УДК 615.038+616.1

# ЦИЛНИДИПИН (CILNIDIPINE) – ДИГИРОПИРИДИНОВЫЙ БЛОКАТОР КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ 4-ГО ПОКОЛЕНИЯ

**Трухан Д.И.**

*ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет», Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru*

Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов широко используются для лечения артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца благодаря их высокой селективности по отношению к $Ca^{2+}$ каналам L-типа. Однако, их применение ограничивается рядом нежелательных эффектов обусловленных специфическим распределением $Ca^{2+}$ каналов L-типа, и, прежде всего, активацией симпатической нервной системы. В представленном обзоре проведен анализ клинических и экспериментальных исследований из базы данных Pubmed производного 1,4-дигидропиридина цилнидипина, являющего единственным в настоящее время блокатором $Ca^{2+}$ каналов L-типа и N-типа. Уникальные свойства цилнидипина лежат в основе его эффективности и безопасности у пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа, хронической болезни почек, и выраженных органопротективных свойств: нефропротективного, кардиопротективного, нейропротективного и ряда других эффектов.

**Ключевые слова: блокаторы кальциевых каналов, цилнидипин, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек**

# CILNIDIPINE – THE FOURTH-GENERATION OF DIHYDROPYRIDINE'S CALCIUM CHANNEL BLOCKERS

**Trukhan D.I.**

*Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru*

Dihydropyridine calcium channel blockers are widely used for the treatment of arterial hypertension and coronary heart disease due to their high selectivity for $Ca^{2+}$ L-type channels. However, their use is limited by a number of adverse effects caused by the specific distribution $Ca^{2+}$ L-type channels, and, above all, activation of the sympathetic nervous system. This review analyzes the clinical and experimental studies from the database Pubmed of 1,4-dihydropyridine derivatives cilnidipine, is the only currently $Ca^{2+}$ channel blocker of L-type and N-type. The unique properties of cilnidipine underlie its efficacy and safety in patients with arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and expressed organo properties: nephroprotective, cardioprotective, neuroprotective and a number of other effects.

**Keywords: calcium channel blockers, Cilnidipine, arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease**

Блокаторы кальциевых каналов (БКК, антагонисты кальция) характеризуются конкурентным антагонизмом в отношении потенциал-зависимых кальциевых каналов клеточных мембран и подразделяются на химической структуре на 3 подгруппы дигидропиридины, фенилалкиламины, бензотиазепины [1, 2].

Дигидропиридины широко используются для лечения артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) благодаря их высокой селективности по отношению к $Ca^{2+}$ каналам L-типа. Однако, их применение ограничивается рядом нежелательных эффектов обусловленных специфическим распределением $Ca^{2+}$ каналов L-типа, и, прежде всего, активацией симпатической нервной системы (СНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [3-6].

В этой связи представляется интересным и перспективным препаратом цилнидипин (Cilnidipine) по химической структуре являющийся производным 1,4-дигидропиридина. Цилнидипин, разработанный японскими компаниями Fuji Viscera Pharmaceutical Company и Ajinomoto, используется в медицинской практике с 1995 года. Препарат отсутствует на фармацевтических рынках Российской Федерации и США, но широко применяется в Японии, где представлен оригинальным препаратом и несколькими генериками, а также в Китае, Индии, Южной Корее и некоторых европейских странах.

Цилнидипин наряду с традиционной для дигидропиридиновых БКК блокадой $Ca^{2+}$ каналов L-типа, блокирует и $Ca^{2+}$ каналы N-типа [3]. $Ca^{2+}$каналы N-типа (от англ. *neuron* – связано с преимущественным распределением каналов) обнаружены в нейронах и активируются при переходе от очень отрицательных значений мембранного потенциала к сильной деполяризации и регулируют секрецию нейромедиаторов. Повышенная активация СНС вносит свой вклад в патологические процессы, лежащие в основе сердечно-сосудистых, почечных и метаболических заболеваний, соответственно

блокада $Ca^{2+}$ каналов N-типа может быть полезным дополнением к лечению этих заболеваний [7, 8]. Блокада $Ca^{2+}$ каналов N-типа позволяет цилнидипину непосредственно ингибировать нейромедиаторы СНС и существенно уменьшать рефлекторную симпатическую активацию, развивающуюся в ответ на блокаду $Ca^{2+}$ каналов L-типа.

Цилнидипин в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях зарекомендовал себя в качестве эффективного и безопасного препарата для лечения АГ. Антигипертензивный эффект цилнидипина сопровождается эффективным подавлением рефлекторной активности СНС и РААС [7, 9], отсутствием неблагоприятного воздействие на частоту сердечного ритма и частоту пульса у пациентов с АГ [10]. Применение цилнидипина сопровождается улучшением эластических артерий [11, 12], в том числе и у пожилых пациентов [13].

Цилнидипин может оказывать ингибирующее действие на стресс-индуцированную АГ у пациентов с АГ и умеренными когнитивными нарушениями [14]. К дополнительным клиническим преимуществам цилнидипина относится ингибирование прессорной реакции, вызванной острым холодовым стрессом [15], что особенно актуально для пациентов, проживающих в холодных климатических зонах.

