

EFICACITATEA ANTIHIPERTENSIVĂ A BLOCANTELOR CANALELOR DE CALCIU (LERCANIDIPINĂ VS AMLODIPINĂ) LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC ȘI HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ UȘOARĂ ȘI MODERATĂ

Valeriu Revenco – prof. univ., dr. hab. șt. med., șef catedră,

Marcel Abraș – dr. șt. med., asistent,

Viorica Ochișor – conf. univ., dr. șt. med.,

Georgeta Mihalache – dr. șt. med., asistent,

Catedra de cardiologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. 079424200, dr.abrash@gmail.com

Rezumat

A fost evaluată eficacitatea antihipertensivă și toleranța blocanților canalelor de calciu din grupa dihidropiridinelor, lercanidipină și amlodipină la 66 pacienți diagnosticați cu sindrom metabolic și hipertensiune arterială ușoară sau moderată într-un studiu randomizat cu grupe paralele. După o perioadă de o săptămână de spălare (wash-out) a urmat o perioadă de 2 săptămâni de introducere (run-in) în care pacienții au primit placebo și o perioadă de 6 săptămâni de tratament cu lercanidipină 10 mg și amlodipină 5 mg. Aprecierea valorilor tensiunii arteriale a fost efectuată de 8 ori pe zi cu un interval de o oră (9⁰⁰-16⁰⁰) pe fondal de placebo, test acut, a 2-a și a 6-a săptămână de tratament. Deasemenea au fost apreciate reacțiile adverse apărute pe durata monitorizării. În concluzie amlodipina, precum și lercanidipina au redus eficient tensiunea arterială și nu au influențat statistic semnificativ frecvența contracțiilor cardiace. Atât administrarea de lercanidipină, cât și de amlodipină a dus la apariția unui număr nesemnificativ de reacții adverse și a unui număr redus de întreruperi ale tratamentului din cauza reacțiilor adverse.

Cuvinte-cheie: hipertensiune arterială, sindrom metabolic, amlodipină, lercanidipină, reacții adverse

Summary. Antihypertensive efficiency of calcium channels antagonists (lercanidipine and amlodipine) in hypertensive patients with metabolic syndrome

We evaluated the antihypertensive action and assessed the tolerability of lercanidipine with that of amlodipine, a long-acting dihydropyridine calcium antagonist, in 66 patients with metabolic syndrome and hypertension of the first and second degree, in a randomized, parallel trial. After a 1 week wash out period, 2-week placebo run-in period, the patients entered a 6-week treatment period with 10 mg of lercanidipine and 5 mg of amlodipine once a day. The appreciation blood pressure and heart rate was performed 8 times per day with intervals of one hour (9⁰⁰-16⁰⁰) in placebo period, on the 2 day, at 2 and 6 weeks. Also adverse reactions were assessed during the monitoring. In conclusion, the lipophilic dihydropyridine calcium antagonists, lercanidipine and amlodipine efficiently reduced blood pressure and did not have influence the heart rate. Both the administration of lercanidipine and amlodipine were associated with a lower risk of peripheral edema and a lower risk of treatment withdrawal due to adverse events.

Key words: hypertension, metabolic syndrome, amlodipine, lercanidipine, adverse events

Резюме. Антигипертензивная эффективность антагонистов каналов кальция (лерканидипина и амлодипина) у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом

Была изучена эффективность антигипертензивного эффекта и переносимость блокаторов каналов кальция из группы дигидропиридинов, лерканидипина и амлодипина у 66 пациентов с диагнозом метаболический синдром и артериальная гипертензия первой и второй степени в рандомизированном исследовании с параллельными группами. После периода wash-out, длительностью в одну неделю, следовал период длительностью в две недели run-in, в течение которого пациенты получали плацебо, затем период длительностью в шесть недель, в течение которого пациент получал лечение лерканидипином 10 мг и амлодипином 5 мг. Оценка цифр артериального давления производилась восемь раз в день с интервалом в один час (9.00-16.00) на фоне приема плацебо, при остром тесте, на второй и шестой неделях лечения. Одновременно были оценены побочные эффекты, которые появлялись на протяжении наблюдения. В заключение необходимо отметить, что амлодипин и лерканидипин значительно снизили цифры артериального давления, без статистически достоверного увеличения ЧСС. Прием препаратов амлодипин и лерканидипин привело к появлению незначительного числа побочных эффектов, также отмечалось незначительное число пациентов, прервавших лечение из-за появления побочных эффектов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, амлодипин, лерканидипин, побочные реакции

