

Katarzyna Kostka-Jeziorny¹, Andrzej Tykarski¹, Grzegorz Dzida²,
Krzysztof J. Filipiak³, Janusz Gumprecht⁴, Krzysztof Narkiewicz⁵, Krystyna Widecka⁶

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

¹Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie³I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny⁴Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Zabrzu⁵Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Gdański Uniwersytet Medyczny⁶Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Lercanidipina w leczeniu nadciśnienia tętniczego i jego powikłań sercowo-naczyniowych

Lercanidipine in the treatment of arterial hypertension and its cardiovascular complications

Summary

Calcium channel blockers (CCBs) are widely prescribed for the treatment of arterial hypertension. Lercanidipine is a dihydropyridine with an intrinsic long-acting hypertensive effect with high vascular selectivity. Drug is effective in reducing blood pressure over 24-h period. Lercanidipine has a weak cardiodepressant (negative inotropic) activity and high lipophilicity. No significant differences in anti-hypertensive efficacy were found between lercanidipine and nifedipine GITS, losartan, captopril and amlodipine in trials lasting 4–16 weeks. Lercanidipine is effective in elderly hypertensive patients and particularly in elderly patients with isolated hypertension. This drug does not seem to be associated with an adverse effect on glycaemic parameters in patients with type 2 diabetes. Lercanidipine is associated with less peripheral oedema than some other CCBs at equivalent antihypertensive doses.

key words: lercanidipine, treatment of arterial hypertension, calcium channel blockers

Arterial Hypertension 2012, vol. 16, no 4, pages 216–223.

Antagoniści wapnia zostali wprowadzeni do leczenia nadciśnienia tętniczego w latach siedem-

dziesiątych. Obecnie są jedną z najczęściej używanych grup leków hipotensyjnych. Antagoniści wapnia stanowią heterogenną grupę preparatów i farmakologicznie dzieli się je na 3 główne grupy: 1. pochodne dihydropirydyny, 2. pochodne difenylalkiloaminy i 3. pochodne benzotiazepiny. Wyróżnia się jeszcze grupę leków o działaniu nieswoistym (np. cinnarizyna), która nie znajduje zastosowania w hipertensjologii.

Ponadto można wyróżnić 3 generacje antagonistów wapnia. Do I generacji zalicza się nifedipinę, nikardipinę, werapamil i diltiazem. Generację II podzielono na 2 grupy — IIA i IIB. Do IIA zalicza się następujące leki o przedłużonym działaniu: diltiazem SR, werapamil SR, nikardipina SR, felodipina SR oraz nifedipina SR/GITS. Grupę IIB stanowią preparaty, których długie działanie jest związane z samą budową chemiczną: nitrendipinę, isradipinę, nislodipinę i nimodipinę, a w skład III generacji wchodzi: lacidipina, amlodipina oraz lercanidipina. Niektórzy autorzy ze względu na skuteczność hipotensyjną, a przede wszystkim wysoki profil bezpieczeństwa, wyróżniają IV generację antagonistów wapnia, która obejmuje lacidipinę i lercanidipinę. Miejsce docelowe działania tej grupy leków determinuje ich podział, jak i również zastosowanie w szczególnych sytuacjach, na przykład werapamil wykazuje silniejsze działanie na kanały wapniowe w sercu niż naczyniach, diltiazem blokuje kanały z porównywalną siłą zarówno w sercu, jak i naczyniach, a pochodne dihydropirydynowe działają głównie na kanały w mięśniówce gładkiej naczyń [1, 2].

Adres do korespondencji: dr n. med. Katarzyna Kostka-Jeziorny
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
e-mail: kostkajeziorny@gmail.com

 Copyright © 2012 Via Medica, ISSN 1428–5851

Farmakodynamika i farmakokinetyka lerkanidipiny

Lerkanidipina to antagonistka wapnia z grupy dihydropirydyny (DHP). Hamuje przezłonowy transport wapnia do mięśni gładkich oraz mięśnia sercowego.

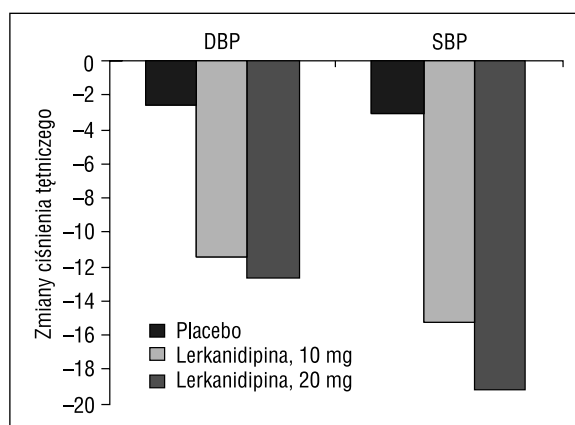
Wysoka lipofilność zapewnia znaczny wychwyty błonowy i powolne uwalnianie do kanałów wapniowych L, z czego wynika powolny początek i długi czas działania. Mechanizm działania hipotensyjnego polega na bezpośrednim rozluźnieniu mięśni gładkich naczyń (obwodowych i wieńcowych), przez co zmniejsza się całkowity opór obwodowy. Lerkanidipina cechuje się większą selektywnością wobec naczyń i działa słabiej inotropowo ujemnie niż inne pochodne DHP. Lek stosowany w dawkach terapeutycznych nie powoduje odruchowej tachykardii ani innych objawów pobudzenia współczulnego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [3–6]. Brak wpływu na czynność serca wiąże się między innymi z brakiem wzrostu stężenia noradrenaliny w trakcie terapii [5].