В ряде исследований отмечен благоприятный эффект цилнидипина на утреннюю гипертензию и гипертензию «белого халата» [16-22]. Этот эффект особенно наглядно был продемонстрирован в исследовании ACHIEVE-ONE, в котором участвовали 2319 пациентов с АГ [22]. Так, у пациентов с частотой пульса ≥ 85 ударов в минуту, применение цилнидипина приводило к снижению утреннего систолического АД на 20,2 мм рт. ст., что сопровождалось урежением пульса на 9,7 ударов в минуту.

Нефропротективный эффект цилнидипина описан в большом числе клинических исследований у пациентов с АГ [23-28], АГ и сахарным диабетом (СД) 2 типа [29-33], АГ и ХБП [34-39]. Цилнидипин блокирует $Ca^{2+}$ каналы N-типа и тем самым препятствует сужению почечных артериол вызванных повышенной активностью СНС, тем самым снижая внутриклубочкового давление [40]. В сравнительном экспериментальном исследовании было показано, что нифедипин, снижая АД, расширяет афферентные артериолы и не оказывает существенного влияния на эфферентные артериолы. А применение цилнидипина при снижении АД, в результате дополнительной блокады $Ca^{2+}$ каналов N-типа, расширяет афферентные и эфферентные артериолы почечного клубочка [41]. В другом эксперименте было показано, что $Ca^{2+}$ каналы N-типа способствуют развитию фиброза почек, и таким образом их блокада может быть полезным терапевтическим подходом для профилактики фиброза почек [42]. Еще в одном экспериментальном исследовании отмечен выраженный ренопротективный эффект цилнидипина при пурамицин-индуцированном нефрозе у крыс [43].

Кардиопротективный эффект цилнидипина обусловлен возможным регрессом гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) и улучшением диастолической функции миокарда. В эксперименте показано, что цилнидипин ослабляет фиброз и диастолическую дисфункцию ЛЖ, а также концентрическую гипертрофию ЛЖ в большей степени, чем амлодипин [44]. В другом экспериментальном исследовании показано, что долгосрочная блокада $Ca^{2+}$ каналов L / N-типа цилнидипином уменьшает процессы ремоделирования в гипертрофированном миокарде, которое вызывает удлинение интервала Q-T [45]. В ряде клинических исследований отмечено улучшение диастолической [46-48] и систолической [49-51] функции ЛЖ на фоне терапии цилнидипином у пациентов с АГ. В эксперименте у кроликов описано антиаритмическое действие цилнидипина, которое авторы связывают с ослаблением активности СНС [52].

У пациентов с цереброваскулярной патологией цилнидипин может быть более благоприятным, чем другие препараты этой группы [53, 54]. В экспериментальном исследовании показано, что омега-конотоксин (блокатор $Ca^{2+}$ каналов N-типа) уменьшает размер инфаркта мозга и тормозит гибель нейронов в гиппокампе CA1 [55]. Результаты другого эксперимента позволили авторам предполагать, что нейропротекторное действие цилнидипина связано с активацией пути PI3K (фосфатидилинозитол-3-киназа) [56, 57]. PI3K активирует белки нескольких функциональных классов. Следующая за этими событиями каскадная реакция передачи сигнала обеспечивает контроль клеточного роста, пролиферации, выживания, подвижности и морфологии [58]. Соответствующее нейропротективное действие цилнидипина против гипоксии, опосредованное активацией PI3K, может помочь предотвратить развитие ишемического инсульта и снизить повреждение нейронов, вызванное ишемическим инсультом [56, 59]. В сравнительном исследовании цилнидипина и лозартана были показано, что оба препарата улучшают мозговой кровток у больных с АГ после ишемическо-

го инсульта, несмотря на снижение АД [60]. Высокие дозы цилнидипина (20 мг) наряду с ингибирующим эффектом на СНС, могут повышать активность парасимпатической нервной системы у больных АГ [61].

В экспериментальном исследовании у крыс показано, цилнидипин может быть полезным в качестве терапевтического средства при заболеваниях сетчатки, таких как глаукома и центральной ретинальной окклюзии сосуда, которые вызывают гибель нейронов [62]. В сравнительном эксперименте было продемонстрировано, что нифедипин дозозависимо расширяет артериолы, в то время как цилнидипин расширяет не только артериолы, но и венулы, блокируя $Ca^{2+}$ каналы N-типа [63].

В исследовании, проведенном на внутренних грудных артериях человека, полученных из тканей пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, отмечен двойной механизм антиангинального/антиишемического эффекта цилнидипина: 1) блокада $Ca^{2+}$ каналов 2) увеличение продукции оксида азота посредством повышения эндотелиальной синтазы оксида азота [64]. К числу дополнительных полезных для пациентов с ИБС эффектов цилнидипина следует отметить способность устранять дисбаланс системы фибринолиза [65], ослаблять активацию функции тромбоцитов в ответ на прессорный холодовой стресс [66], оказывать благотворное влияние на липидный профиль [67].

СНС активируется как компенсаторный механизм при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Однако чрезмерная активация СНС может быть причиной декомпенсации ХСН. Цилнидипин, подавляя активность СНС посредством блокады $Ca^{2+}$ каналов N-типа, может быть полезным в лечении пациентов с ХСН [68]. В эксперименте продемонстрировано, что блокада $Ca^{2+}$ каналов N-типа является потенциально полезным подходом к предотвращению внезапной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью [69, 70].