Actualitatea temei. Sindromul metabolic (SM) este caracterizat printr-o constelație de factori de risc (hipertensiunea arterială (HTA), dislipidemia aterogenă, insulinorezistența, hiperglicemia și obezitatea viscerală) și predispun pacienții la dezvoltarea accelerată a aterosclerozei și a BCV [1]. Una dintre cele mai frecvente componente ale SM este HTA [2]. În țările economic dezvoltate HTA afectează 25-35% din populația adultă și 60-70% din populația de peste 70 ani [3,4]. În Republica Moldova peste 30% din populație suferă de HTA [5]. Conform ultimului Ghid privind Managementul Hipertensiunii Arteriale al Societății Europene de Hipertensiune și Societății Europene de Cardiologie, blocanții canalelor de calciu (BCC) sunt remedii de elecție utilizate în HTA pentru categoriile de pacienți: vârstnici, rasă afro-americană, cu sindrom metabolic, diabet zaharat, sarcină, ateroscleroză asimptomatică, hipertrofie ventriculară stângă, angină pectorală, boală arterială periferică [6], eficacitatea lor antihipertensivă înaltă fiind adesea compromisă prin reacțiile adverse, care afectează negativ complianța pacientului la tratamentul indicat. Toleranța, alături de eficacitate și accesibilitate, este una dintre determinantele obligatorii ale complianței la tratament. Astfel, diminuarea incidenței de efecte adverse este însoțită de creșterea ratei de complian-

ță la tratament. Cercetările farmacologice recente au fost direcționate spre elaborarea noilor BCC cu profil de tolerabilitate ameliorat [7]. BCC din grupul dihidropiridinelor au un profil hemodinamic favorabil și sunt agenți antihipertensivi cu o toleranță bună [8].

Lercanidipina este un BCC dihidropiridinic vaso-selectiv de generația a III-a cu efect vasodilatativ sistemic datorat acțiunii inhibitorii la nivelul canalelor de calciu de tip-L ("long-lasting"), situate în membranele celulelor musculare netede vasculare cu contribuție efectivă la cuplarea excitație-contrație [9]. Posedă capacități înalt lipofile care determină o instalare lentă și treptată a efectului și o durată de acțiune mai îndelungată comparativ cu alte dihidropiridine [10]. În studii clinice lercanidipina a fost bine tolerată, a demonstrat o incidență totală de efecte adverse mai redusă (studiile TOLERANCE, ELLE) [11,12], care prezintă rezultatul efectului îndelungat de blocare vasoselectivă a intrării de calciu, fără activare simpatică a tahicardiei reflexe și fără efect inotrop negativ. Eficacitatea a fost evaluată în studii noncomparative (studiile ELYPSE, LAURA etc.) [13,14] și comparative cu alte BCC (COHORT, LEAD) și diferite medicamente antihipertensive [15,16,17]. Rezultatele arată că lercanidipina este cel puțin la fel de eficace ca alte medicamente antihipertensive. Lercanidipina,

statistic între ele la etapa dată, având ca bază parametrul TAS ($p < 0,001$).

Peste 6 săptămâni valorile TAS au continuat să scadă în ambele loturi. Astfel în lotul tratat cu amlodipină a fost observată reducerea TAS de la $146,84 \pm 1,35$ mmHg la $130,9 \pm 1,12$ mmHg, constatându-se o diferență de $-15,94 \pm 1,27$ mmHg ($p < 0,001$). În lotul tratat cu lercanidipină a fost constatată o reducere a TAS de la $143,61 \pm 1,69$ mmHg la $125,3 \pm 1,6$ mmHg cu o diferență de $-18,82 \pm 1,63$ mmHg ($p < 0,001$) (tabelul 1,2,3). De remarcat că la etapa dată loturile nu s-au diferențiat semnificativ statistic între ele conform parametrului TAS ($p > 0,05$).

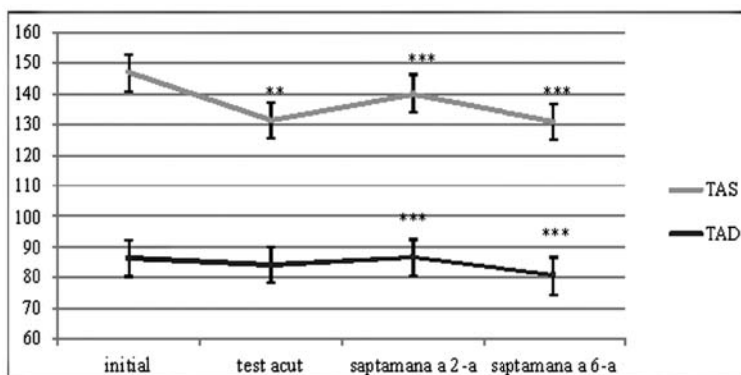
Monitorizarea valorilor medii ale TAD, ca urmare a administrării tratamentului cu amlodipină sau lercanidipină a demonstrat o reducere a TAD la toate etapele.

