

В.Є. САБАДАШ, к. мед. н., доцент; В.О. СІРИК, к. мед. н., М.М. ШИМОН

/Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ/

Особливості лерканідипіну: від вираженого антигіпертензивного ефекту до якісної нейропротекції

Резюме

Антагоністи кальцію як одна з основних груп для лікування гіпертонічної хвороби представлена трьома генераціями препаратів, кожна з яких має свої особливості. Сучасні дослідження все більше спрямовані на вивчення їх впливу не тільки на артеріальний тиск, але й на додаткові ефекти, а також на здатність запобігати розвитку серйозних серцево-судинних катастроф. Дигідропіридинові блокатори кальцевих каналів завдяки наявності в своїй структурі право- та лівообертаючих ізомерів та високій ліпофільності показали себе як ефективні засоби для зниження смертності пацієнтів внаслідок інсульту, інфаркту міокарда та інших ускладнень артеріальної гіпертензії. Лерканідипін (Леркамен®, Berlin-Chemie AG (Menarini group), Німеччина) – один із найсучасніших антагоністів кальцію третього покоління дигідропіридинів, який, окрім гіпотензивного ефекту, чинить також антиатерогенну, нейропротекторну дію, зменшує гіпертрофію міокарда та його іш емію, покращує діастолічну функцію серця. Саме тому він може бути препаратом вибору для хворих гіпертонічною хворобою з високим ризиком виникнення ускладнень, а також для пацієнтів із супутніми захворюваннями, зокрема цукровим діабетом 2-го типу. Хороша переносимість, тривала терапевтична дія та мінімум побічних ефектів зумовлюють популярність Леркамену.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, блокатори кальцевих каналів, ліпофільність, лерканідипін

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) у Глобальному резюме з артеріальної гіпертензії (АГ) за 2013 рік [1] називає гіпертонічну хворобу глобальною проблемою громадської охорони здоров'я та зазначає, що своєчасне її виявлення дає можливість звести до мінімуму ризик серцевих нападів, інсульту, серцевої та ниркової недостатності. У випадку, коли лікар виявив у пацієнта високий артеріальний тиск (АТ), його першочергова задача – призначити адекватне лікування, яке ефективно буде знижувати показники систолічного та діастолічного АТ, надасть змогу хворому вести звичний спосіб життя, не відчувачи симптомів АГ, допоможе запобігти розвитку ускладнень та буде економічно вигідним і зручним у застосуванні.

Сучасні дослідження доводять ефективність всіх основних груп гіпотензивних препаратів: діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), антагоністів кальцію, блокаторів β-адренорецепторів та блокаторів рецепторів ангіотензину II. Кожна з цих груп має свої особливості застосування та переваги призначення в кожному індивідуальному випадку. При виборі схеми лікування гіпертонічної хвороби лікарі спираються, перш за все, на Європейські рекомендації, які складаються на основі даних найновіших досліджень.

Оскільки АГ є однією з головних причин виникнення інсульту, інфаркту міокарда та інших серйозних серцево-судинних катастроф, європейська спільнота звертає велику увагу на здатність того чи іншого препарату ефективно попереджати їх розвиток. Так, найновіші Європейські рекомендації з артеріальної гіпертензії

Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2009 та 2013 років зазначають, що існують дані, які підтверджують здатність антагоністів кальцію ефективніше, ніж інші основні групи гіпотензивних препаратів, запобігати розвитку інсульту. А вже цьогорічний мета-аналіз (2015 року), представлений N. Bertrand та співавторами, доводить, що блокатори кальцевих каналів знижують ризик виникнення інсульту аж на 17% порівняно з іншими групами препаратів для лікування АГ (рисунком).