Необходимо отметить метаболическую нейтральность цилнидипина. Препарат успешно применяется у пациентов с АГ и СД 2 типа как в виде монотерапии, так и в комбинации с блокаторами РААС [29-33, 71-75]. Нефропротективный эффект цилнидипина у пациентов с СД 2 типа более выражен, чем у БКК L-типа [29-32, 71, 73, 74], кроме этого отмечено, что цилнидипин улучшает чувствительность тканей к инсулину [75].

На фоне терапии цилнидипином отмечается снижение концентрации альдостерона в моче и плазме крови [71, 76, 77] содержания в моче норадреналина, допамина и С-пептида [72], снижение уровня мочевой кислоты в крови [37, 78]. В эксперименте у крыс с удаленными яичниками, в группе цилнидипина по сравнению с группой амлодипина была выше минеральная плотность костной ткани и отмечено снижение в моче маркера распада коллагена – дезоксипиридинолина [79].

В сравнительных исследованиях с амлодипином, являющимся в настоящее время «эталонным» дигидропиридиновым БКК [80], цилнидипин продемонстрировал аналогичное антигипертензивное действие [9, 11, 12, 25-28, 30, 34-37, 66, 81-87]. Вместе с тем, цилнидипин по сравнению с амлодипином приводит к меньшей активации СНС и РААС на фоне снижения АД [9, 26] и изометрических упражнений [86]. Частота пульса при использовании цилнидипина была достоверно реже, чем при терапии амлодипином [82].

Применение цилнипидина сопровождается более выраженным нефропротективным эффектом по сравнению с амлодипином: значительным снижением микроальбуминурии и протеинурии у пациентов с АГ [25, 27, 28], АГ и СД 2 типа [30], АГ и хронической болезнью почек (ХБП) [34-37]. Снижение микроальбуминурии и протеинурии на фоне терапии цилнидипином по сравнению с амлодипином сопровождалось значимым снижением уровней креатинина, альдостерона [36], мочевой кислоты [37], повышением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [30]. В сочетании с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) цилнидипин уменьшает протеинурию более значительно, чем сочетание амлодипина с блокаторами РААС [25, 28, 35].

Цилнидипин превосходит амлодипин в улучшении эластических свойств артерий, что подтверждается достоверным снижением показателей жесткости артерий по сравнению с исходным [11, 12]. В ответ на прессорный холодовой стресс цилнидипин ослабляет активацию функции тромбоцитов [66].

Отеки нижних конечностей на фоне терапии цилнидипином встречаются значительно реже ($p < 0,05$), чем при использовании амлодипина [87], что обусловлено наличием сбалансированной вазодилатации [21]. В другом исследовании [88] замена амлодипина на цилнидипин привела к полному разрешению амлодипин-индуцированных отеков во всех случаях, без ухудшения течения АГ или появления тахикардии, что позволяет рассматривать цилнидипин в качестве препарата выбора для пациентов с амлодипин-индуцированными отеками.

Перевод с других БКК на цилнидипин не приводил к изменению АД, но сопровождался снижением концентраций катехоламинов в крови и концентрации альдостерона в моче и плазме, а также значительным снижением мозгового натрийуретического пептида (МНУП) и микроальбуминурии у больных АГ и СД 2 типа [71]. В многоцентровом перекрестном исследовании CLEARED был отмечен выраженный антиальбуминурический эффект цилнидипина по сравнению с другими БКК L-типа у больных СД 2 типа [31]. В другом сравнительном исследовании показано, что цилнидипин является более эффективным в снижении альбуминурии, чем БКК азелнидипин у пациентов с АГ и СД 2 типа [32]. У пациентов с СД 2 типа по сравнению с БКК нилвадипином цилнидипин значительно снижает содержание в моче норадреналина, допамина и С-пептида [72].

Цилнидипин по сравнению с нифедипином [16] существенно снижает эффект «белого халата» у больных АГ, минимальное воздействие на симпатическую нервную систему и частоту пульса отмечается и в сравнении с ретардированной формой нифедипина [89] и нисолдипином [90]. У больных ХБП протеинурия может быть уменьшена за счет перехода от БКК L-типа на цилнидипин, что сопровождается улучшением функции почек [38] . В другом исследовании у больных АГ и ХБП индекс массы левого желудочка (ИММЛЖ) был значительно снижен в группе цилнидипина по сравнению с другими БКК L-типа [51]. Более выраженное снижение ИММЛЖ при терапии цилнидипином было отмечено и в сравнительном исследовании с ингибитором АПФ квинаприлом [49]. Цилнидипин и другой ингибитор АПФ беназеприл одинаково и эффективно уменьшали АД и альбуминурию у пациентов с АГ и гипертонической нефропатией [23].

В целом ряде экспериментальных и клинических исследований продемонстрировано эффективное и безопасное сочетание цилнидипина с ингибиторами АПФ и блокаторами ангиотензина II (БРА) [25, 28, 33, 35, 73, 76, 83, 91-93]. У пациентов с СД 2 типа добавление цилнидипина к эналаприлу обеспечивает аддитивный эффект в снижении микроальбуминурии по сравнению с монотерапией эналаприлом [33]. В экспериментальных исследованиях совместное применение цилнидипина и валсартана обеспечивает синергичный терапевтический эффект [76, 93], превосходящий комбинацию амлодипина и валсартана. Эффективное взаимодействие цилнидипина и валсартана подтверждается и клиническими исследованиями [73, 83, 91, 92], наиболее значимым результатом действия комбинации «цилнидипин + валсартан» является потенцирование нефропротективного эффекта у пациентов с патологией почек при АГ и СД 2 типа [73, 83].