La etapa inițială ambele loturi nu se diferențiază statistic între ele conform parametrului TAD ($p > 0,05$). În lotul tratat cu amlodipină a fost demonstrată o reducere a TAD în test acut, de la $86,35 \pm 1,24$ mmHg la $84,24 \pm 1,72$ mmHg, diferența constatându-se de $-0,17 \pm 2,86$ ($p > 0,05$). În lotul tratat cu lercanidipină la etapa dată a fost obținută o reducere a TAS de la $86,91 \pm 1,95$ mmHg la $81,4 \pm 1,89$ mmHg, diferența

constatându-se de $-8,85 \pm 1,65$ mmHg ($p < 0,001$). La această etapă, în conformitate cu diferența stabilită în reducerea TAD loturile se diferențiază statistic semnificativ între ele ($p < 0,05$).

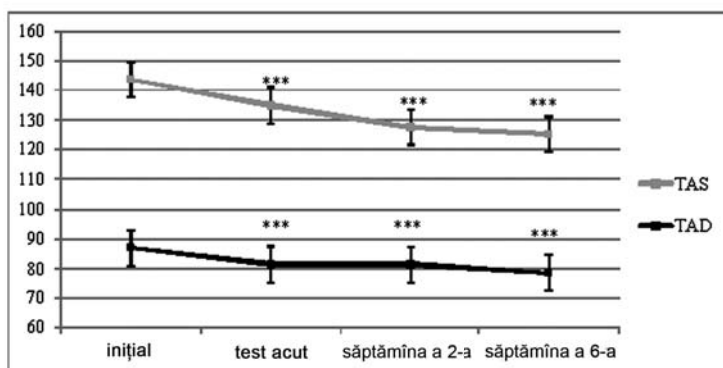
La a 2-a săptămână de tratament s-a observat o reducere a valorilor TAD comparativ cu cele inițiale de la $86,35 \pm 1,24$ mmHg la $86,74 \pm 0,8$ mmHg în lotul tratat cu amlodipină, diferența constatându-se de $-2,84 \pm 0,67$ mmHg ($p < 0,001$) și de la $86,91 \pm 1,95$ mmHg la $81,32 \pm 1,01$ mmHg în lotul tratat cu lercanidipină, diferența constatându-se de $-7,74 \pm 1,0$ mmHg ($p < 0,001$). De asemenea loturile s-au deosebit semnificativ statistic și la etapa dată, având ca bază parametrul TAD ($p < 0,001$).

Peste 6 săptămâni valorile TAD au continuat să scadă în ambele loturi. Astfel în lotul tratat cu amlodipină a fost observată reducerea TAD de la $86,35 \pm 1,24$ mmHg la $80,78 \pm 0,72$ mmHg, constatându-se o diferență de $-6,62 \pm 1,14$ mmHg ($p < 0,001$). În lotul tratat cu lercanidipină a fost constatată o reducere a TAS de la $86,91 \pm 1,95$ mmHg la $78,57 \pm 1,09$ mmHg cu o diferență de $-10,7 \pm 1,68$ mmHg ($p < 0,001$). De remarcat că la etapa dată loturile nu s-au diferențiat semnificativ statistic între ele conform parametrului TAD ($p > 0,05$).



** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ veridicitatea indicilor comparativ cu valorile inițiale

Fig. 2. Dinamica valorilor tensiunii arteriale sistolice și tensiunii arteriale diastolice în urma administrării tratamentului cu amlodipină



*** - $p < 0,001$ veridicitatea indicilor comparativ cu valorile inițiale

Fig. 3. Dinamica valorilor medii ale tensiunii arteriale sistolice și tensiunii arteriale diastolice în urma administrării tratamentului cu lercanidipină

Analizând dinamica valorilor FCC pe toată perioada de monitorizare, nu s-a observat o tendință de creștere a valorilor acestea. Inițial loturile nu se deosebeau semnificativ statistic între ele conform parametrului dat ($p > 0,05$).

Astfel în test acut, în lotul tratat cu amlodipină FCC a scăzut de la $71,27 \pm 1,32$ c/min. la $68,94 \pm 2,29$ c/min., constatându-se o diferență de $0,34 \pm 0,91$ c/min. ($p > 0,05$). În lotul tratat cu lercanidipină FCC a scăzut de la $73,39 \pm 1,83$ c/min. la $73,15 \pm 1,96$ c/min., diferența fiind de $-0,24 \pm 0,04$ c/min. ($p > 0,05$).