Mimo krótkiego farmakokinetycznego okresu półtrwania, lerkanidipina jest obdarzona przedłużoną aktywnością hipotensyjną dzięki wysokiemu współczynnikiowi podziału błonowego. Po podaniu doustnym wchłania się całkowicie, a C_{max} jest osiągane po około 1,5–3 godzinach. Stopień wiązania lerkanidipiny z białkami osocza przekracza 98%. Lek jest intensywnie metabolizowany przez cytochrom P450 CYP3A4. Podobnie jak inne pochodne DHP może wchodzić w interakcje z lekami indukującymi lub hamującymi P450 CYP 3A4 i należy pamiętać o takiej możliwości [7]. Nie stwierdza się macierzystej substancji czynnej w moczu oraz kale. Lek jest w większości inaktywowany do nieaktywnych metabolitów, a około 50% podanej dawki jest wydalane z moczem. Czas półtrwania ($T_{0,5}$) wynosi 8–10 godzin, zaś aktywność terapeutyczna utrzymuje się przez 24 godziny wskutek silnego wiązania leku z błonami lipidowymi. Przy powtarzającym podawaniu nie obserwowano kumulacji leku.

Skuteczność hipotensyjna lerkanidipiny

Pacjenci z nadciśnieniem łagodnym i umiarkowanym

W licznych badaniach obejmujących ponad 20 000 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym łagodnym i umiarkowanym wykazano skuteczność hipotensyjną lerkanidipiny w dawce 10–20 mg, podkreślając



Rycina 1. Średnia redukcja DBP i SBP 24 godziny po zażyciu leku po 4 tygodniach leczenia

Figure 1. Mean decrease in DBP and SBP 24-hours post-dose after 4 weeks of treatment

wysoki profil bezpieczeństwa [8]. Po 3–6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia według różnych badań obserwowano redukcję SBP o 19–26 mm Hg i DBP 13–15 mm Hg.

Kolejne badanie obejmowało 132 pacjentów. Pacjenci przyjmowali 10 lub 20 mg lerkanidipiny lub placebo. Redukcja BP między grupą aktywnie leczoną 10 mg lerkanidipiny a 20 mg była porównywalna. Redukcję SBP i DBP po 24 godzinach od przyjęcia leku przedstawiono na rycinie 1 [8].

W badaniu *Eficacia de Lerkanidipino y su Perfil de Seguridad (ELYPSE)* oceniano skuteczność hipotensyjną oraz profil bezpieczeństwa lerkanidipiny [9]. W badaniu wzięło udział 9059 pacjentów w wieku 63 ± 11 lat, a 58% stanowiły kobiety. Subgrupa 1267 chorych (14%) włączonych do badania doświadczyła działań niepożądanych we wcześniejszej terapii hipotensyjnej. Wyjściowo ciśnienie tętnicze (BP, *blood pressure*) wynosiło $160,1 \pm 10,2/95,6 \pm 6,6$ mm Hg, częstość akcji serca $77,3 \pm 9,3$ uderzeń/min. Po 3 miesiącach leczenia BP wynosiło $141,4 \pm 11,3/83,1 \pm 6,9$ mm Hg ($p < 0,001$), 64% pacjentów osiągnęło ciśnienie skurczowe (DBP, *diastolic blood pressure*) poniżej 90 mm Hg, u 32% BP wynosiło poniżej 140/90 mm Hg. Natomiast u pacjentów z cukrzycą ($n = 1269$) BP poniżej 130/85 osiągnęło tylko 16,4%. Podczas obserwacji zauważono niewielki, ale istotny statystycznie spadek tętna (HR, *heart rate*). Po pierwszym miesiącu terapii HR wynosił $75,8 \pm 8,4$ uderzeń/min, a po 3 miesiącach $75,2 \pm 8,2$ ($p < 0,001$ v. wyjściowy HR). Rycina 2 pokazuje redukcję BP oraz HR podczas kolejnych wizyt.

Do badania *Lerkanidipine in Adults (LEAD)* włączono 250 pacjentów [10]. Oceniano wpływ lerkanidipiny w dawce 10 mg, felodipiny 10 mg oraz nifedipiny GITS 30 mg na redukcję ciśnienia. Po

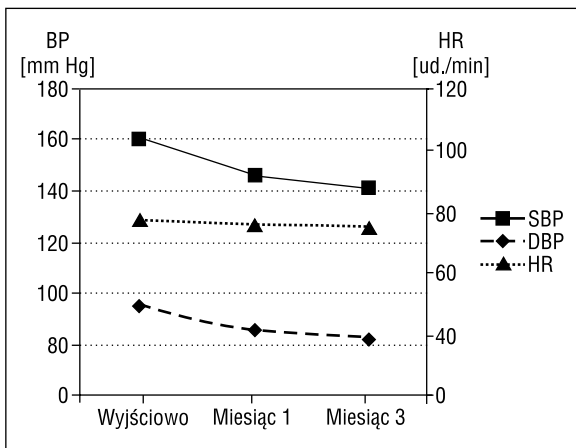
miesiącu podwajano dawki leków w przypadku braku kontroli ciśnienia. We wszystkich grupach obserwowano porównywalny spadek ciśnienia i należy zaznaczyć, że terapia na wpływała na częstość akcji serca.

Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) szczególnie w monoterapii preferowane są leki o wysokim wskaźniku T/P (*trough/peak*), które zapewniają lepszą kontrolę BP przez całą dobę i pozwalają na dawko-

wanie raz na dobę jednej tabletki, co poprawia współpracę z chorym. Wiele badań kontrolowanych grupą placebo wykazało skuteczność hipotensyjną 10 mg lercanidipiny ponad 24 godziny. Redukcja SBP (-10 mm Hg, $p < 0,01$) i DBP (-5 mm Hg, $p < 0,01$) była znacząca po 24 godzinach od zażycia leku (ryc. 3). Ponadto lercanidipina w dawce 10 mg nie wpływała na częstość akcji serca. Zwracał uwagę wysoki profil bezpieczeństwa podobny do grupy placebo [4, 11].

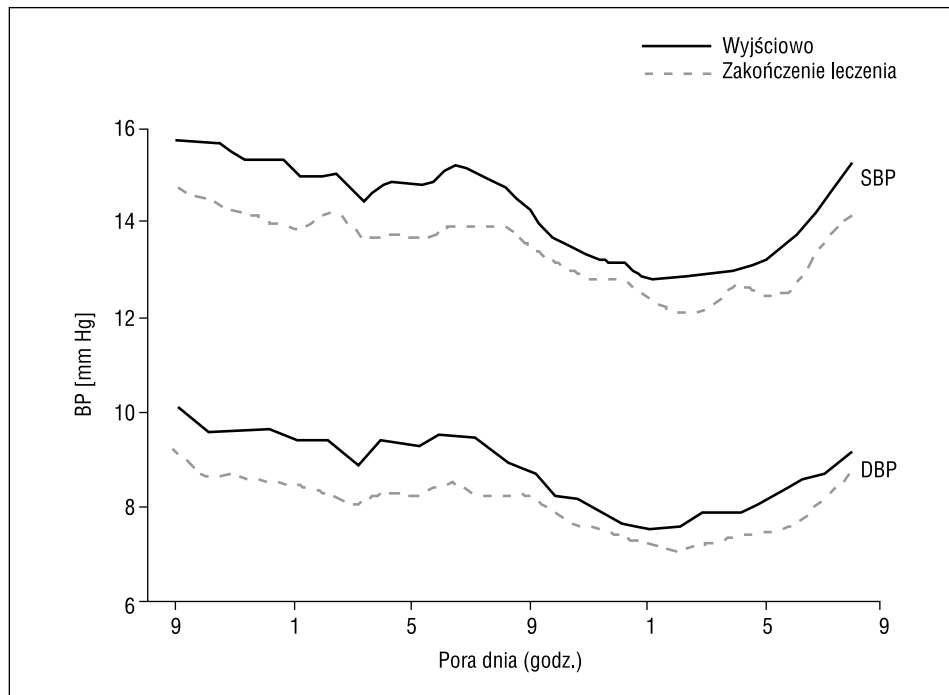
W innym randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu oceniano wpływ lercanidipiny i losartanu na wartość ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem, cukrzycą oraz przerostem lewej komory serca ($n = 54$). Obserwacja trwała 12 miesięcy. Początkowe dawki leków wynosiły 10 mg lercanidipiny oraz 50 mg losartanu i po 2 miesiącach podwajano je w przypadku braku kontroli ciśnienia ($DBP \geq 90$ mm Hg). Oba leki wykazały porównywalny efekt hipotensyjny. Pod wpływem lercanidipiny SBP obniżyło się z 165 do 144 mm Hg, a DBP z 101 do 87 mm Hg. Podczas terapii losartanem SBP uległo redukcji z 164 do 147 mm Hg, a DBP z 100 do 89 mm Hg. Należy zauważyć, że regresja przerostu lewej komory w większym stopniu była wyrażona u pacjentów przyjmujących lercanidipinę ($18,6$ i $9,9$ g/m², $p = 0,037$) [3].