Таким образом, цилнидипин является уникальным антагонистом кальция, блокирующим $Ca^{2+}$ каналы L-типа и N-типа, и обладающим выраженными органопротективными свойствами. Блокада $Ca^{2+}$ каналов N-типа является новой терапевтической мишенью при лечении сердечно-сосудистых заболеваний [3, 94]. Уникальные свойства цилнидипина позволяют рассматривать его в качестве дигидропиридинового БКК четвертого поколения [4-6].

**Список литературы**

1. Чазова И.Е. Блокаторы кальциевых каналов: более 50 лет на страже здоровья/ И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова // Системные гипертензии. – 2015. – № 2. – С. 49–56.

2. Toyo-Oka T. Third generation calcium entry blockers/ T. Toyo-Oka, W.G. Nayler // Blood Press. – 1996. – Vol. 4. – P. 206–208.

3. Uneyama H. Pharmacology of N-type Ca2+ channels distributed in cardiovascular system (Review) / H. Uneyama, A. Takahara, M. Wakamori et al. //Int J Mol Med. – 1999. – Vol. 5. – P. 455–466.

4. Takahara A. Cilnidipine: a new generation Ca channel blocker with inhibitory action on sympathetic neurotransmitter release. Cardiovasc Ther. – 2009. – Vol. 2. – P. 124-139.

5. Iyer R.P. A two-for-one bargain: using cilnidipine to treat hypertension and its comorbidities / R.P. Iyer, M.L. Lindsey, R.J. Chilton //J Clin Hypertens (Greenwich). – 2013. – Vol. 7. – P. 455-457.

6. Chandra K.S. The fourth-generation Calcium channel blocker: cilnidipine / K.S. Chandra , G. Ramesh // Indian Heart J. – 2013. – Vol. 6. – P. 691-695.

7. Kuwahara K. The organ-protective effect of N-type Ca(2+) channel blockade / K. Kuwahara , T. Kimura // Pharmacol Ther. – 2015. – Vol. 1. – P. 1-7.

8. Hirooka Y. Calcium antagonists: current and future applications based on new evidence. Calcium channel blockers and autonomic nervous system / Y. Hirooka , K. Sunagawa // Clin Calcium.-2010. – Vol. 1. – P. 32-37.

9. Aritomi S. Comparison of the cardioprotective and renoprotective effects of the L/N-type calcium channel blocker, cilnidipine, in adriamycin-treated spontaneously-hypertensive rats/ S. Aritomi, E. Harada, K. Sugino et al// Clin Exp Pharmacol Physiol. – 2015. – Vol. 4. – P. 344-352.

10. Kai T. Effects of a dual L/N-type calcium channel blocker cilnidipine on blood pressure, pulse rate, and autonomic functions in patients with mild to moderate hypertension / T. Kai, Y. Kuzumoto// Clin Exp Hypertens. – 2009. – Vol. 7. – P. 595-604.

11. Morimoto S. Renal and vascular protective effects of cilnidipine in patients with essential hypertension / S. Morimoto, Y. Yano, K. Maki, T. Iwasaka // J Hypertens.- 2007. – Vol. 10. – P. 2178-2183.

12. Pathapati R.M. An Open Label Parallel Group Study to Assess the Effects of Amlodipine and Cilnidipine on Pulse Wave Velocity and Augmentation Pressures in Mild to Moderate Essential Hypertensive Patients/ R.M. Pathapati, S.T. Rajashekar, M. Buchineni et al// J Clin Diagn Res. – 2015. – Vol.11. – P. 13-16.

13. Takami T. Efficacy of various antihypertensive agents as evaluated by indices of vascular stiffness in elderly hypertensive patients / T. Takami, M. Shigemasa // Hypertens Res. – 2003. – Vol. 8. – P. 609-614.

14. Kawashima Y. Stress-induced blood pressure elevation in subjects with mild cognitive impairment: effects of the dual-type calcium channel blocker, cilnidipine/ Y. Kawashima, M. Akishita, H. Hasegawa et al//Geriatr Gerontol Int. – 2008. – Vol. 4. – P. 278-283.

15. Minami J. Effects of cilnidipine, a novel dihydropyridine calcium antagonist, on autonomic function, ambulatory

blood pressure and heart rate in patients with essential hypertension/ J. Minami, Yu. Kawano, Yu. Makino et al.// Br J Clin Pharmacol. – 2000. – Vol. 6. – P. 615–620.

16. Morimoto S. Reduction of white coat effect by cilnidipine in essential hypertension / S. Morimoto, K. Takeda, A. Oguni et al.// Am J Hypertens. – 2001. – Vol. 10. – P. 1053-1057.

17. Kitahara Y. Effect of morning and bedtime dosing with cilnidipine on blood pressure, heart rate, and sympathetic nervous activity in essential hypertensive patients / Y. Kitahara, F. Saito, M. Akao et al.// J Cardiovasc Pharmacol. – 2004. – Vol. 1. – P. 68-73.