La a 2-a săptămână de tratament, în lotul tratat cu amlodipină FCC a crescut de la $71,27 \pm 1,32$ c/min. la $71,54 \pm 1,37$ c/min., constatându-se o diferență de $0,27 \pm 0,03$ c/min. ($p > 0,05$). În lotul tratat cu lercanidipină la etapa dată a tratamentului s-a constatat o creștere a valorilor FCC de la $73,39 \pm 1,83$ c/min. la $73,74 \pm 1,4$ c/min., diferența fiind de $0,35 \pm 0,07$ c/min. ($p > 0,05$).

La săptămâna a 6-a de tratament a avut loc o creștere a valorilor FCC în ambele loturi. Astfel în lotul tratat cu amlodipină valorile FCC au crescut de la $71,27 \pm 1,32$ c/min. la $71,7 \pm 1,03$ c/min., diferența a fost de $0,38 \pm 0,07$ c/min. ($p > 0,01$), iar în lotul tratat cu lercanidipină FCC a scăzut de la $73,39 \pm 1,83$ c/min. la $73,7 \pm 1,5$ c/min., diferența fiind de $0,32 \pm 0,06$ c/min. ($p > 0,05$). De remarcat că pe toată durata studiului loturile nu s-au deosebit semnificativ statistic între ele în baza parametrului FCC ($p > 0,05$).

Prezența reacțiilor adverse pe toată durata tratamentului cu lercanidipină a fost menționată la 3 pacienți (11,1%) comparativ cu 10 pacienți (29,4%) în lotul pacienților tratați cu amlodipină. Reacțiile adverse au apărut la pacienții ambelor loturi la 15-30 zile de tratament, excepție fiind una dintre reacțiile adverse, apărute în prima săptămână de tratament. Reacțiile adverse menționate au fost: edeme gambiene - 2 persoane (7,4%) în lotul pacienților tratați cu lercanidipină vs. 6 pacienți (17,6%) în lotul cu amlodipină ($p < 0,001$), cefalee - 1 pacient (3,7%) în lotul cu lercanidipină și 3 pacienți (8,8%) în lotul cu amlodipină ($p < 0,05$). Trebuie menționată apariția hiperemiei feței în prima săptămână de tratament la 1 pacient (2,9%) în lotul celor tratați cu amlodipină.

Au întrerupt administrarea tratamentului din cauza reacțiilor adverse 3 pacienți din lotul cu amlodipină (8,8%) și 1 pacient din lotul cu lercanidipină (3,7%). Totodată, au încălcat protocolul studiului, administrând alte medicamente decât cele permise, 3 pacienți (8,8%) din lotul cu amlodipină și 2 pacienți (7,4%) din lotul tratat cu lercanidipină. Nu s-au prezentat la una dintre vizite din motive personale 2 pacienți (5,8%) din lotul cu amlodipină și 2 pacienți (7,4%) din lotul cu lercanidipină. Loturile de studiu

nu s-au deosebit semnificativ statistic conform parametrilor dați ($p > 0,05$).

Discuții. În studiul nostru, este demonstrat că blocantele canalelor de calciu amlodipină și lercanidipină scad valorile TAS și TAD la pacienții cu SM și HTA ușoară și moderată.

Pentru ambele loturi de pacienți, la etapa efectuării testului acut, valorile medii ale TAS s-au diminuat cu $-6,92 \pm 1,46$ mmHg ($p < 0,01$) în lotul tratat cu amlodipină și cu $11,43 \pm 1,05$ mmHg ($p < 0,001$) în lotul tratat cu lercanidipină față de cele inițiale. Peste 2 săptămâni de tratament valorile medii ale TAS au diminuat față de cele inițiale cu $-8,61 \pm 0,82$ mmHg ($p < 0,001$) în lotul tratat cu amlodipină și cu $-16,81 \pm 1,78$ mmHg ($p < 0,001$) în lotul tratat cu lercanidipină. Peste 6 săptămâni de tratament valorile medii ale TAS au scăzut față de cele inițiale cu $-15,94 \pm 1,27$ mmHg ($p < 0,001$) în lotul tratat cu amlodipină și cu $-18,82 \pm 1,63$ mmHg ($p < 0,001$) în lotul tratat cu lercanidipină. Analizând rezultatele monitorizării valorilor TAD la diferite etape de tratament, s-a constatat că pentru loturile tratate cu amlodipină și lercanidipină, la etapa efectuării testului acut, valorile medii ale TAD au diminuat comparativ cu cele inițiale cu $-0,17 \pm 2,86$ mmHg ($p > 0,05$) și $-8,85 \pm 1,65$ mmHg ($p < 0,001$) respectiv. Peste 2 săptămâni de tratament valorile medii ale TAD au diminuat față de cele inițiale în lotul tratat cu amlodipină și lercanidipină cu $-2,84 \pm 0,67$ mmHg ($p < 0,001$) și $-7,74 \pm 1,0$ mmHg ($p < 0,001$) respectiv. Peste 6 săptămâni de tratament valorile medii ale TAD au scăzut față de cele inițiale în lotul tratat cu amlodipină și lercanidipină cu $-6,62 \pm 1,14$ mmHg ($p < 0,001$) și $10,7 \pm 1,68$ mmHg ($p < 0,001$) respectiv.