W kolejnym badaniu Fogari i wsp. oceniano oprócz efektu hipotensyjnego wpływ lercanidipiny i nifedipiny GITS na stężenie noradrenaliny w oso-



Rycina 2. Redukcja BP oraz HR podczas terapii lercanidipiną podczas kolejnych wizyt — badanie ELYPSE

Figure 2. Reduction BP and HR during treatment lercanidipine subsequent visits — ELYPSE study



Rycina 3. Profil dobowy ciśnienia tętniczego wyjściowo oraz po 4 tygodniach terapii lercanidipiną w dawce 10 mg

Figure 3. Mean hourly blood pressure at baseline and after 4 weeks' treatment with 10 mg lercanidipine

czu. Do badania włączono 60 pacjentów, a czas obserwacji wyniósł 12 miesięcy. W tym czasie badano redukcję BP, czynność serca oraz stężenie noradrenaliny w osoczu. W obu ramionach badania obserwowano porównywalny spadek BP. W obu grupach nie odnotowano wpływu na czynność serca, natomiast różnice pojawiły się w stężeniu noradrenaliny. Jedynie w grupie nifedipiny GITS wystąpił wyraźny wzrost stężenia hormonu +56 pg/ml w stosunku do grupy placebo ($p < 0,05$), co wskazuje na odmienny wpływ lerkanidipiny i nifedipiny na aktywację układu adrenergicznego [12].

Pacjenci z nadciśnieniem w podeszłym wieku

Według wytycznych PTNT 2011 lekami pierwszego rzutu w terapii hipotensyjnej u osób w podeszłym wieku są diuretyki oraz dihydropirydynowi antagoniści wapnia. Badanie *The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur)* dowiodło skuteczności i bezpieczeństwa stosowania długodziałających pochodnych dihydropirydyny u osób w podeszłym wieku, w tym także pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym. Również w tej grupie chorych lerkanidipina została przebadana. W badaniu *ELderly and LERkanidipine (ELLE)* uczestniczyło 324 chorych z nadciśnieniem tętniczym łagodnym i umiarkowanym [13]. Porównywano wpływ lerkanidipiny w dawce 5–10 mg, lacidipiny w dawce 2–4 mg i nifedipiny w dawce 30–60 mg na redukcję BP. To randomizowane, z grupą placebo badanie trwało 24 tygodnie. W trzech grupach uzyskano porównywaną redukcję SBP (odpowiednio: –27, –26, –29 mm Hg) i DBP (odpowiednio: –18, –17, –18 mm Hg). Odsetek chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie (tj. redukcja DBP ≥ 10 mm Hg lub DBP ≥ 90 mm Hg) był istotnie większy w grupie lerkanidipiny i nifedipiny ($p < 0,001$). Najniższy odsetek działań niepożądanych obserwowano w grupie lerkanidipiny.

W kolejnym badaniu porównywano skuteczność 10–20 mg lerkanidipiny i 2–4 mg lacidipiny w grupie 290 chorych z izolowanym nadciśnieniem skurczowym [14]. Badanie wykazało porównywalną skuteczność hipotensyjną obu leków, a wyniki badania ABPM dowiodły również ich 24-godzinne działanie. Nie obserwowano wpływu leków na czynność serca.

Pacjenci z nadciśnieniem i cukrzycą

Ważną zaletą antagonistów wapnia jest neutralność metaboliczna, w związku z tym są one przydatne w leczeniu skojarzonym z lekami blokującymi układ RAA u chorych ze współistniejącą cukrzycą. Według wytycznych PTNT dihydropirydynowi an-

Tabela I. Wpływ lerkanidipiny w dawce 10–20 mg na stężenie glukozy na czczo, HbA_{1c} oraz fruktozaminę po 4 tygodniach terapii. Istotna poprawa parametrów ($p < 0,001$)

Table I. The effect of treatment with lerkanidipine 10–20 mg for 4 weeks on glycaemic parameters. All values are improved from baseline ($p < 0.001$)

	Glukoza [mmol/l]	HbA _{1c} (%)	Fruktozamina [mmol/l]
Lerkanidipina 10 mg/d.	–0,66	–0,16	–1,33
Lerkanidipina 20 mg/d.	–0,61	–0,12	–1,45

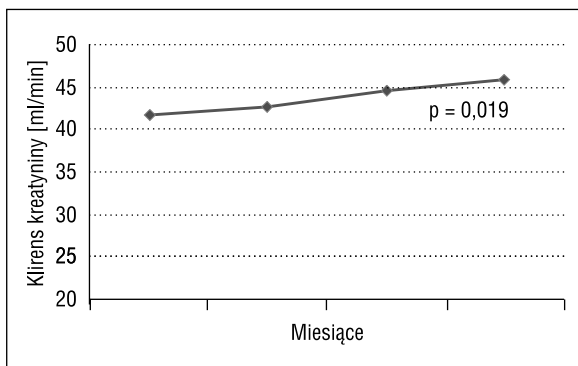
tagoniści wapnia stanowią leki II rzutu w terapii nadciśnienia ze współistniejącą cukrzycą. W dużych badaniach klinicznych udowodniono skuteczność i bezpieczeństwo amlodipiny (ASCOT, VALUE, ACCOMPLISH). Wydaje się, że również w tej grupie lerkanidipina posiada korzystny profil bezpieczeństwa [15]. Terapia hipotensyjna grupy 40 pacjentów z cukrzycą oparto na 10 lub 20 mg lerkanidipiny. W przypadku braku kontroli BP po 4 tygodniach leczenia dawkę leku zwiększano o 10 mg. Parametry gospodarki węglowodanowej, w tym stężenie glukozy na czczo, HbA_{1c} i fruktozaminy zmniejszyły się znacząco ($p < 0,001$) (tab. I).