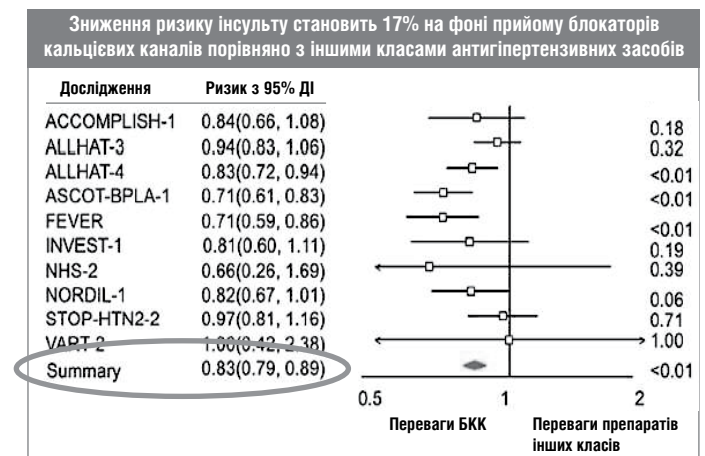


Рис. 1. Ефективність блокаторів кальцевих каналів щодо зниження ризику виникнення інсульту порівняно з гіпотензивними препаратами інших класів за даними проведених клінічних досліджень

Механізм дії антагоністів кальцію та особливості деяких представників групи

Група антагоністів кальцію не нова в лікуванні гіпертонічної хвороби, її представники широко застосовуються лікарями у всьому світі вже більше 20 років. Їх ефективність щодо зниження АТ зумовлена сповільненням току іонів кальцію через α_1 - та α_2 -адренергічні шляхи, а також зменшенням чутливості судин до впливу норадреналіну, серотоніну, гістаміну, ацетилхоліну, в результаті чого знижується тонус великих артерій та артеріол, периферичний судинний опір та АТ. Тобто за рахунок блокади повільних кальцієвих каналів, які знаходяться в кардіоміоцитах та гладеньком'язових клітинах судин, зумовлюється стійке зниження АТ, а отже – забезпечується кардіопротекція, оскільки спостерігається зменшення гіпертрофії лівого шлуночка та покращення його діастолічної функції. Антагоністи кальцію представлені трьома групами препаратів, які поділяються залежно від їх хімічної будови:

- дигідропіридини (амлодипін, фелодипін, лерканідипін);
- фенілалкіламіни (верампаміл);
- бензодипіни (Дилтіазем).

Механізм дії засобів кожної з підгруп на зміну структури міокарда, судинної стінки та провідної системи серця різний, однак всіх їх об'єднує наявність антиангінального та органопротективного ефекту при застосуванні, а також здатність гальмувати агрегацію тромбоцитів. Такий широкий спектр дії дозволяє ефективно запобігати основним ускладненням гіпертонічної хвороби – гострим порушенням мозкового кровообігу, гострому інфаркту міокарда тощо.

Як і більшість сучасних препаратів, антагоністи кальцію також мають декілька генерацій – кожна з трьох груп має по три покоління (I, II, III), відповідно до особливостей фармакокінетики. Найкраща дія з точки зору ефективності та високого профілю безпеки була виявлена у антагоністів кальцію III покоління, які мають виражений гіпотензивний ефект, рідко викликають побічні явища та чинять низку додаткових ефектів на серцево-судинну систему організму. Найбільшу увагу привертають до себе представники III генерації дигідропіридинових антагоністів кальцію: амлодипін, лацидипін, лерканідипін, манідипін, які відносяться до таких лікарських засобів, що мають надтривалу (більше 24 годин) гіпотензивну дію. При цьому важливо, що механізм такого надтривалого гіпотензивного ефекту амлодипіну відрізняється від такого лацидипіну та лерканідипіну. А саме: така тривала дія препарату у випадку амлодипіну зумовлена довгим періодом напіввиведення, за рахунок чого підтримується його висока концентрація в плазмі крові. При застосуванні лерканідипіну відбувається його швидке проникнення до мембрани гладеньком'язової клітини судинної стінки, де він міцно зв'язується та блокує кальцієві канали. Тобто тривалість його дії залежить від часу перебування діючої речовини не в плазмі крові, а саме в клітинній мембрані. Така особливість III генерації дигідропіридинових антагоністів кальцію пов'язана з їх високою ліпофільністю, яка забезпечує легке та швидке проникнення в ліпідний шар клітинної мембрани. До переваг цієї генерації препаратів також можна віднести те, що вони метаболічно нейтральні, тобто не змінюють концентрації глюкози, креатиніну, сечової кислоти в плазмі крові, а також не чинять негативного впливу на ліпідний обмін, тонус м'язів бронхів, діяльність центральної нервової, травної та статевих систем.

Леркамен та його місце в схемі лікування гіпертонічної хвороби

Лерканідипін (Леркамен®, Berlin-Chemie AG (Menarini group), Німеччина) не тільки має властивості антагоністів кальцію, виявляючи виражений антигіпертензивний ефект, він також має переваги як над препаратами II та I покоління цієї групи, так і над амлодипіном та іншими представниками третього покоління.