În studiul nostru, analizând rezultatele monitorizării FCC la diferite etape, s-a constatat că pentru pacienții lotului cu amlodipină și lercanidipină valoarea FCC la etapa testului acut s-a modificat cu $-0,34 \pm 0,91$ c/min. ($p > 0,05$) și $-0,24 \pm 0,04$ c/min. ($p > 0,05$), respectiv, față de inițial. Peste 2 săptămâni de tratament valoarea medie a FCC a crescut cu $0,27 \pm 0,03$ c/min. ($p < 0,05$) în lotul tratat cu amlodipină și cu $0,35 \pm 0,07$ c/min. ($p > 0,05$) în lotul tratat cu lercanidipină. La a 6-a săptămână de tratament valoarea medie a FCC s-a majorat față de cea inițială cu $0,38 \pm 0,07$ c/min. ($p > 0,05$) în lotul tratat cu amlodipină și cu $0,32 \pm 0,06$ c/min. ($p > 0,05$) în lotul tratat cu lercanidipină.

În contextul administrării tratamentului antihipertensiv cu blocantele canalelor de calciu (amlodipină 5 mg/24 ore și lercanidipină 10 mg/24 ore) sunt de remarcat unele studii clinice, efectuate pe parcursul anilor.

Astfel de dovezi au fost prezentate de studiul ELYPSE, unde s-a studiat eficacitatea antihipertensivă a lercanidipinei 10 mg/24 ore timp de 3 luni, au

fost înrolați 9059 pacienți cu vârsta de 63 ± 11 ani, cu HTA gradul I sau II și o gamă de factori suplimentari de risc, cum ar fi obezitatea, hipercolesterolemia, tabagismul și diabetul zaharat. Reduceri semnificative ale TAS și TAD, indiferent de ansamblul de factori de risc, au fost atinse la 1 lună ($13,5 \pm 11,5$ și $9,4 \pm 7,7$ mmHg $p < 0,001$), cu scăderi ușoare suplimentare la 2 luni ($5,2 \pm 3,9$ and $3,1 \pm 2,1$ mmHg), menținute la 3 luni. Deasemenea a avut loc o variație a FCC de la $75,8 \pm 8,4$ c/min în prima lună la $75,2 \pm 8,2$ c/min la a 3-a lună comparativ cu valorile inițiale ($77,3 \pm 9,3$ c/min) [13].

Studiul LAURA a fost urmărită eficacitatea și tolerabilitatea lercanidipinei în funcție de nivelul de risc cardiovascular într-un eșantion larg de populație hipertensivă. 3175 de pacienți cu HTA esențială ușoară și moderată, tratată sau netratată, cu diferite profiluri de risc cardiovascular global (mic, moderat, înalt, foarte înalt), în vârstă de 63 ± 10 ani, au administrat lercanidipină (10 mg/zi într-o singură priză, titrată până la 20 mg/zi) timp de 6 luni. Astfel valorile medii ale TAS și TAD au scăzut în lotul cu un risc scăzut cu $18,5 \pm 3,3$ și $13,8 \pm 2,3$ mmHg respectiv, în lotul cu un risc mediu cu $23 \pm 3,9$ și $15,2 \pm 2,7$ mmHg respectiv, în lotul cu risc crescut cu $24,4 \pm 4,0$ și $16,1 \pm 3,1$ mmHg și în lotul cu risc foarte mare cu $27,4 \pm 4,2$ și $17,4 \pm 3,2$ mmHg respectiv [14].

Studiul ELLE a urmărit efectul antihipertensiv la persoanele în vârstă. La finele studiului după 24 săptămâni, au fost obținute reduceri ale TAS cu $26,89 \pm 13,1$ mmHg, a TAD cu $18,39 \pm 7,6$ mmHg [12].