W mniejszym badaniu obejmującym 34 pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą wprowadzono lerkanidipinę w dawce 10 mg zamiast β -adrenolityku u pacjentów, którzy byli nieskutecznie leczeni za pomocą β -adrenolityku z ACE-I. Zamiana β -adrenolityku na antagonistę wapnia spowodowała istotną redukcję ciśnienia oraz stężenia HbA_{1c}, co autorzy badania przypisali zmniejszonemu oporowi naczyniowemu [16].

Co ciekawe, w badaniu Sarafidis i wsp. obejmującym 20 chorych z nadciśnieniem łagodnym lub umiarkowanym lerkanidipina w dawce 10 mg spowodowała porównywalną redukcję insulinooporności, jak temisartan w dawce 80 mg [17].

Pacjenci z nadciśnieniem i przewlekłą chorobą nerek

Badanie *ZAndip en Función Renal Alterada (ZAFRA)* wykazało korzystne nerkowe efekty działania w tej grupie chorych [18]. Do badania zrekrutowano 203 chorych z przewlekłą chorobą nerek (stężenie kreatyniny $> 1,4$ mg/dl u mężczyzn i $> 1,2$ mg/dl u kobiet lub klirens kreatyniny mierzony w dobowej zbiorce moczu < 70 ml/min). Mimo że wszyscy chorzy otrzymywali już inhibitor konwertazy angiotensyny (63,4%) lub sartany (36,6%) nie



Rycina 4. Klirens kreatyniny podczas terapii lercanidipiną ($p = 0,019$)
Figure 4. Creatinine clearance during lercanidipine treatment ($p = 0.019$)

uzyskano kontroli BP (wtedy wg wytycznych w tej grupie chorych rekomendowane BP wynosiło $< 130/85$ mm Hg). Pacjenci zgłaszali się na wizyty kontrolne po 1, 3 i 6 miesiącach. Podczas terapii obserwowano znaczną redukcję BP z $162 \pm 17/93 \pm 8,3$ mm Hg do $132 \pm 12/78 \pm 6$ mm Hg. Stężenie kreatyniny podczas terapii nie zmieniło się ($1,9 \pm 0,5$ v. $1,9 \pm 0,6$). Natomiast wystąpił istotny wzrost klirensu kreatyniny z $41,8 \pm 16$ v. $45,8 \pm 18$ ml/min ($p = 0,019$) (ryc. 4).

Natomiast badania z zastosowaniem lercanidipiny nie wykazały jej skuteczności w redukcji białkomoczu. W badaniu Rachmani i wsp. nie odnotowano istotnego spadku wskaźnika albumina/kreatynina po 16 tygodniach terapii [19].

U szczurów z nadciśnieniem tętniczym lercanidipina wykazała działanie nefroprotecyjne prawdopodobnie przez mechanizm wazorelaksacji tętniczki aferentnej, jak i eferentnej [20].

Pozahipotensyjne cechy lercanidipiny

W badaniach wykazano działanie przeciwmiażdżycowe lercanidipiny niezależnie od efektu hipotensyjnego. Lercanidipina obniża estryfikację cholesterolu i sekrecję metaloproteinaz macierzy przez makrofagi, hamuje migrację i proliferację komórek mięśniówki gładkiej naczyń. Takie działanie może zapobiegać pęknięciu i niestabilności blaszek miażdżycowych [21, 22].

Udokumentowano również antyoksydacyjny wpływ lercanidipiny *in vitro*, badaniach na zwierzętach i badaniach klinicznych. Lek wpływa na wazodylatację i zmniejsza oksydację lipoprotein o małej gęstości [23]. W badaniu Taddei i wsp. po 3 miesiącach terapii za pomocą lercanidipiny obserwowano wzmożenie wazodylatacyjnego dzia-

łania bradykininy i tlenku azotu oraz redukcję osoczowego stężenia lipoperoksydaz i dialdehydu malonowego [24].

Bezpieczeństwo stosowania lercanidipiny

Częstym działaniem niepożądanym dihydropirydynowych antagonistów wapnia są obrzęki podudzi, które niejednokrotnie powodują konieczność przerwania terapii hipotensyjnej.

W randomizowanym badaniu z udziałem 828 pacjentów z nadciśnieniem w podeszłym wieku porównywano tolerancję oraz bezpieczeństwo lercanidipiny w dawce 10–20 mg/dobę, amlodipiny 5–10 mg/dobę oraz lacidipiny 2–4 mg/dobę. Obserwacja trwała ponad 12 miesięcy. U pacjentów otrzymujących amlodipinę istotnie częściej występowały obrzęki podudzi (19%, $p < 0,001$) w porównaniu z lercanidipiną (9%) i lacidipiną (4%). Częstość innych działań niepożądanych przedstawiono w tabeli II [25].