18. Yamagishi T. Beneficial effect of cilnidipine on morning hypertension and white-coat effect in patients with essential hypertension//Hypertens Res. – 2006. – Vol. 5. – P. 339-344.

19. Mansour G. Cilnidipine in management of patients with uncontrolled hypertension and white-coat effect / G. Mansour , J. Mansour // Curr Hypertens Rep. – 2007. – Vol. 6. – P. 489-490.

20. Ashizawa N. Bedtime administration of cilnidipine controls morning hypertension/ N. Ashizawa , S. Seto, Y. Shibata, K. Yano //Int Heart J. – 2007. – Vol. 5. – P. 597-603.

21. Narita S. Effects of the L/N-type calcium channel antagonist cilnidipine on morning blood pressure control and peripheral edema formation/ S. Narita, Y. Yoshioka, A. Ide et al.// J Am Soc Hypertens. – 2011. – Vol. 5. – P. 410-416.

22. Kario K. The effects of the L/N-type calcium channel blocker (cilnidipine) on sympathetic hyperactive morning hypertension: results from ACHIEVE-ONE/ K. Kario, S. Ando, H. Kido et al// J Clin Hypertens (Greenwich). – 2013. – Vol. 15(2). – P. 133-142.

23. Rose G.W. Cilnidipine is as effective as benazepril for control of blood pressure and proteinuria in hypertensive patients with benign nephrosclerosis / G.W. Rose, Y. Kanno, H. Ikebukuro et al. //Hypertens Res. – 2001. – Vol. 4. – P. 377-383.

24. Tsuchihashi T. Anti-proteinuric effect of an N-type calcium channel blocker, cilnidipine / T. Tsuchihashi, M. Ueno, M. Tominaga et al// Clin Exp Hypertens. – 2005. – Vol. 8. – P. 583-591.

25. Miwa Y. Antiproteinuric effect of cilnidipine in hypertensive Japanese treated with renin-angiotensin-system inhibitors – a multicenter, open, randomized trial using 24-hour urine collection/ Y. Miwa, T. Tsuchihashi, Y. Ohta et al//Clin Exp Hypertens. 2010. – Vol. 6. – P. 400-405.

26. Konoshita T. A new-generation N/L-type calcium channel blocker leads to less activation of the renin-angiotensin system compared with conventional L type calcium channel blocker/ T. Konoshita, Y. Makino, T. Kimura et al// J Hypertens. – 2010. – Vol. 10. – P. 2156-2160.

27. Soeki T. Renoprotective and antioxidant effects of cilnidipine in hypertensive patients/ T. Soeki, M. Kitani, K. Kusunose et al//Hypertens Res. – 2012. – Vol. 11. – P. 1058-1062.

28. Ando K. L-/N-type calcium channel blockers and proteinuria//Curr Hypertens Rev. – 2013. – Vol. 9(3). – P. 210-218.

29. Tanaka M. The L/N-type calcium channel blocker, Cilnidipine, reduces heart rate and albuminuria in patients with type 2 diabetes//J Int Med Res. – 2010. – Vol. 2. – P. 602-610.

30. Masuda T. Beneficial effects of L – and N-type calcium channel blocker on glucose and lipid metabolism and renal function in patients with hypertension and type II diabetes mellitus/ T. Masuda, M.N. Ogura, T. Moriya et al//Cardiovasc Ther. – 2011. – Vol. 1. – P. 46-53.

31. Fukumoto S. Antialbuminuric advantage of cilnidipine compared with L-type calcium channel blockers in type 2 diabetic patients with normoalbuminuria and microalbuminuria/ S. Fukumoto, E. Ishimura, K. Motoyama et al. // Diabetes Res Clin Pract. – 2012. – Vol. 1.– P.91-98.

32. Abe H. Comparison of effects of cilnidipine and azelnidipine on blood pressure, heart rate and albuminuria in type 2 diabetics with hypertension: A pilot study/ H. Abe, T. Mita, R. Yamamoto et al// J Diabetes Investig. – 2013. – Vol. 4(2).- P. 202-205.

33. Singh V.K. Reduction of microalbuminuria in type-2 diabetes mellitus with angiotensin-converting enzyme inhibitor alone and with cilnidipine / V.K. Singh, A. Mishra, K.K. Gupta et al// Indian J Nephrol. – 2015. – Vol. 6.-P.334-339.

34. Kojima S. Comparison between cilnidipine and amlodipine besilate with respect to proteinuria in hypertensive patients with renal diseases / S. Kojima , M. Shida , H. Yokoyama // Hypertens Res. – 2004. – Vol. 6. – P. 379-385.

35. Fujita T. Antiproteinuric effect of the calcium channel blocker cilnidipine added to renin-angiotensin inhibition in hypertensive patients with chronic renal disease/ T. Fujita, K. Ando, H. Nishimura et al//Kidney Int. – 2007. – Vol. 12. – P. 1543-1549.

36. Abe M. L/N-type calcium channel blocker cilnidipine reduces plasma aldosterone, albuminuria, and urinary liver-type fatty acid binding protein in patients with chronic kidney disease/ M. Abe, N. Maruyama, H. Suzuki et al// Heart Vessels. – 2013. – Vol.4. – P.480-489.

37. Uchida S. Effects of the N/L-type calcium channel blocker cilnidipine on nephropathy and uric acid metabolism in hypertensive patients with chronic kidney disease (J-CIRCLE study)/ S. Uchida, M. Takahashi, M. Sugawara et al// J Clin Hypertens (Greenwich). – 2014. – Vol.10. – P. 746-753.

