesena, госпиталя Cento). От каждого пациента получено письменное информированное согласие.

В исследование включали больных, получавших дигидропиридиновые БКК в виде монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными средствами на

<sup>1</sup>Оригинальная статья опубликована: Blood Pressure. – 2003;12 (Suppl. 1): 14–21.

<sup>2</sup>GITS – гастроинтестинальная терапевтическая система.

Таблица 1

**Демографическая и клиническая характеристика пациентов в начале исследования**

Показатель	Мужчины (n=68)	Женщины (n=57)
Средний возраст, годы	61,4±10	64,3±11
Возрастной диапазон, годы	49–73	51–75
Среднее САД, мм рт. ст.: лежа стоя	143,9±12 139,4±13	145,6±14 142,7±14
Среднее ДАД, мм рт. ст.: лежа стоя	87,5±6 87,0±6	86,8±8 87,0±8
Средняя ЧСС, в минуту: лежа стоя	74,0±10 73,2±10	76,9±10 79,5±10

**Примечание.** Показатели (за исключением возрастного диапазона) представлены в виде  $M \pm CO$ .

протяжении не менее 3 мес, у которых было зафиксировано (минимум — дважды с интервалом 5–7 дней) хотя бы одно из следующих НЯ: отеки голеней, приливы к лицу, головная боль, крапивница или головокружение.

В исследование не включали пациентов со злокачественной или вторичной АГ, первичной головной болью или мигренью, тяжелой венозной недостаточностью, нестабильной стенокардией, перенесших острый инфаркт миокарда или инсульт, больных с почечной недостаточностью (уровень креатинина плазмы >2,00 мг/дл), патологией печени, системными и онкологическими заболеваниями, а также отказавшихся подписать информированное согласие. Пациентов исключали из исследования, если возникало сомнение в соблюдении любого из требований протокола или в возможности заполнения опросников.

**Протокол исследования.** Проведено многоцентровое открытое исследование с 8 нед активной терапии. АД лежа и стоя (среднее из 3 измерений в одном и том же положении с интервалом 1 мин) и наличие НЯ определяли исходно (в начале исследования), а также при визитах через 2, 4 и 8 нед. Пациенты фиксировали возникновение НЯ, заполняя опросник, в котором приводился (в случайном порядке, без акцента внимания на конкретных НЯ) список НЯ, чаще всего возникающих на фоне терапии антигипертензивными средствами. Врач, не знакомый с протоколом исследования и проводимой терапией, оценивал появившееся НЯ (слабое, умеренное или тяжелое) в ходе всего исследования. В частности, возникновение периферических отеков оценивал врач, не знакомый с протоколом исследования, который должен был подтвердить информацию пациента о появлении/отсутствии отеков. В соответствии с данным подходом указания пациентов лишь на уменьшение отеков на фоне терапии лерканидипином не рассматривались как свидетельство общего благоприятного действия препарата на результат в первичной конечной точке.

Через 5–7 дней вводного периода, в ходе которого пациенты продолжали получать прежнюю терапию, их переводили на прием лерканидипина в дозе 10 мг/сут в течение 2 нед. При визите через 2 нед у пациентов, не ответивших на

терапию, дозу увеличивали до 20 мг/сут (САД >140 мм рт. ст. и/или ДАД >90 мм рт. ст.). Лечение лерканидипином длилось 4 нед. При визите через 4 нед пациентов вновь переводили на терапию ранее назначенными БКК (в той же дозе, что и прежде); их больные принимали еще 4 нед.

**Конечные точки исследования.** Первичная конечная точка исследования должна была определить, приводит ли переход на терапию лерканидипином к достоверному снижению частоты указанных НЯ у пациентов, длительно получавших амлодипин, фелодипин, нифедипин-GITS или нитрендипин в качестве монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными средствами. Кроме того, оценивали частоту НЯ, не связанных напрямую с терапией БКК, — таких, как импотенция и утомляемость; их возникновение рассматривали как показатель спонтанных колебаний, позволяющий судить об индивидуальной переносимости препарата. Лечение корректировали для достижения целевых цифр АД в ходе 2 фаз лечения для исключения любых ассоциаций между степенью контроля АД и частотой НЯ.