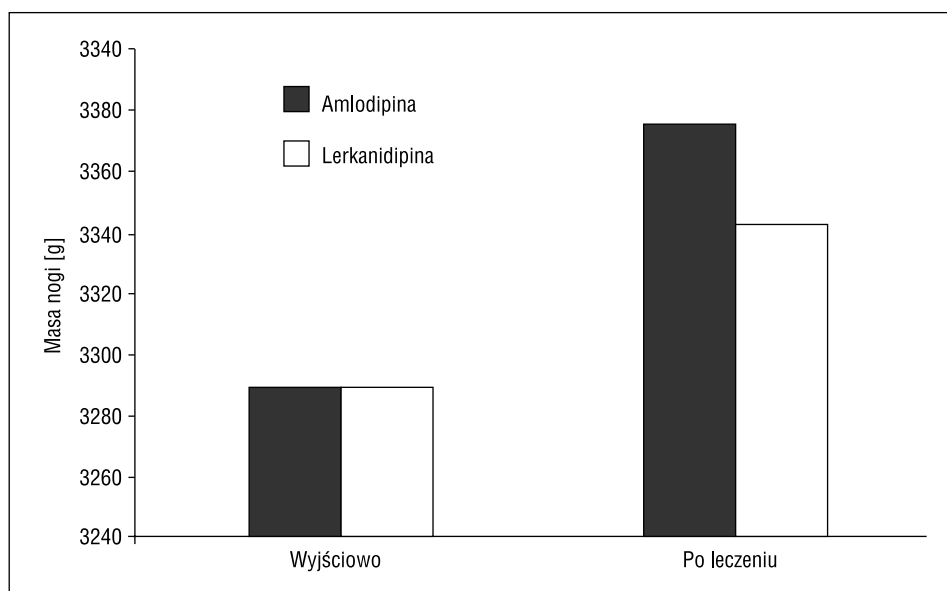
W przytoczonym już dużym badaniu ELYPSE działania niepożądane podczas stosowania lercanidipiny wystąpiły w 6,5%, z czego najczęstsze powikłanie stanowiły: ból głowy (2,9%), obrzęki kostek (1,2%) oraz zaczerwienienie twarzy (1,1%). Tylko u 81 pacjentów (tj. 0,9%) [9].

Metaanaliza 20 randomizowanych badań wykazała, że działania niepożądane u pacjentów ($n = 1317$) leczonych lercanidipiną w dawce 10–20 mg występowały u 11,8% pacjentów w porównaniu z grupą placebo, w której częstość działań niepożądanych wynosiła 7%. Większość działań niepożądanych pojawiła się w pierwszych 4 tygodniach terapii.

Tabela II. Częstość działań niepożądanych podczas terapii dihydropirydynowymi antagonistami wapnia u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w podeszłym wieku

Table II. Reported adverse events in elderly patients with hypertension while therapy with calcium channel blockers

Incident	Częstość działań niepożądanych (%)			Wartość p
	Lercanidipina 10–20 mg/d. (n = 420)	Amlodipina 5–10 mg/d. (n = 200)	Lacidipina 2–4 mg/d. (n = 208)	
Obrzęki	9,3	19	4,3	$< 0,0001$
Ból głowy	4,8	2,5	3,9	ns
Kołatania serca	2,6	1,5	4,3	ns
Zawroty głowy	1,9	3,5	1,9	ns
Zaczerwienienie twarzy	2,9	2,5	2,9	ns
Tachykardia	1,7	0,5	0,5	ns



Rycina 5. Amlodipina istotnie częściej powoduje obrzęk podudzi w porównaniu z lerkanidipiną po 2 tygodniach leczenia u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem ($p = 0,006$)

Figure 5. Amlodipine produces significantly more leg edema than lerkanidipine after 2 weeks therapy in patients with mild to moderate hypertension ($p = 0,006$)

Należały do nich: uderzenie gorąca (1,1% *v.* 0,4% w grupie placebo), obrzęki wokół kostek (0,9% *v.* 1,3%), uczucie kołatania serca (0,6% *v.* 0,4%), bóle głowy (2,3 *v.* 1,3%), zawroty głowy i uczucie osłabienia (0,4% w obu grupach). Co warto podkreślić, że częstość występowania działań niepożądanych w grupie starszych pacjentów była niższa niż w grupie młodszej [26].

W kolejnym badaniu Pedrinelli i wsp. wykazali, że po 2 tygodniach terapii pacjentów z nadciśnieniem łagodnym i umiarkowanym amlodipina powodowała istotnie więcej obrzęków kończyn dolnych niż lerkanidipina ($p = 0,006$) [27].

Wskazania do zastosowania lerkanidipiny w terapii hipotensyjnej

Lerkanidipina, nowy przedstawiciel grupy dihydropirydynowych antagonistów wapnia poszerza dostępną na rynku farmaceutycznym ofertę leków hipotensyjnych. Należy przypuszczać, że ze względu na długość i siłę działania hipotensyjnego oraz korzystniejszy profil tolerancji będzie stanowić istotną alternatywę dla popularnej w Polsce amlodipiny.