38. Hatta T. Switching to an L/N-type calcium channel blocker shows renoprotective effects in patients with chronic kidney disease: the Kyoto Cilnidipine Study/ T. Hatta, K. Takeda, Y. Shiotsu et al// J Int Med Res. – 2012. – Vol. 4. – P. 1417-1428.

39. Staessen J.A. Antiproteinuric effects of cilnidipine// Kidney Int. – 2008. – Vol. 9. – P. 1095-1096.

40. Homma K. Renal microcirculation and calcium channel subtypes/ K. Homma, K. Hayashi, S. Yamaguchi et al// Curr Hypertens Rev. – 2013. – Vol. 3.-P.182-186.

41. Konno Y. Vasodilatory effect of cilnidipine, an L-type and N-type calcium channel blocker, on rat kidney glomerular arterioles/ Y. Konno, K. Kimura // Int Heart J. – 2008. – Vol. 6. – P. 723-732.

42. Mishima K. Involvement of N-type Ca(2+) channels in the fibrotic process of the kidney in rats/ K. Mishima, A. Maeshima, M. Miya et al// Am J Physiol Renal Physiol. – 2013. – Vol. 6. – P. 665-673.

43. Takashima K. Renoprotective effect of the L/N-type calcium channel antagonist cilnidipine on puromycin aminonucleoside-induced nephrosis in rats/ K. Takashima, C. Nishiyama, N. Arisaka et al//Arzneimittelforschung. – 2009.-Vol. 2. – P. 79-85.

44. Takatsu M. Comparison of the effects of cilnidipine and amlodipine on cardiac remodeling and diastolic dysfunction in Dahl salt-sensitive rats/ M. Takatsu, T. Hattori, T. Murase et al // J Hypertens. – 2012. – Vol. 9.-P.1845-1855.

45. Takahara A. Long-term blockade of L/N-type Ca(2+) channels by cilnidipine ameliorates repolarization abnormality of the canine hypertrophied heart/ A. Takahara, Y. Nakamura , H. Wagatsuma et al// Br J Pharmacol. – 2009 Vol.158(5):1366-1374.

46. Takami T. Effects of calcium channel antagonists on left ventricular hypertrophy and diastolic function in patients with essential hypertension / T. Takami, M. Shigematsu // Clin Exp Hypertens. – 2003. – Vol. 8. – P. 525-535.

47. Kosaka T. Cardioprotective effect of an L/N-type calcium channel blocker in patients with hypertensive heart disease/ T. Kosaka, M. Nakagawa, M. Ishida et al// J Cardiol. – 2009. – Vol. 2. – P. 262-272.

48. Masaki M. Long-term effects of L – and N-type calcium channel blocker on uric acid levels and left atrial volume in hypertensive patients/ M. Masaki, T. Mano, A. Eguchi et al// Heart Vessels. – 2016. – Jan 29. – Epub ahead of print.

49. Sakata K. Comparative effect of clinidipine and quinapril on left ventricular mass in mild essential hypertension / K. Sakata, H. Yoshida, H. Tamekiyo et al.//Drugs Exp Clin Res. – 2003. – Vol. 3.-117-123.

50. Ma Z.Y. Cilnidipine improves left-ventricular midwall function independently of blood pressure changes in Chinese patients with hypertension / Z.Y. Ma, L. Li, X.Zio Zhong et al// J Cardiovasc Pharmacol. – 2007. – Vol. 1. – P. 33-38.

51. Kanaoka T. L/N-type calcium channel blocker cilnidipine added to renin-angiotensin inhibition improves ambulatory blood pressure profile and suppresses cardiac hypertrophy in hypertension with chronic kidney disease/ T. Kanaoka, K. Tamura, H. Wakui et al// Int J Mol Sci. – 2013. – Vol. 14(8). – P. 16866-16881.

52. Nagai H. Cilnidipine, an N+L-type dihydropyridine Ca channel blocker, suppresses the occurrence of ischemia/reperfusion arrhythmia in a rabbit model of myocardial infarction/ H. Nagai, S. Minatoguchi, X.H. Chen et al// Hypertens Res. – 2005. – Vol. 4. – P. 361-368.

53. Nap A. The evaluation of the N-type channel blocking properties of cilnidipine and other voltage-dependent calcium antagonists / A. Nap, M.J. Mathy, J.C. Balt et al. // Fundam Clin Pharmacol. – 2004. – Vol.3. – P. 309-319.

54. Nishioka R. Evaluation of the Differences in the Effects of Antihypertensive Drugs on Blood Pressure Variability by 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Chronic Cerebrovascular Disease/ R. Nishioka, S. Kinoshita, M. Shiibashi et al// J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2015. – Vol. 8. – P. 1848-1854.

55. Ito Y. Calcium antagonists: current and future applications based on new evidence. Neuroprotective effect of calcium antagonists/ Y. Ito, N. Araki // Clin Calcium. – 2010. – Vol. 1. – P. 83-88.

56. Son J.W. Activation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway plays important roles in reduction of cerebral infarction by cilnidipine/ J.W. Son, H. Choi, A. Yoo et al// J Neurochem. – 2015. – Vol. 1. – P.186-193.