**Статистический анализ и размер выборки.** Размер выборки был рассчитан на основании допущенной частоты обозначенных НЯ на момент включения (100%) и ее снижения на фоне терапии лерканидипином на 25% с  $\alpha$ -ошибкой 0,05 и мощностью исследования 80%. Значения представлены в виде средних  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm CO$ ), а уровни  $p > 0,05$  отклонялись. Размер необработанной выборки был скорректирован для возможного выхода из исследования 5% пациентов за 8 нед; таким образом, итоговая выборка включала 120 человек.

Доля пациентов с 1 и более НЯ представлена в виде процента от общего числа пациентов. Сопоставление уровня АД и ЧСС, измерявшихся в ходе 2 периодов исследования, проводили с помощью вариационного анализа для повторных измерений. Частота обозначенных НЯ, а также неспецифических НЯ, зафиксированных в ходе исследования на фоне терапии лерканидипином или другими БКК, сравнивали с помощью метода  $\chi^2$  и (при необходимости) точного метода Фишера.

Для исключения влияния возраста или менопаузы на оценку в первичной конечной точке проводили предварительный анализ в подгруппах пожилых пациентов (старше 60 лет) и женщин в постменопаузе. В дальнейшем анализ в подгруппах осуществляли с учетом исходной терапии. Это позволяло исключить возможность объяснения потенциальной пользы от лерканидипина предотвращением негативного влияния одного из других препаратов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические и клинические характеристики 125 пациентов в начале исследования представлены в табл. 1. Средний возраст обследованных составил 62,9±11 лет. Не выявлено клинически значимых различий между мужчинами и женщинами по уровню САД, ДАД и ЧСС в положении лежа и стоя.

Данные о различных БКК и соответствующих среднесуточных дозах представлены в табл. 2. В начале исследования 64 (51,2%) пациента принимали амлодипин, 28 (22,4%) — нифедипин-GITS, 21 (16,8%) — фелодипин и 12 (9,6%) — нитрендипин; 45,6% пациентов находились в режиме монотерапии. Наиболее частыми классами препаратов, применявшихся в комбинации, а также после перехода

Таблица 2

## Режим и среднесуточные дозы антагонистов кальция в начале исследования

Доза, мг	Амлодипин (n=64)	Фелодипин (n=21)	Нифедипин-GITS (n=28)	Нитрендипин (n=12)
Монотерапия, n (%)	29 (45,3)	8 (38,0)	15 (53,5)	5 (41,6)
M±CO:	8,9±2,0	9,5±1,1	38,2±13,0	15,0±7,0
минимальная	5	5	30	10
максимальная	10	10	60	20

Таблица 3

## Частота наиболее распространенных НЯ у пациентов в начале исследования

НЯ	Всего обследованных (n=125)	Амлодипин (n=64)	Нифедипин-GITS (n=28)	Фелодипин (n=21)	Нитрендипин (n=12)
Периферические отеки	113 (90,4)	56 (88,0)	25 (89,3)	21 (100)	11 (91,7)
Приливы к лицу	47 (37,6)	20 (31,2)	15 (53,6)	7 (33,3)	5 (41,7)
Головная боль	47 (37,6)	20 (31,2)	9 (32,1)	13 (61,9)	5 (41,7)
Крапивница	29 (23,2)	13 (20,3)	9 (32,1)	4 (19,0)	3 (25,0)
Головокружение	36 (28,8)	18 (28,1)	6 (21,4)	5 (23,8)	4 (33,3)

Примечание. В скобках – %.