Lerkanidipina będzie stanowiła dobry wybór do rozpoczęcia leczenia nadciśnienia tętniczego, w monoterapii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niepowikłanym I stopnia lub jako składnik terapii skojarzonej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niepowikłanym II stopnia. Może stanowić także uzupełnienie terapii u pacjentów z nadciśnieniem

I stopnia, u których monoterapia lekiem blokującym układ RAA nie doprowadziła do kontroli ciśnienia tętniczego. Rozpoczęcie terapii od lerkanidipiny możliwe jest w każdym wieku, choć największe dowody korzyści w zakresie redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego i skuteczności hipotensyjnej stosowania dihydropirydynowych antagonistów wapnia dotyczą pacjentów w podeszłym wieku, u których są, obok diuretyków tiazydopodobnych, lekami I rzutu. Warto jednak brać pod uwagę lerkanidipinę również u młodszych pacjentów, szczególnie kobiet w wieku rozrodczym, które nie powinny stosować leków blokujących układu RAA, jako monoterapię lub w skojarzeniu z beta-adrenolitykiem. W tej grupie pacjentów dobra tolerancja lerkanidipiny (mniejsze ryzyko obrzęków obwodowych) jest szczególnie ważne.

W nadciśnieniu tętniczym powikłanym chorobą niedokrwienną serca, po przebytych incydencie wieńcowym lerkanidipina może być stosowana jako lek III rzutu łącznie z inhibitorem konwertazy angiotensyny i beta-adrenolitykiem, szczególnie w razie konieczności intensyfikacji leczenia hipotensyjnego lub przeciwdławicowego za pomocą trzech leków.

Kolejną grupą, u której lerkanidipina może być zastosowana w skojarzeniu z lekiem blokującym układ RAA są pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i zespołem metabolicznym lub z towarzyszącą cukrzycą.

Inne sytuacje kliniczne, w których lerkanidipina jako przedstawiciel dihydropirydynowych antagonistów wapnia jest szczególnie przydatna jako potencjalny lek I rzutu to pacjenci z izolowanym nadciś-

nieniem skurczowym, pacjenci z towarzyszącą chorobą płuc czy dną moczanową lub hiperurykemią.

Podsumowanie

Lerkanidipina jest lipofilnym dihydropirydynowym antagonistą wapnia o długim okresie półtrwania. Powolny początek działania leku pomaga uniknąć odruchowej tachykardii. Lerkanidipina podawana raz na dobę wykazuje wysoką skuteczność hipotensyjną w mono- i politerapii nadciśnienia zarówno u młodych pacjentów z nadciśnieniem, jak i w starszej grupie oraz u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą. Lek jest dobrze tolerowany, a obrzęki nóg, charakterystyczne dla tej grupy leków, występują w przypadku stosowania lerkanidipiny znacznie rzadziej. Wstępne badania kliniczne sugerują, że lerkanidipina może wykazywać korzystny wpływ na miażdżycę i przerost lewej komory serca.

Deklaracja konfliktu interesów dotyczącego niniejszego opracowania

Współautorzy stanowiska ekspertów zgłaszają konflikt interesów w postaci: uczestnictwa w sesjach satelitarnych lub panelach eksperckich, lub badaniach klinicznych sponsorowanych przez następujących producentów antagonistów wapnia: K.K.J. — brak konfliktu interesów; A.T. — Abbott, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Egis, Novartis, Polpharma, Servier; G.D. — Berlin Chemie, Pfizer; K.J.F. — Abbott, Adamed, Berlin Chemie, Novartis, Pfizer, Polpharma; J.G. — Berlin Chemie, Novartis, Polpharma; K.N. — Abbott, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Egis, Krka, Novartis, Servier; K.W. — Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Egis, Krka, Novartis, Polpharma, Servier.

Streszczenie

Antagoniści wapnia są powszechnie stosowaną grupą leków w terapii nadciśnienia tętniczego. Lerkanidipina jest dihydropirydyną o długim czasie działania i charakteryzuje się wysoką selektywnością naczyniową. Lek wykazuje skuteczność w redukcji ciśnienia tętniczego w ciągu 24 godzin. Lerkanidipina ma słabe działanie kardiodepresyjne (inotropizm ujemny) i wysoką lipofilność. Nie stwierdzono istotnych różnic w skuteczności hipotensyjnej między lerkanidipiną a nifedipiną GITS, losartanem, kaptopilem

i amlodipiną w badaniach trwających 4–16 tygodni. Lerkanidipina okazała się skutecznym i bezpiecznym lekiem u pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem, a zwłaszcza u pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym. Wydaje się, że stosowanie tego leku wiąże się z niekorzystnym wpływem na parametry gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą typu 2. Stosowanie lerkanidipiny jest związane z mniejszą częstością obrzęku podudzi w porównaniu z innymi antagonistami wapnia w równoważnych dawkach.

słowa kluczowe: lerkanidipina, leczenie nadciśnienia tętniczego, antagoniści wapnia

Naciśnienie Tętnicze 2012, tom 16, nr 4, strony 216–223.