În studiul COHORT, au fost incluși 828 pacienți hipertensivi în vârstă de ≥ 60 ani, cu TA sistolică 160-210 mmHg și/sau TA diastolică 96-115 mmHg după o perioadă de 14 zile fără remediu antihipertensiv, a fost analizată eficacitatea antihipertensivă a lercanidipinei 10-20 mg/zi și amlodipinei 5-10 mg/zi. După 6 luni de tratament TAS și TAD în repaus a fost redusă semnificativ ($p < 0,01$) de lercanidipină (reducerea valorilor comparativ cu inițial: $29,6 \pm 0,7 / 14,3 \pm 0,4$ mmHg), amlodipină ($29,7 \pm 1,1 / 14,5 \pm 0,6$ mmHg) [16].

Într-un studiu randomizat, dublu-orb pe 277 pacienți cu HTA, DZ, și microalbuminurie, lercanidipină (10–20 mg / zi în 9-12 luni) a redus tensiunea arterială și rata excreției albuminei producând un rezultat similar ca ramipril 5-10 mg / zi. A fost redusă TAS și TAD în lotul cu lercanidipină cu $-14,8 \pm 17,8$ mmHg și $-11,9 \pm 8,5$ mmHg respectiv, și în lotul cu ramipril au fost micșorate valorile TAS și TAD cu $-16,2 \pm 16,1$ mmHg și $-12,7 \pm 7,8$ mmHg respectiv [19].

Eficacitatea antihipertensivă a lercanidipinei a fost analizată în studiul LEAD, unde au fost înrolați 250 pacienți cu HTA gr. I și II. Pacienții au administrat tratament cu lercanidipină 10 mg/24 ore pe durata

a 4 săptămâni ulterior cei care nu au răspuns la tratare doza a fost dublată La a 4-a săptămână de tratament valorile medii ale TAS au scăzut de la $154,7 \pm 11,4$ la $142,4 \pm 13,6$ și a TAD de la $98,7 \pm 3,4$ la $88,0 \pm 8,0$ [17].

Atât amlodipina, cât și lercanidipina au scăzut valorile TA comparativ cu valorile inițiale și nu au fost observate careva diferențe semnificative statistic între loturi într-un studiu de 8 săptămâni. Valorile medii schimbate ale TAS a fost $-22,4 \pm 1,6$ pentru lercanidipină versus $-24,6 \pm 1,7$ pentru amlodipină; media schimbărilor pentru TAD a fost $-10,7 \pm 1,1$ pentru lercanidipină versus $-13,3 \pm 1,2$ pentru amlodipină [19]. Pedrinelli et al. ne menționează în studiul lor despre o reducere a valorilor medii ale TAS și TAD de la 146 ± 16 mmHg / 93 ± 13 mmHg la 138 ± 9 mmHg / 86 ± 9 mmHg în lotul cu lercanidipină și de la 148 ± 17 mmHg / 95 ± 11 mmHg la 137 ± 13 mmHg / 84 ± 9 mmHg în lotul cu amlodipină datele deosebinduse comparativ cu inițial semnificativ statistic ($p < 0,001$) [21].

Într-un studiu simplu-orb în Spania pe 105 pacienți care au primit tab. amlodipină (5-10 mg pe zi) timp de 8 săptămâni urmată de monitorizarea ambulatorie a TA pe durata a 24 de ore după ultima doză. Reducerea globală în timpul zilei și nopții a TAS și TAD comparativ cu valoarea inițială a fost $16,1 \pm 14,3 / 7,4 \pm 10,0$ mmHg [22]. Un alt studiu pe perioada a 3 luni a demonstrat că amlodipina 5 mg coboară TAS cu 27 mmHg adică de la $152,8 \pm 13,8$ mmHg la $125,3$ mmHg și TAD cu aproximativ 19 mmHg de la $94,5 \pm 3,1$ la $75,5 \pm 6,7$ mmHg [23]. Într-un studiu clinic, amlodipina 5 mg administrată în monoterapie pe durata a 12 luni a coborât valorile TAS și TAD cu $-26,7 \pm 15,3$ mmHg și $-14,6 \pm 10,2$ mmHg respectiv (valorile inițiale fiind de $162,5 / 95,3$ mmHg). Totodată în acest articol este menționat că valorile FCC au scăzut cu $-2,0 \pm 7,1$ c/min (inițial fiind $77,3 \pm 9,3$ c/min) [24]. Zhao et al. ne prezintă în studiul lor micșorări ale valorilor TAS pe fondalul tratamentului cu amlodipină 5 mg de la $149,32 \pm 13,21$ mmHg la $134,33 \pm 11,65$ mmHg diferența fiind de $-14,98 \pm 14,62$ mmHg ($p < 0,001$) și a TAD de la $98,61 \pm 3,54$ mmHg la $88,81 \pm 8,45$ mmHg diferența fiind de $-9,79 \pm 8,00$ mmHg ($p < 0,001$). FCC a variat de la $74,26 \pm 8,26$ c/min la $73,18 \pm 7,05$ c/min ($p > 0,05$) [25]. În studiul CAMLOT valorile TA au scăzut de la $129 / 78$ mmHg cu $4,9 / 2,4$ mmHg pe fondalul tratamentului cu amlodipină pe durata la 1 lună [26].