Зокрема, у дослідженні LEAD (The Lercandipine in Adults Study), результати якого було представлено у 2003 році, вивчали вплив лерканідипіну, фелодипіну та ніфедипіну на рівень АТ та частоту серцевих скорочень (ЧСС) у 250 пацієнтів з АГ II ступеня [2]. В результаті аналізу даних було виявлено, що лерканідипін знижував АТ більш ефективно, ніж інші призначені препарати, при цьому ЧСС вірогідно не змінювалася. За даними авторів дослідження, навіть тривалий прийом лерканідипіну не впливає на рівень норадреналіну в плазмі крові.

В іншому дослідженні під назвою ELLE (the Elderly and Lercandipine study), метою якого було дослідити вплив лерканідипіну (в дозі 5 мг), ніфедипіну (30 мг) та лацидипіну (2 мг) на АТ та ЧСС у пацієнтів похилого віку з АГ, виявилось, що з усіх трьох препаратів найкраще знижує діастолічний АТ саме лерканідипін (на 18,3 мм рт.ст.) [3]. При цьому кількість побічних реакцій (зокрема набряки нижніх кінцівок) була меншою в групі пацієнтів, які приймали лерканідипін (2,8%), порівняно з групою лацидипіну (7,5%) та ніфедипіну (10,1%). Отже, саме Леркамен (лерканідипін) є одним із найкращих представників III покоління дигідропіридинових антагоністів кальцію. Як зазначалося, його дія пов'язана зі зворотною неконкурентною блокадою трансмембранного току іонів кальцію через повільні канали L-типу в клітинах судин і кардіоміоцитах та зниженням концентрації іонів кальцію в цитоплазмі клітин. При цьому однією з найважливіших особливостей його фармакокінетики можна назвати високу ліпофільність (більшу, ніж у амлодипіну, в 10 разів), що забезпечує швидке проникнення в стінку клітини і зумовлює поступовий початок лікувальної дії та значну її тривалість. Здатність швидко проникати з просвіту судини в ліпідний подвійний шар мембрани гладеньком'язової клітини та блокувати кальцієві канали називають «мембранною кінетикою», яка притаманна лише цьому поколінню антагоністів кальцію.

При пероральному прийомі Леркамен повністю всмоктується в кров, ступінь зв'язування з білками сироватки при цьому сягає 98%, період напіввиведення становить 8–10 годин, а терапевтична дія триває понад 24 годин за рахунок міцного та тривалого зв'язування з мембраною клітин. Виведення лерканідипіну відбувається шляхом біотрансформації, близько половини прийнятої дози екскретується з сечею, метаболізм препарату відбувається переважно в печінці. Можна назвати декілька суттєвих переваг Леркамену, які роблять його препаратом вибору для лікування АГ серед певних груп пацієнтів:

- значний та тривалий гіпотензивний ефект;
- вазодилатуючий ефект по відношенню до коронарних, мозкових, ниркових артерій;
- покращення діастолічної функції міокарда;
- зменшення гіпертрофії лівого шлуночка;
- антиангінальний ефект (зменшення кількості та тривалості приступів стенокардії, збільшення толерантності до фізичних навантажень, зменшення проявів ішемії міокарда);

- здатність до ремодуляції дрібних інтрацеребральних артерій (нейропротекція);
- метаболічна нейтральність щодо ліпідного та вуглеводного обміну;
- антиатерогенний ефект;
- нефропротекторний ефект (за рахунок вазодилатації ниркових судин, підвищення ниркового кровотоку, прискорення швидкості клубочкової фільтрації тощо);
- відсутність активації симпатоадреналової системи – запобігання виникненню рефлекторної тахікардії;
- безпека використання у пацієнтів похилого віку з дисфункцією нирок або печінки легкої або середньої тяжкості (за рахунок того, що його фармакокінетика в організмі даних пацієнтів ідентична такій в загальній популяції).

Такий спектр корисної та важливої при АГ та супутніх захворюваннях дії забезпечується особливостями хімічної структури лерканідипіну та його фармакокінетики. Крім того, препарат чинить антиатерогенну дію, що зумовлена двома механізмами:

- антиоксидантні та антипроліферативні властивості препарату, що призводять до зменшення відкладень холестерину в судинній стінці;
- наявність активного R-ізомеру, який здатен стимулювати продукцію оксиду азоту (NO) та чинити антиоксидантний ефект.