Таблица 4

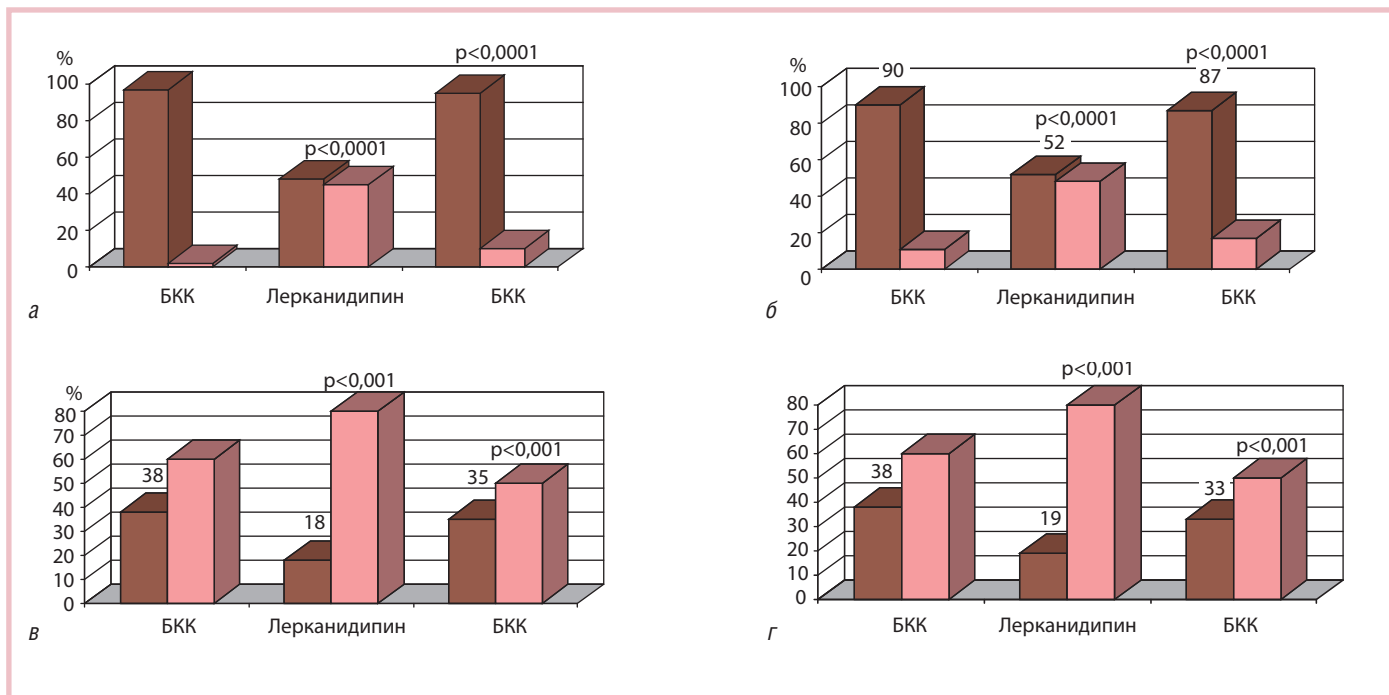
## АД и ЧСС у обследованных (M±CO)

Показатель	Терапия БКК в начале исследования	Лерканидипин 10 мг/сут (2-я неделя)	Лерканидипин 10 или 20 мг/сут (4-я неделя)	Возврат к прежним БКК (8-я неделя)
<i>АД, мм рт. ст.</i>				
Мужчины:				
САД лежа	143,9±12	145,7±13	143,9±12	141,8±11
ДАД лежа	87,5±6	89,1±10	87,5±7	86,6±6
САД стоя	139,4±13	143,2±14	140,3±12	139,4±13
ДАД стоя	87,0±6	89,3±10	86,7±7	87,0±6
Женщины:				
САД лежа	145,6±14	142,2±13	140,3±10	145,6±14
ДАД лежа	86,8±8	86,7±7	84,6±6	86,8±8
САД стоя	142,7±14	139,3±14	138,8±9	139,0±11
ДАД стоя	87,0±8	86,8±7	85,2±6	86,6±6
<i>ЧСС, в минуту</i>				
Мужчины:				
лежа	74,0±10	73,2±9	72,7±8	71,8±9
стоя	73,2±10	75,5±9	75,5±8	74,4±9
Женщины:				
лежа	76,9±10	74,0±9	76,2±8	75,5±9
стоя	79,5±10	74,0±9	77,8±8	77,7±9

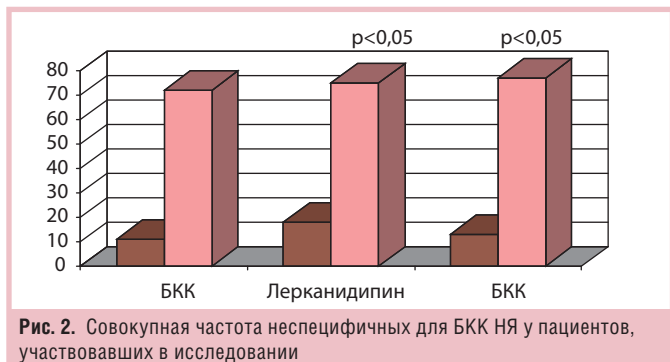
на лерканидипин, были ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), диуретики и β-адреноблокаторы. Почти 70% пациентов, принимавших 2 и более препарата, получали ИАПФ и диуретики, в то время как β-адреноблокаторы использовали примерно 25% пациентов. В табл. 3 приведена частота НЯ в начале исследования. Из указанных НЯ наиболее часто наблюдались отеки нижних

конечностей – примерно у 90% пациентов. Приливы к лицу и головная боль отмечались у 40% пациентов; следующими по частоте были крапивница и головокружение, которые зафиксированы примерно у 1/4 больных.