Aici vreau să menționez că diferența reducerilor valorilor tensionale din studiul nostru cu cele obținute în alte studii sunt cauză a valorilor medii inițiale ale TA care în alte studii au fost mai mari. Dar și în studiul nostru cât și în alte studii similare au fost atinse aceleași ținte ale valorilor TA cu tratamentul dat.

În multe studii clinice a fost minuțios studiată și analizată siguranța clinică și particularitățile efectelor adverse ale amlodipinei și lercanidipinei care a demonstrat o tolerabilitate bună, atât în monoterapie, cât și în tratament combinat. În urma tratamentului cu Lercanidipina s-a înregistrat o frecvență joasă a reacțiilor adverse, majoritatea fiind ușoare și tranzitorii. În urma tratamentului cu amlodipina s-au înregistrat un procentaj mai mare de reacții adverse comparativ cu lercanidipina. Doar un număr mic de cazuri de reacții adverse au condus la sistarea tratamentului. Astfel, datele literaturii indică sistarea tratamentului ca rezultat al reacțiilor adverse la lercanidipină în proporție de la <1% (studiul ELYPSE) la 3,8% [13,16,27] și la amlodipină în proporție de la 6,1% (studiul TOLERANCE) [11] la 9,9% [28].

Astfel, în studiul nostru rata pacienților ce au suspendat tratamentul, ca urmare a reacțiilor adverse a fost de 8,8% pacienți în lotul cu amlodipină și de 3,7% în lotul cu lercanidipină ceea ce coincide cu datele actuale ale literaturii și confirmă siguranța și tolerabilitatea înaltă a preparatului.

Rezultatele cercetării actuale au arătat la pacienții cu SM și HTA, în urma administrării tratamentului cu lercanidipină sau amlodipină, următoarele reacții adverse: edeme gambiene – 2 pacienți (7,4%) în lotul tratat cu lercanidipină vs. 6 pacienți (17,6%) în lotul tratat cu amlodipină ($p < 0,001$), cefalee – 1 pacient (3,7%) în lotul tratat cu lercanidipină și 3 pacienți (8,8%) în lotul tratat cu amlodipină ($p < 0,05$). De menționat apariția hiperemiei feței la 1 pacient (2,9%) în lotul tratat cu amlodipină, în prima săptămână de tratament. În studii clinice lercanidipina și amlodipina au fost bine tolerate [14,25].

Studiile pe lercanidipină ne indică o incidență globală a evenimentelor adverse de la 6,5% la 11,8%, dintre care cele mai frecvente au fost edemul gleznelor de la 0,6% până la 9,3% (numai studiul TOLERANCE ne indică o incidență de 39,7% de edeme periferice), cefaleea de la 2,9% până la 5,6%, înroșirea feței (1,1% până la 2,0%) [7,14,16].

Studiile pe amlodipină ne indică o incidență globală a evenimentelor adverse de la 29,2% la 57%, dintre care cele mai frecvente au fost edeme periferice de la 6,4%-33,3% (numai în studiul TOLERANCE a fost menționată edeme periferice la 57.1% din pacienți), cefalee de la 2,5 la 8,4%, palpitații de la 1,5% la 6%, hiperemia feței de la 2,5% la 8% [20,16,28]. Aceste date confirmă o eficacitate și tolerabilitate bună în practica clinică de zi cu zi [13].

Rezultatele studiului nostru în contextul frecvenței reacțiilor adverse se prezintă similar cu datele actuale ale literaturii.

Concluzii:

1. Amlodipina, precum și lercanidipina au redus eficient tensiunea arterială și nu influențează statistic semnificativ frecvența contracțiilor cardiace.

2. Atât administrarea de lercanidipină 10 mg/24 ore, cât și de amlodipină 5 mg/24 ore timp de 6 săptămâni a dus la apariția unui număr nesemnificativ de reacții adverse și a unui număr redus de întreruperi ale tratamentului din cauza reacțiilor adverse.

Bibliografie

1. Rebecca Hutcheson and Petra Rocic. The Metabolic Syndrome, Oxidative Stress, Environment, and Cardiovascular Disease: The Great Exploration. *Experimental Diabetes Research* Volume 2012, Article ID 271028, 13 pages.