У випадку, якщо антагоніст кальцію не містить в своєму складі R-ізомеру, його здатність чинити антиатерогенний ефект зникає. Крім цього, за рахунок збільшення продукції оксиду азоту реалізуються також такі ефекти лерканідипіну: вазодилатаційний, антипроліферативний, антиапоптічний та антитромботичний. Таким чином, саме лерканідипін, маючи обидва ізомери (право- та лівообертаючий), реалізують свій терапевтичний ефект на 100%.

Отже, Леркамен (лерканідипін) здатен не тільки ефективно знижувати периферичний АТ, а й чинити низку додаткових лікувальних та профілактичних ефектів, що має велике значення для запобігання подальшому розвитку АГ та її ускладнень.

Нейропротективні властивості лерканідипіну: дослідження українських та австралійських лікарів

Поряд з гіпотензивним, антиатеросклеротичним та іншими важливими ефектами лерканідипіну, не останнє місце належить його нейропротективному ефекту, який більше виражений, ніж у інших антагоністів кальцію. Так, при проведенні експерименту на тваринах із спонтанною АГ було виявлено зниження щільності нейронів в окремих зонах кори головного мозку щурів. При введенні лерканідипіну відбувалося зменшення такого ефекту (або його вдавалося запобігти), а також спостерігалось дозозалежне покращення мозкового кровообігу [4].

Дуже цікаві результати представлені в роботі дослідників В.А. Візіра та І.М. Волошиної із Запорізького державного медичного університету, які вивчали основні та додаткові ефекти лерканідипіну на гемодинамічні та нейроімунологічні показники у хворих з гіпертонічною хворобою. За даними авторів, при пероральному застосуванні лерканідипіну (Леркамен[®], «Берлін-Хемі АГ») в дозі 10–20 мг на добу спостерігалось значне збільшення рівня інтерлейкіну-10 (в 3,4 разу) в сироватці крові, який має протизапальну та імунотулюючу дію, що забезпечує реалізацію основних його ефектів.

Лікарі з Австралії опублікували результати власного ретроспективного дослідження, яке показало, що при застосуванні лерканідипіну відбулося максимальне зниження загальної смертності, на відміну від амлодипіну, фелодипіну та пролонгованого ніфедипіну. А саме, в період 2003–2006 рр. у пацієнтів, які отримували дані блокатори кальцієвих каналів у вигляді монотерапії або в складі комбінованого лікування, сумарний показник смертності в групі лерканідипіну був на 75% нижче, ніж в інших трьох групах. Такий результат пояснюється тим, що лерканідипін має виражені нейропротективні властивості, чим і забезпечує зниження кількості фатальних цереброваскулярних катастроф.

Виражені органопротективні властивості леркамену і як результат – профілактика та попередження інсульту ще раз доводять доцільність його застосування у пацієнтів з гіпертонічною хворобою.

Висновки

Блокатори кальцієвих каналів є однією з п'яти груп препаратів, рекомендованих для лікування АГ. Вибір конкретної групи та препарату має зробити лікар, який повинен адекватно оцінити стан пацієнта, визначити ступінь ризику серцево-судинних ускладнень, наявність супутніх захворювань та імовірність виникнення побічних ефектів.

Представники III генерації антагоністів кальцію, а саме лерканідипін, згідно з Європейськими рекомендаціями з лікування АГ рекомендовані для призначення таким групам пацієнтів:

- пацієнти похилого віку з ізольованою систолічною АГ, стенокардією, гіпертрофією лівого шлуночка та захворюваннями периферичних судин;
- пацієнти з вираженим атеросклерозом сонних та коронарних артерій;
- хворі на цукровий діабет 2-го типу (як препарат другого ряду);
- жінки в період менопаузи;
- жінки в період вагітності.

Цікаво, що Леркамен буде препаратом вибору також у хворих, які мають постійне підвищення АТ у ранішні години, а також у тих пацієнтів, які іноді, з різних причин, пропускають щоденний прийом препарату. Такий вибір може бути зумовлений тим, що лерканідипін має тривалий терапевтичний ефект (при одноразовому прийомі – до 30 годин).