57. Lee Y.J. Cilnidipine mediates a neuroprotective effect by scavenging free radicals and activating the phosphatidylinositol 3-kinase pathway/ Y.J. Lee, K.H. Park, H.H. Park et al// J Neurochem. – 2009. – Vol. 1. – P. 90-100.

58. Zhao L. Class I PI3K in oncogenic cellular transformation/ L. Zhao, P.K. Vogt // Oncogene. – 2008. – Vol.41. – P. 5486-5496.

59. Kim S. Role of the phosphatidylinositol 3-kinase and extracellular signal-regulated kinase pathways in the neuroprotective effects of cilnidipine against hypoxia in a primary culture of cortical neurons/ S. Kim, K.Y. Lee, S.H. Koh et al// Neurochem Int. – 2012. – Vol. 7. – P. 1172-1182.

60. Hong K.S. Effect of cilnidipine vs losartan on cerebral blood flow in hypertensive patients with a history of ischemic stroke: a randomized controlled trial/ K.S. Hong, D.W. Kang, H.J. Bae et al//Acta Neurol Scand. – 2010. – Vol.1.-P.51-57.

61. Kishi T. Cilnidipine inhibits the sympathetic nerve activity and improves baroreflex sensitivity in patients with hypertension/ T. Kishi, Y. Hirooka, S. Konno, K. Sunagawa // Clin Exp Hypertens. – 2009. – Vol. 3. – P. 241-249.

62. Sakamoto K. Histological protection by cilnidipine, a dual L/N-type Ca(2+) channel blocker, against neurotoxicity induced by ischemia-reperfusion in rat retina/ K. Sakamoto, T. Kawakami, M. Shimada et al// Exp Eye Res. – 2009. – Vol. 5. – P. 974-982.

63. Kushiro T. Different effects of L-type and L+N-type calcium channel blockers on hamster cheek pouch venules/ T. Kushiro, N. Watanabe, A. Takahashi et al// J Cardiovasc Pharmacol. – 2004. – Vol. 6. – P. 672-675.

64. Fan L. Dual actions of cilnidipine in human internal thoracic artery: inhibition of calcium channels and enhancement of endothelial nitric oxide synthase/ L. Fan, Q. Yang, X.Q. Xiao et al// J Thorac Cardiovasc Surg. – 2011. – Vol. 4. – P. 1063-1069.

65. Tan H.W. Effects of cilnidipine on fibrinolysis in chinese hypertensive patients/ H.W. Tan, L. Li, W. Zhang et al // Clin Drug Investig. – 2005. – Vol. 12. – P. 777-783.

66. Tomiyama H. Cilnidipine more highly attenuates cold pressor stress-induced platelet activation in hypertension than does amlodipine/ H. Tomiyama , Y. Kimura, Y. Kuwabara et al.// Hypertens Res. – 2001. – Vol. 6. – P. 679-684.

67. Ahaneku J.E. Effects of cilnidipine on lipids, lipoproteins and fibrinolytic system in hypertensive patients/ J.E. Ahaneku, K. Sakata, T. Uranol et al// Drugs Exp Clin Res. – 2000. – Vol. 4. – P. 119-123.

68. Ito K. Clinical usefulness of a dual L/N-type Ca2+ channel blocker, cilnidipine, in patients with chronic heart failure: assessment with 123I-MIBG myocardial scintigraphy/Ito K, Sugihara H, Nishikawa S et al// Kaku Igaku. – 2003. – Vol. 4. – P. 421-430.

69. Yamada Y. Inhibition of N-type Ca2+ channels ameliorates an imbalance in cardiac autonomic nerve activity and prevents lethal arrhythmias in mice with heart failure/ Y. Yamada, H. Kinoshita, K. Kuwahara et al// Cardiovasc Res. – 2014. – Vol. 1. – P. 183-193.

70. Nattel S. N-type calcium channel blockade: a new approach to preventing sudden cardiac death?// Cardiovasc Res. – 2014. – Vol. 1. – P. 1-2.

71. Tanaka M. Effects of cilnidipine on sympathetic nerve activity and cardiorenal function in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: association with BNP and aldosterone levels/ M. Tanaka, R. Sekioka, T. Nishimura et al// Diabetes Res Clin Pract. – 2014. – Vol. 3. – P. 504-510.

72. Takeda S. Cilnidipine, the N – and L-type calcium channel antagonist, reduced on 24-h urinary catecholamines and C-peptide in hypertensive non-insulin-dependent diabetes mellitus/ S. Takeda, H. Ueshiba, Y. Hattori, M. Irie // Diabetes Res Clin Pract. – 1999. – Vol. 3. – P. 197-205.

73. Katayama K. Comparison between valsartan and valsartan plus cilnidipine in type II diabetics with normo – and microalbuminuria/ K. Katayama, S. Nomura, H. Ishikawa et al// Kidney Int. – 2006. – Vol. 1. – P. 151-156.

74. Fujisawa T. Renoprotective effect of N-type Ca channel blockade in diabetic nephropathy/ T. Fujisawa, H. Ikegami, S. Noso et al// J Diabetes Complications. – 2007. – Vol. 4. – P. 252-257.

75. Yagi S. Effect of cilnidipine on insulin sensitivity in patients with essential hypertension/ S. Yagi, S. Goto, T. Yamamoto et al// Hypertens Res. – 2003. – Vol. 5. – P. 383-387.