2. Redon J. et al. Mechanisms of hipertension in the cardiometabolic syndrome. În: *Journal of Hypertension*, 2009, nr. 27, p. 441-451.

3. Revenco V. și al. Aspecte clinico-hemodinamice și modificări ale spectrului glucidic la pacienții cu sindrom metabolic. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2008, vol. 2 (16), p. 120-126.

4. Bell D. Hypertension and Diabetes-A Toxic Combination. În: *Endocrine Practice*. 2008, vol. 14, nr 8, p. 1031-1039.

5. Popovici M., Ivanov V., Rudi V. și al. Prevalența hipertensiunii arteriale și a factorilor de risc care o determină în populația rurală a Republicii Moldova. *Curierul Medical* 2005 vol 4 p.5-10.

6. Mancia G. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2013: 1-72.

7. Claudio Borghi. Lercanidipine in hypertension. *Vascular Health and Risk Management* 2005:1(3) 173-182.

8. Sripal B., Sanobar P. and Messerli. F.H. Long-Acting Calcium Antagonists in Patients with Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *The American Journal of Medicine*. 2009; 122: 356-365.

9. Menno T. Pruijm et al. Patient adherence and the choice of antihypertensive drugs: focus on lercanidipine. *Vascular Health and Risk Management* 2008:4(6) 1159-1166.

10. Chia Y. C. et al. Efficacy and tolerability of lercanidipine in mild to moderate hypertension among Asians of different ethnic groups. *Singapore Med J* 2009; 50(5) : 500.

11. Barrios V. et al. Tolerability of High Doses of Lercanidipine versus High Doses of Other Dihydropyridines in Daily Clinical Practice: The TOLERANCE Study. *Cardiovascular Therapeutics* 26 (2008) 2-9.

12. Cherubini A., et al. 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.

13. Barrios V., et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. *The*

ELYPSE Study: Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad. *Blood Press.* 2002;11(2):95-100.

14. Barrios V., et al. Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: the LAURA study. *Int. J. Clin. Pract.* 2006;60:1364–1370.

15. Agrawal R., Marx A., Haller H. Efficacy and safety of lercanidipine versus hydrochlorothiazide as add-on to enalapril in diabetic populations with uncontrolled hypertension. *J. Hypertens.* 2006;24:185–192.

16. Leonetti G., Magnani B., Pessina A.C. for the COHORT Study Group: Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am. J. Hypertens.* 2002;15:932-940.

17. Romito R., et al. Comparative effect of lercanidipine, felodipine, and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: the Lercanidipine in Adults (LEAD) study. *J. Clin. Hypertens.* 2003;5:249-253.

18. Alberti K.G. et al. Harmonizing the metabolic syndrome - a Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *În: Circulation*, 2009, nr. 120, p. 1640-1645.

19. Dalla Vestra M., et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina). *Diabetes. Nutr. Metab.* 2004;17(5):259-266.

20. Per Lund-Johansen et al. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated

with lercanidipine or amlodipine. *Journal of Hypertension*, 2003,21:1003–1010.

21. Pedrinelli R., et al. 2003. Heterogeneous effect of calcium antagonists on leg oedema: a comparison of amlodipine versus lercanidipine in hypertensive patients. *J Hypertens*, 21:1969–73.

22. Ongtengco I. et al. Persistence of the antihypertensive efficacy of amlodipine and nifedipine GITS after two ‘missed doses’: a randomised, double-blind comparative trial in Asian patients. *Journal of Human Hypertension* (2002) 16, 805–813.

23. Rienzo M. et al. Combination of Amlodipine and Enalapril in Hypertensive Patients with Coronary Disease. *Arq Bras Cardiol* 2009;92(3): 173-179.

24. Zamorano J. et al. Amlodipine Reduces Predicted Risk of Coronary Heart Disease in High-Risk Patients with Hypertension in Spain (The CORONARIA Study). *Journal of International Medical Research* 2008 36: 1399.

25. Zhao et al. Azelnidipine and Amlodipine: A Comparison of Their Effects and Safety in a Randomized Double-Blinded Clinical Trial in Chinese Essential Hypertensive Patients. *Clinical and Experimental Hypertension*, 32(6): 372–376, (2010).

26. Nissen S.E. et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217–2225.

27. Makarounas-Kirchmann K. et al. Results of a Meta-Analysis Comparing the Tolerability of Lercanidipine and Other Dihydropyridine Calcium Channel Blockers. *Clinical Therapeutics*/Volume 31, Number 8, 2009: 1652-1663.

28. Goda A. et al. Tolerability of lercanidipine compared to amlodipine in mild to moderate hypertension treatment. *JHypertension*; 28 supplementA: e 470, 2010.