Зазвичай добова доза леркамену становить 10–20 мг, вживається за один прийом, натщесерце, не пізніше, ніж за 15 хвилин до їди, оскільки біодоступність лерканідипіну при пероральному застосуванні значно (в 4 рази) підвищується після прийому їжі.

При лікуванні хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу препаратами першого ряду вважаються ІАПФ. Однак виникають ситуації, коли доцільно застосовувати і дігідропіридинові антагоністи кальцію. Відомо, що у хворих на ЦД на фоні прийому лерканідипіну має місце невелике, але достовірне зниження рівня натщесерцевої глікемії та рівня глікозильованого гемоглобіну [5, 6].

Важливим в аспекті лікування АГ при ЦД стало дослідження DIAL (Diabete, Ipertensione, Albuminuria, Lercanidipina), завданням якого було вивчення впливу лерканідипіну порівняно з раміприлом на рівень альбумінурії у пацієнтів з АГ та ЦД. Результати дослідження мали декілька основних тез:

- лікування лерканидипіном не призводить до зростання протеїнурії у пацієнтів з мікроальбумінурією з АГ та ЦД 2-го типу;
- лерканидипін і раміпріл ефективно знижують систолічний і діастолічний АТ та альбумінурію;
- переносимість лікування оцінювалася як хороша при лікуванні лерканидипіном, і раміприлом.

Отже, серед блокувальників кальцієвих каналів лерканидипін буде препаратом вибору для лікування гіпертонічної хвороби, що поєднується з ЦД, оскільки тільки цей препарат має здатність до зниження альбумінурії на рівні з ІАПФ.

Леркамен зазвичай переноситься добре усіма групами пацієнтів, оскільки має низьку кількість побічних ефектів, які пов'язані, в основному, з вазодилатацією: головний біль (0–4%) та набряки нижніх кінцівок (0–2%). Однак при порівнянні кількості та вираженості побічних явищ, які викликаються різними представниками дигідропіридинових антагоністів кальцію, за даними С. Borghi і співавторів, виявилось, що при заміні інших препаратів цієї групи більш ранніх поколінь на лерканидипін – кількість побічних ефектів зменшувалася [7]. Так, частота набряку гомілок зменшувалася з 95 до 51%, головного болю – з 38 до 18%, шкірної висипки – з 38 до 18% ($p < 0,001$ – для всіх результатів). Отже, Леркамен (лерканидипін) як один із найбільш ефективних представників антагоністів кальцію зарекомендував себе як ефективний гіпотензивний засіб з тривалою терапевтичною дією, який має органопротекторні властивості, низький рівень побічних явищ та високий комплаєнс. Його застосування в кардіології та неврології ефективно знижує смертність пацієнтів від ускладнень гіпертонічної хвороби.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Глобальное резюме по гипертензии. Безмолвный убийца, глобальный кризис общественного здравоохранения. – ВООЗ, 2013. WHO/DCO/WHO/2013.2 http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/ru/.
2. Romito R., Pansini M.L., Perticone F. et al. Comparative effect of lercanidipine, felodipine and nifedipine GTIS 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. – Vol. 5 (4). – P. 249–253.
3. Cherubini A., Fabris F., Ferrari E. et al. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine and nifedipine_GITS on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: the Elderly and Lercanidipine (ELLE) study // Archives of Gerontology and Geriatrics. – 2003. – Vol. 37. – P. 203–212.
4. Sabbatini M., Tomassoni D., Amenta F Influence of treatment with Ca²⁺-antagonists on cerebral vasculature of spontaneously hypertensive rats // Mechanisms of Ageing and Development. – 2001. – Vol. 122. – P. 795–809.
5. McClellan K.J., Jarvis B. Lercanidipine. A review of its use in hypertension // Drugs. – 2000. – Vol. 60 (5). – P. 1123–1140.
6. Testa R., Leonardi A., Tajana A. et al. Lercanidipine (Rec 15/2375): a novel 1,4-dihydropyridine calcium antagonist for hypertension // Cardiovascular. Drug Reviews. – 1997. – Vol. 15 (3). – P. 187–219.
7. Borghi C., Prandin M.G., Dormi A. et al. Improved tolerability of the dihydropyridine calcium channel antagonist lercanidipine: the lercanidipine challenge trial // Blood Press. – 2003. – Suppl. 1. – P. 14–21.
8. Bertrand N. Mukete et al. Long-term Anti-hypertensive Therapy and Stroke Prevention // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2015. – Vol. 15 (4). – P. 243–257.
9. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Journal of Hypertension 2013 Jul;31(7):1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
10. Lercanidipine, calcium channel blocker of the third generation: new possibilities in the treatment of arterial hypertension / O.D. Ostroumova, M.L. Maksimov, I.I. Kopchenov // Rational Pharmacother. Card. – 2013. – Vol. 9 (1). – P. 79–85.
11. Abstracts From the 30 th Annual Scientific Meeting of the High Blood Pressure/ Research Council of Australia: Melbourne, Australia December 3-5, 2008 // Hypertension. – 2009. – Vol. 53. – P. 1098–1123. DOI: 10.1161/01.HYP.0000350385.75052.4B.
12. Клинические аспекты применения лерканидипина в неврологии / С.М. Кузнецова, М.С. Егорова // Журнал неврологии им. Б.М. Маньковского. – 2014. – с. 69-75, №1.