Данные о средних значениях САД, ДАД и ЧСС лежа и стоя у мужчин и женщин в ходе исследования приведены в табл. 4. Эти показатели поддерживались на уровне



**Рис. 1.** Совокупная и раздельная частота НЯ у обследованных: а – совокупные НЯ (первичная конечная точка); б – периферические отеки; в – головная боль; г – приливы к лицу. Достоверность различий (p) – по сравнению с БКК; темные столбцы – наличие, светлые – отсутствие соответствующего НЯ (здесь и на рис. 2)



**Рис. 2.** Совокупная частота неспецифических для БКК НЯ у пациентов, участвовавших в исследовании

исходных (или ниже) в течение всего исследования. На 2-й неделе дозу лерканидипина увеличили до 20 мг/сут у 6 пациентов, прежде получавших другие БКК (2 – амлодипин, 2 – нифедипин-GITS, 1 – фелодипин, 1 – нитрендипин). На 4-й неделе средняя доза лерканидипина составила 10,48 мг.

**Уменьшение числа НЯ.** Как видно из рис. 1, терапия лерканидипином в течение 4 нед сопровождалась достоверным уменьшением частоты наиболее распространенных НЯ по сравнению с таковой при приеме других БКК. В целом частота отеков при применении лерканидипина снизилась на 46% ( $p < 0,001$ ), приливов к лицу – на 51% ( $p < 0,001$ ), головной боли и крапивницы – на 53% ( $p < 0,001$ ), головокружений – на 26% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями при использовании других БКК. При переходе на начальную терапию БКК частота отеков нижних конечностей, крапивницы и головной боли вернулась к исходному (или почти к исходному) уровню. Раздельная оценка результатов на основании исходного лечения БКК показала, что частота зарегистрированных НЯ четко снижалась при переходе на леркани-

дипин у пациентов, получавших вначале терапию амлодипином, нифедипином-GITS и фелодипином; результаты по нитрендипину обсуждать невозможно из-за малого числа пациентов.

**Частота НЯ в зависимости от возраста и пола.** Частота периферических отеков была аналогичной у молодых больных и у пациентов старше 60 лет, а также у мужчин и женщин. Терапия лерканидипином сопровождалась достоверно меньшей, чем при использовании других БКК, частотой возникновения периферических отеков как у более молодых пациентов, так и у больных старше 60 лет ( $p < 0,001$ ). При начале исследования частота приливов к лицу была выше у женщин, чем у мужчин (соответственно 55 и 25%). Лечение лерканидипином сопровождалось достоверно меньшей частотой возникновения приливов к лицу, чем при терапии другими БКК: на 40% у мужчин ( $p < 0,05$ ) и на 45% у женщин ( $p < 0,001$ ).

**Частота неспецифических НЯ.** Неспецифические НЯ, отмеченные пациентами, включали импотенцию, утомляемость, боли в мышцах, депрессию, кашель, задержку жидкости, сухость во рту, изжогу, желудочно-кишечные расстройства. В целом частота неспецифических НЯ достоверно не различалась: 24% – при применении других БКК в начале исследования, 19% – при приеме лерканидипина на 4-й неделе и 17% – при возврате к прежним БКК на 8-й неделе (рис. 2). Различий в частоте возникновения импотенции не отмечено (18% – в начале исследования, 17% – на 4-й неделе и 16% – на 8-й неделе), частота снижения либидо была достоверно ниже у пациентов при терапии лерканидипином на 4-й неделе (18 и 8%;  $p < 0,05$  по сравнению с показателем до начала исследования).