Piśmiennictwo

- Berdeaux A. Dihydropyridines from the first to the fourth generation: better effects and safety. *Therapie* 2003; 58: 333–339.
- Watanabe H. Block of T-type calcium channel by dihydropyridine calcium antagonist. *Teikyo Medical Journal* 2003; 26: 425–433.
- Fogari R, Mugellini A, Corradi L. i wsp. Efficacy of lerkanidipine vs losartan on left ventricular hypertrophy in hypertensive type 2 diabetic patients. *J. Hypertens.* 2000; 18 (supl. 2): S65.
- Omboni S., Zanchetti A. Antihypertensive efficacy of \geq lerkanidipine at 2.5, 5 and 10 mg in mild to moderate essential hypertensives assessed by clinic and ambulatory blood pressure measurements. *J. Hypertens.* 1998; 16: 1831–1838.
- Grassi G., Seravalle G., Turri C. i wsp. Short- versus long-term effects of different dihydropyridines on sympathetic and baroreflex function in hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 558–562.
- Cavallini A., Terzi G. Effects of antihypertensive therapy with lerkanidipine and verapamil in cardiac electrical activity in patients with hypertension: a randomised, double-blind pilot study. *Curr. Ther. Res.* 2000; 61: 477–487.
- Bang L.M., Chapman T.M., Goa K.L. Lerkanidipine: a review of its efficacy in the management of hypertension. *Drugs* 2004; 63: 2449–2472.
- Borgi C. Lerkanidipina w leczeniu nadciśnienia tętniczego. *Vascular health and Risk Management* 2005;1 (3): 173–182.
- Barrios V., Navarro A., Esteras A. i wsp. Antihypertensive efficacy and tolerability of lerkanidipine in daily clinical practise. The ELYPSE study. *Blood Press.* 2002; 11: 95–100.
- Romito R., Pansini M.I., Perticone F., Antonelli G., Pizzalis M., Rizzon P. Comparative effect of lerkanidipine, felodipine, and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: the Lerkanidipine in Adults (LEAD) Study. *J. Clin. Hypertens.* 2003; 5: 249–253.
- Ciro A. Active dose findings for lerkanidipine in a double-blind, placebo-controlled design in patients with mild-to-moderate hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1997; 29 (supl. 2): S21–5.
- Fogari R, Mugellini A, Zoppi A. i wsp. Differential effects of lerkanidipine and nifedipine GITS on plasma norepinephrine in chronic treatment of hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 596–599.

13. Cherubini A., Fabris F., Ferrari E. i wsp. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine, and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: the ELderly and Lercanidipine (ELLE) study. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2003; 37: 203–212.
14. Millar-Craig M., Shaffu B., Greenough A., Mitchell L., McDonald C. Lercanidipine vs lacidipine in isolated systolic hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2003; 17: 799–806.
15. Evaluation of the effects of monotherapy with lercanidipine tablets vs placebo on glucose homeostasis in patients with type 2 diabetes mellitus and mild to moderate essential arterial hypertension. Napp Pharmaceuticals Ltd, data on file, 2003.
16. Cleophas T.J., van Ouwkerk B.M., van der M.J. i wsp. Diabetics with hypertension not controlled with ACE inhibitors: alternate therapies. *Angiology* 2001; 52: 469–475.
17. Sarafidis P., Lasaridis A., Hatzistavri L. i wsp. The effect of telmisartan and lercanidipine on blood pressure and insulin resistance in hypertensive patients. *Rev. Clin. Pharmacol. Pharmacokinet. Int.* 2004; 18: 60–66.
18. Robles N.R., Ocon J., Gomez C.F. i wsp. Lercanidipine in Patients with Chronic Renal Failure: The ZAFRA Study. 2005; 1: 73–80.
19. Rachmani R., Levi Z., Zadok B.S. i wsp. Losartan and lercanidipine attenuate low-density lipoprotein oxidation in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus: a randomized prospective crossover study. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002; 72: 302–307.
20. Sabbatini M., Vitaioli L., Baldoni E. i wsp. Nephroprotective effect of treatment with calcium channel blockers in spontaneously hypertensive rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; 294: 948–954.
21. Canavesi M., Baldini N., Leonardi A., Sironi G., Bellosta S., Bernini F. In vitro inhibitory effect of lercanidipine on cholesterol accumulation and matrix metalloproteinases secretion by macrophages. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2004; 44: 416–422.
22. Corsini A., Accomazzo M.R., Canavesi M. i wsp. The new calcium antagonist lercanidipine and its enantiomers effect major processes of atherogenesis in vitro: is calcium entry involved? *Blood Press.* 1998; 2: 18–22.
23. Bellosta S., Bernini F. Lipophilic calcium antagonists in antiatherosclerotic therapy. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2000; 2: 76–81.
24. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. i wsp. Calcium antagonist treatment by lercanidipine prevents hyperpolarisation in essential hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 950–955.
25. Leonetti G., Magnani B., Pessina A.C. i wsp. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 932–40.
26. Leonetti G. The safety profile of antihypertensive drugs as the key factor for the achievement of blood pressure control: current experience with lercanidipine. *High Blood Press.* 1999; 8: 92–101.
27. Pedrinelli R., Dell’Omo G., Nuti M. i wsp. Heterogeneous effect of calcium antagonists on leg oedema: a comparison of amlodipine versus lercanidipine in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1969–1973.