Резюме

Особенности лерканидипина: от выраженного антигипертензивного эффекта до качественной нейропротекции

В.Е. Сабадаш, В.О. Сирик, М.М. Шимон

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Антагонисты кальция как одна из основных групп для лечения гипертонической болезни представлена тремя поколениями препаратов, каждая из которых имеет свои особенности. Современные исследования все больше направлены на изучение их влияния не только на артериальное давление, но и на дополнительные эффекты, а также на способность предотвращать серьезные сердечно-сосудистые катастрофы. Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов благодаря наличию в своей структуре право- и левовращающих изомеров и высокой липофильности показали себя как эффективные средства для снижения смертности пациентов в результате инсульта, инфаркта миокарда и других осложнений артериальной гипертензии. Лерканидипин (Леркамен®, Berlin-Chemie AG (Menarini group), Германия) – один из самых современных антагонистов кальция третьего поколения дигидропиридинов, который, кроме гипотензивного эффекта, оказывает также антиатерогенное, нейропротекторное действие, уменьшает гипертрофию миокарда и его ишемию, улучшает диастолическую функцию сердца. Именно поэтому он может быть препаратом выбора для больных гипертонической болезнью с высоким риском возникновения осложнений, а также для пациентов с сопутствующими заболеваниями, в частности, с сахарным диабетом 2-го типа. Хорошая переносимость, длительное терапевтическое действие и минимум побочных эффектов обуславливают популярность Леркамена. Ключевые слова: артериальная гипертензия, блокаторы кальциевых каналов, липофильность, лерканидипин

Summary

Characteristics of lercanidipine – from the pronounced antihypertensive response to the effective neuroprotection

V.E. Sabadash, V.O. Siryk, M.M. Shymon

O.O. Bogomolets National medical university, Kyiv

Calcium Antagonists, as one of basic groups for treatment of arterial hypertension, presented by three generations of preparations, each of that has the features. Modern researches are all anymore sent to the study of their influence not only on the reduce blood pressure but also on additional effects, and also on ability to prevent serious cardiovascular catastrophes. To the dihydropyridine the blockers of calcium channels, due to a presence in the structure of dextrorotatory and sinistrorotatory type of isomers and high lipophilicity, declared oneself as effective drugs for the lower of death rate of patients as a result of stroke, heart attack and other complications of arterial hypertension. Lercanidipine (Lercamen®, Berlin-Chemie AG (Menarini group), Germany) one of the most modern antagonists of calcium of the third generation of dihydropyridines, that, except a hypotension effect, does an antiatherogenic, neuroprotective action also, diminishes a hypertrophy of myocardium and his ischemia, improves the diastolic function of heart. For this reason he can be preparation of choice for patients with hypertension with the high risk of origin of complications, and also for patients with concomitant diseases, in particular with the diabetes type II. Good tolerance, a long-term therapeutic action and a minimum of side effects justify popularity of Lercamen among doctors

Key words: arterial hypertension, blockers of calcium channels, lipophilicity, lercanidipine

Стаття надійшла в редакцію: 11.09.2015
Стаття пройшла рецензування: 30.09.2015
Стаття прийнята до друку: 16.10.2015

Received: 11.09.2015
Reviewed: 30.09.2015
Published: 16.10.2015