**Толерантность и досрочное выбывание.** Как показано в табл. 4, лерканидипин достоверно не изменял ЧСС с начала исследования до 4-й недели лечения. Выбыли из исследования 2 пациента после 4 нед терапии лерканидипином, поскольку отказались возвращаться к терапии прежним препаратом (амлодипин 10 мг/сут). Не зафиксировано случаев досрочного выбывания обследуемых из-за НЯ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты данного открытого исследования четко продемонстрировали, что лечение лерканидипином сопровождается меньшей частотой НЯ по сравнению с таковой при применении других длительно действующих дигидропиридиновых БКК при сопоставимом снижении АД и отсутствии достоверного влияния на ЧСС. В частности, при сравнении с частотой НЯ в случае использования других БКК в исходном периоде, а также совокупная и раздельная частота головокружений, периферических отеков, приливов к лицу, крапивницы и головной боли была достоверно ниже при терапии лерканидипином (на 26–53%), что может являться отражением достоверно улучшенного профиля переносимости лерканидипина у пациентов, которым требуется терапия БКК, при сопоставимом антигипертензивном эффекте.

Данное исследование в основном проводилось для изучения клинических преимуществ перехода на терапию лерканидипином; его результаты применимы к «реальной» врачебной практике, в рамках которой пациентов с НЯ, возникающими на фоне приема БКК, обычно переводят на прием препаратов других классов. Несмотря на ряд методологических ограничений, результаты свидетельствуют о возможности перевода больных, уже ответивших на терапию БКК, на другой препарат данного класса, с лучшим профилем переносимости. Это позволит врачу избежать выбора БКК для антигипертензивной терапии на основании их профиля эффективности, если ему будет нужно поменять лечение при возникновении плохо переносимых НЯ.

В данном исследовании, как и в других, имеется ряд ограничений. Поскольку его дизайн предусматривал включение пациентов, у которых развились НЯ на прием БКК, они были предупреждены о том, что им будет назначен другой препарат. Дизайн исследования предусматривал выяснение у пациентов различий между 2 БКК; таким образом, эта информация была субъективной. Как и в любом другом исследовании, нельзя сбрасывать со счетов и возможный вклад эффекта плацебо.

Тем не менее природа любой потенциальной пользы или вреда, способных возникнуть в ходе исследования, не была описана пациентам, и один и тот же врач, не знакомый с протоколом, оценивал возникновение НЯ в ходе всего исследования. Результаты показали, что улучшение переносимости ограничивалось только указанными НЯ и не наблюдалось в отношении всего спектра НЯ, отмеченных пациентами; это может расцениваться как контраргумент любым негативным влияниям дизайна исследования на первичную конечную точку. Наиболее вероятно, что в значительной степени различия в переносимости лерканидипина и других БКК являются результатом достоверного клинического эффекта; кроме того, в исследовании использовался характерный для рутинной практики подход с переводом пациентов с одного БКК на другой из-за развития НЯ.



**Эффективный контроль АД<sup>1</sup> / 24-ч антигипертензивное действие<sup>2</sup>**



**Оптимальная переносимость среди других дигидропиридиновых антагонистов кальция / Меньше отеков голени<sup>3,4</sup>**



**Высокая приверженность лечению артериальной гипертензии<sup>5</sup>**

Рег. уд.: ЛСР-006976/08, ЛСР-007057/09

## Эталон приверженности лечению артериальной гипертензии

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



Причина явно лучшего профиля переносимости лерканидипина, вероятно, заключается в его фармакокинетике. По своей структуре лерканидипин относится к классу 1,4-дигидропиридиновых БКК, но существенно отличается от других дигидропиридинов. Фармакологическая активность лерканидипина в большей степени зависит от его содержания не в плазме крови, а в артериальной стенке, в которой он может долго находиться и постепенно воздействовать на кальциевые каналы гладких мышц сосудистой стенки [13, 14]. Лерканидипин очень хорошо растворяется в двойном слое клеточной мембраны артерий и отличается пролонгированным временем нахождения в мембране гладкомышечных клеток по сравнению с другими БКК. Это обуславливает относительно короткий период полувыведения из плазмы, в то время как липофильный мембранный якорь, закрепленный в тканях, отвечает за большую продолжительность действия [13]. Быстрое выведение из плазмы может быть причиной благоприятного профиля переносимости лерканидипина, однако необходимы дальнейшие исследования в данной области.