76. Aritomi S. Effects of an N-type calcium antagonist on angiotensin II-renin feedback/ S. Aritomi, K. Niinuma, T. Ogawa et al// Am J Nephrol. – 2011. – Vol. 2. – P. 168-175.

77. Aritomi S. L/N-type calcium channel blocker suppresses reflex aldosterone production induced by antihypertensive action/ S. Aritomi, T. Konda, M. Yoshimura // Heart Vessels. – 2012. – Vol.4.-P.419-423.

78. Hamada T. Effects of cilnidipine on serum uric acid level and urinary nitrogen monoxide excretion in patients with hypertension/ T. Hamada, K. Yamada , E. Mizuta et al// Clin Exp Hypertens. – 2012. – Vol. 7. – P. 470-473.

79. Shimizu H. Cilnidipine, but not amlodipine, ameliorates osteoporosis in ovariectomized hypertensive rats through inhibition of the N-type calcium channel/ H. Shimizu, H. Nakagami, N. Yasumasa et al// Hypertens Res. – 2012. – Vol. 1. – P. 77-81.

80. Аронов Д.М. Значение амлодипина (Норваска) в кардиологии//Кардиосоматика. – 2014. – № 2. – С. 15-23

81. Sakata K. Effects of amlodipine and cilnidipine on cardiac sympathetic nervous system and neurohormonal status in essential hypertension/ K. Sakata, M. Shirotani, H. Yoshida et al.// Hypertension. – 1999. – Vol. 6. – P. 1447-1452.

82. Hoshide S. Comparison of the effects of cilnidipine and amlodipine on ambulatory blood pressure / S. Hoshide , K. Kario, J. Ishikawa et al// Hypertens Res. – 2005. – Vol.12. – P. 1003-1008.

83. Aritomi S. The N-type and L-type calcium channel blocker cilnidipine suppresses renal injury in Dahl rats fed a high-salt diet/ S. Aritomi, H. Koganei, H. Wagatsuma et al// Heart Vessels. – 2010. – Vol. 6. – P. 549-555.

84. Toba H. L/N-type calcium channel blocker cilnidipine ameliorates proteinuria and inhibits the renal renin-angiotensin-aldosterone system in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats/ H. Toba, M. Yoshida, C. Tojo et al// Hypertens Res. – 2011. – Vol. 4. – P. 521-529.

85. Aritomi S. Additive effects of cilnidipine and angiotensin II receptor blocker in preventing the progression of diabetic nephropathy in diabetic spontaneously hypertensive rats/ S. Aritomi , K. Niinuma , T. Ogawa et al// Clin Exp Nephrol. – 2013. – Vol. 1. – P. 41-50.

86. Koike Y. Cilnidipine but not amlodipine suppresses sympathetic activation elicited by isometric exercise in hypertensive patients/ Y. Koike, T. Kawabe, K. Nishihara et al// Clin Exp Hypertens. – 2015. – Vol. 7. – P. 531-535.

87. Adake P. Comparison of amlodipine with cilnidipine on antihypertensive efficacy and incidence of pedal edema in mild to moderate hypertensive individuals: A prospective study/ P. Adake, H.S. Somashekar, P.K. Mohammed Rafeeq et al// J Adv Pharm Technol Res. – 2015. – Vol. 6. – P. 81-85.

88. Shetty R. Excellent tolerance to cilnidipine in hypertensives with amlodipine – induced edema/ R. Shetty, G. Vivek, K. Naha et al// N Am J Med Sci. – 2013. – Vol. 5(1). – P. 47-50.

89. Minami J. Comparison of 24-hour blood pressure, heart rate, and autonomic nerve activity in hypertensive patients treated with cilnidipine or nifedipine retard / J. Minami , T. Ishimitsu, Y. Kawano et al.// J Cardiovasc Pharmacol. – 1998. – Vol. 2. – P. 331-336.

90. Minami J. Comparison between cilnidipine and nisoldipine with respect to effects on blood pressure and heart rate in hypertensive patients/ J. Minami, T. Ishimitsu , T. Higashi et al.// Hypertens Res. – 1998. – Vol. 3. – P. 215-219.

91. Nagahama S. The effect of combination therapy with an L/N-Type Ca(2+) channel blocker, cilnidipine, and an angiotensin II receptor blocker on the blood pressure and heart rate in Japanese hypertensive patients: an observational study conducted in Japan/ S. Nagahama, T. Norimatsu, T. Maki et al// Hypertens Res. – 2007. – Vol. 9. – P. 815-822.

92. Lee J. Evaluation of the pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions between cilnidipine and valsartan, in healthy volunteers/ J. Lee, H. Lee, K. Jang et al// Drug Des Devel Ther. – 2014. – Vol. 8. – P. 1781-1788.

93. Nagasawa K. Comparative effects of valsartan in combination with cilnidipine or amlodipine on cardiac remodeling and diastolic dysfunction in Dahl salt-sensitive rats/ K. Nagasawa, K. Takahashi, N. Matsuura et al// Hypertens Res. – 2015. – Vol. 1. – P. 39-47.

94. Xu G. The efficacy and safety of cilnidipine on mild to moderate essential hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in Chinese patients/ G. Xu, H. Wu, B. Du, L. Qin //Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. – 2012. – Vol. 1. – P. 56-62.