В двойном слепом рандомизированном исследовании, сравнивавшем эффективность лерканидипина и нифедипина-GITS, оба БКК приводили к аналогичному снижению уровня САД и ДАД, однако на фоне терапии лерканидипином возникало достоверно меньше отеков, чем при лечении нифедипином-GITS [15]. Использовались 2 объективных метода для определения степени отеков нижних конечностей, вызванных приемом препаратов: принцип Архимеда о вытеснении воды (объем голени и стоп) и определение претибиального подкожного тканевого давления с помощью прямой манометрии. По сравнению с нифедипином-GITS лерканидипин приводил к достоверному ( $p < 0,001$ ) менее выраженному увеличению объема голени и стоп (143,6 и 284,2 мл) и претибиального подкожного тканевого давления (0,9 и 1,8 см вод. ст.) [15]. Авторы заключают, что фармакокинетические и фармакодинамические свойства лерканидипина могут обуславливать менее выраженные отеки на фоне его применения.

Позже [16] сравнили вероятность возникновения отеков при применении амлодипина и лерканидипина у 22 мужчин (средний возраст —  $48 \pm 5$  лет) с нелеченой мягкой и умеренной АГ. Метод вытеснения воды использовался для определения массы ноги и обеспечивал объективную оценку отеков. Исследуемые препараты назначали 1 раз в день в рекомендуемых дозах (амлодипин — 10 мг, лерканидипин — 20 мг) для достижения сопоставимого снижения АД. Последовательно рандомизированное исследование с перекрестным дизайном предусматривало 2 нед активной терапии, которым предшествовали и за которыми следовали 2 нед «отмывочного» периода — для возвращения к исходному уровню показателей, анализируемых в исследовании. Оба исследуемых препарата вызывали сопоставимое достоверное снижение АД по сравнению с исходным уровнем. Амлодипин вызывал в 2 раза большее увеличение массы ноги по сравнению с исходным уровнем, чем лерканидипин (амлодипин —  $80 \pm 91$  г, лерканидипин —  $37 \pm 74$  г;  $p < 0,03$ ).

Полученные результаты подтверждены в недавно завершившемся многоцентровом двойном слепом исследовании, в котором сравнивали эффективность и переносимость лерканидипина, амлодипина и лацидипина у 828 пожилых

пациентов (средний возраст — 70 лет) с умеренной АГ (САД  $> 160$  мм рт. ст. или ДАД  $> 95$  мм рт. ст.) [17]. В первые 6 мес исследования продемонстрировано, что при сопоставимом снижении АД в случае терапии лерканидипином на 50% реже возникали отеки и на 75% реже пациенты досрочно выбывали из исследования вследствие отеков, чем при применении амлодипина.

Наконец, результаты многоцентрового открытого проспективного наблюдательного исследования ELYPSE [18] подтверждают эффективность и переносимость лерканидипина при эссенциальной АГ в рутинной клинической практике. В исследовании участвовали 9059 пациентов с I и II степенью АГ; общая частота НЯ составила 6,5%; более редкими были отдельные побочные эффекты: головная боль (2,9%), периферические отеки (1,2%), приливы к лицу (1,1%), учащенное сердцебиение (0,6%).

Более низкая частота НЯ у пациентов, леченных лерканидипином, может иметь важное практическое значение — повышается довольно плохая приверженность лечению больных АГ, сформированная приемом других препаратов. Особенно низка приверженность антигипертензивной терапии у пациентов с мягкой и умеренной АГ, поскольку требуется пожизненное лечение, и многие пациенты на фоне терапии чувствуют себя хуже, чем до нее [19–24]. Антигипертензивные препараты с лучшей переносимостью могут значимо повысить эффективность лечения и улучшить его результат в плане снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений и уменьшить число пациентов, которые не извлекают пользы из эффективной стратегии лечения.

## ВЫВОДЫ

В данное исследование были включены пациенты с НЯ на фоне предшествующей терапии БКК; показана возможность значительного улучшения переносимости препаратов при переводе пациентов на лерканидипин. Результаты данного исследования (которые предстоит подтвердить рандомизированным исследованием) впервые показали, что пациентов, у которых при терапии возникают НЯ, можно переводить на препарат того же класса, но с лучшей переносимостью, усиливая тем самым потенциал влияния БКК при лечении АГ.

### IMPROVED TOLERABILITY OF THE DIHYDROPYRIDINE CALCIUM-CHANNEL ANTAGONIST LERCANIDIPINE: THE CHALLENGE TRIAL

C. Borghi, M. Prandin, A. Dormi, E. Ambrosioni

Department of Internal Medicine, University of Bologna, Italy

The objective of this 8-week open-label study was to compare the tolerability of lercanidipine, a dihydropyridine calcium-channel antagonist (CA), with that of other CAs in the treatment of arterial hypertension (AH). Patients already taking amlodipine, felodipine, nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS), or nitrendipine and experiencing CA-specific adverse effects (AEs) were switched to lercanidipine for 4 weeks and then rechallenged with their initial treatment for 4 other weeks. The results showed that at comparable levels of BP decrease during lercanidipine therapy, there was a significantly lower incidence of peripheral edema, facial flushing, urticaria, headache, and dizziness than with the use of other CAs ( $p < 0.001$ ). After 4 weeks of lercanidipine therapy, mean systolic blood pressure/mean diastolic blood pressure was 141.1/86.7 mmHg. In this trial, lercanidipine demonstrated a significantly better tolerability with comparable antihypertensive effects.

**Key words:** calcium-channel antagonists, dihydropyridines, arterial hypertension, lercanidipine.



## Удобная лекарственная форма препарата Амосин® – залог успешного лечения *H. pylori* у пациентов всех возрастных категорий

Язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) по-прежнему остается наиболее часто встречающейся патологией желудочно-кишечного тракта. Открытие в 1983 г. *Helicobacter pylori* перевернуло представление о лечении язвенной болезни. К настоящему времени *H. pylori* является общепризнанным патогеном, ответственным за развитие гастрита, ЯБЖ и ЯБДК. Антихеликобактерная терапия считается стандартом лечения ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*, что отражено в международных и российских рекомендациях по лечению гастроэнтерологических больных. Согласно этим рекомендациям, наиболее эффективна терапия, включающая базисный препарат (препарат висмута, ингибитор протонной помпы) и 2 антибактериальных средства. Выбор антибиотиков в антихеликобактерной терапии имеет основное значение. Именно эти препараты определяют эффективность, переносимость и стоимость лечения.

Амоксициллин – единственный β-лактам, включенный экспертами ВОЗ в основной перечень антибактериальных препаратов, активных в отношении *H. pylori*.

Амосин® (амоксициллин, ОАО «Синтез», г. Курган) является производным ампициллина со значительно улучшенной фармакокинетикой при приеме внутрь. При пероральном приеме препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта (93%), не разрушается в кислой среде желудка. Амосин® (амоксициллин) выпускают в форме таблеток по 250, 500 мг и капсул по 250 мг.

Эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах мира, показали высокую распространенность инфекции *H. pylori* не только среди взрослого населения, но и среди детей. В последнем случае особое значение приобретают лекарственная форма, удобство дозирования и органолептические свойства препарата. Все эти факторы влияют на комплаентность в педиатрии. Не так давно на ОАО «Синтез» налажено производство Амосина® в форме порошка для приготовления суспензии в виде однократных пакетиков саше. Преимущества подобной формы следующие:

- готовую суспензию не надо хранить в холодильнике;
- можно приобрести именно столько доз, сколько нужно на курс лечения;
- дозировка подбирается в зависимости от массы тела ребенка;
- новая форма легко растворима, при этом образуется суспензия с приятным вкусом.

В результате лечебный процесс становится не только эффективным, но и удобным для ребенка и родителей. Амосин® (амоксициллин) в форме порошка для приготовления суспензии выпускается в дозировках 125, 250, 500 мг (в упаковке 10 однократных пакетов). Дозировка 500 мг может применяться и взрослыми пациентами, испытывающими трудности с глотанием таблеток и капсул.

# АМОСИН®

современный представитель  
группы полусинтетических аминопенициллинов

Амосин® является оптимальным средством в амбулаторной практике при лечении:

- инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов  
(отит, синусит, бактериальная ангина);
- пневмонии;
- острых инфекций почек и мочевыделительной системы  
(пиелонефрит, цистит);
- кишечных инфекций (сальмонеллез, дизентерия).



Разве здоровье не чудо?

(А.П. Чехов)

**8 лет на отечественном рынке!**

Поставки Амосина® со склада ООО «ПОЛЛО» г. Москва (495) 565-41-46 г. Курган (3522) 46-34-31

Лицензия №42914 от 12.07.2002 года. Товар сертифицирован. Р/с, ул. 800\*48/02-2001