

Klinické aspekty léčby arteriální hypertenze: jaké je postavení lercanidipinu?

MUDr. Antonín Mandovec

Kardiologická a interní ambulance, Hořovice

Lercanidipin je lék ze skupiny blokátorů kalciových kanálů dihydropyridinového typu, schválených v České republice k léčbě arteriální hypertenze. Blokátory kalciových kanálů patří spolu s ACE-inhibitory, AT1-blokátory, diuretiky a betablokátory k základní skupině antihypertenziv používaných jako léky první volby v léčbě mírné až středně závažné esenciální arteriální hypertenze. Přes počáteční kontroverze si blokátory kalciových kanálů svou pozici v léčbě arteriální hypertenze neustále upevňují a v současné éře „léčby šité na míru“ a kombinované léčby arteriální hypertenze hrají významnou roli. Cílem této práce je ukázat na praktické aspekty použití lercanidipinu v léčbě arteriální hypertenze.

Klíčová slova: hypertenze, antihypertenziva, dihydropyridiny, lercanidipin, účinnost, tolerance.

Clinical aspects of treatment of essential hypertension with calcium channel blockers: what is the place of lercanidipine?

Lercanidipine is a drug from a class of dihydropyridin calcium channel blockers, approved in the Czech Republic in treatment of arterial hypertension. Calcium channel blockers together with ACE-inhibitors, AT1-blockers, diuretics and beta-blockers are drugs of a first choice in the treatment of arterial hypertension. Regardless the initial problems are calcium channel blockers very well established in the treatment of arterial hypertension, and at the present era of „drug-specific“ and combined therapy of arterial hypertension plays an important role. The aim of this article is show the practical aspects of lercanidipine use in the treatment of arterial hypertension.

Key words: hypertension, antihypertensive drugs, dihydropyridines, lercanidipine, efficacy, tolerability.

Interní Med. 2012; 14(5): 235–238

Úvod

Arteriální hypertenze (AH) je označením pro opakované nebo přetrvávající zvýšení krevního tlaku – podle definice na hodnoty 140/90 mm Hg a vyšší. Jde o významné onemocnění pro jeho vysoký výskyt a pro rizika zejména kardiovaskulárních, mozkových a ledvinových komplikací. Prognózu nemocných s AH určuje zejména hodnota krevního tlaku dosažená při léčbě, přítomnost orgánových poškození a přidružených chorob. Riziko kardiovaskulární a cerebrovaskulární mortality je úměrné výši krevního tlaku a lineárně stoupá od hodnoty TK 115/75 mm Hg. Framinghamská studie ukázala, že jedinci s tzv. vyšším normálním TK (130–139/85–89 mm Hg) mají relativní riziko vzniku kardiovaskulárních komplikací více než 2× vyšší než jedinci s tzv. optimálním TK (méně než 120/80 mm Hg) (1). U většiny nemocných s AH nestačí monoterapie jedním antihypertenzivem k dosažení cílového krevního tlaku a antihypertenziva je nutno kombinovat. U pacientů s vyššími stupni hypertenze a/nebo s vyšším rizikem kardiovaskulárních příhod je doporučováno léčbu zahájit kombinací léků, přičemž kombinovaná léčba nižšími dávkami jednotlivých léků je obvykle účinnější a lépe snášená než monoterapie maximálními dávkami jednotlivých léků (2).

Klinické aspekty léčby arteriální hypertenze

Na podkladě tzv. medicíny založené na důkazech máme k dispozici pět základních tříd antihypertenziv používaných jako léky první volby v léčbě arteriální hypertenze. V roce 2003 Staessen a spolupracovníci publikovali metaanalýzu studií léčby arteriální hypertenze, kde prokázali, že není rozdíl mezi základními lékovými skupinami v účinnosti a bezpečnosti léčby arteriální hypertenze, nejdůležitější je hodnota dosaženého cílového krevního tlaku při léčbě, čímž postavili tzv. novější antihypertenziva (ACE-inhibitory a blokátory kalciových kanálů) na úroveň tzv. starších antihypertenziv (diuretik a betablokátorů) (3). Pod tlakem poznatků z posledních let se však jeví, že betablokátory jsou méně účinné v prevenci cévních mozkových příhod než ostatní antihypertenziva první volby (4), blokátory kalciových kanálů jsou pravděpodobně o něco méně účinné v prevenci srdečního selhání, ACE-inhibitory a AT1-blokátory redukují incidenci diabetu a diabetické a nediabetické nefropatie, užívání betablokátorů a diuretik je naopak spojeno s vyšším rizikem vzniku diabetu. Thiazidová diuretika redukují riziko srdečního selhání, omezují výskyt nefrolitiázy a snižují riziko fraktury krčku femuru. Použití léků v kombinaci se tedy jeví užitečnější nejen z pohledu dosažení

cílového krevního tlaku a nižšího rizika výskytu nežádoucích účinků, ale má pravděpodobně i výhody z hlediska výskytu klinických příhod (5). Pozornost si zaslouží i nedávno publikovaná metaanalýza prof. Bertranda, který se zabýval vlivem antihypertenzní léčby na celkovou mortalitu u pacientů s AH a vysokým KV rizikem, který došel k závěru, že léčba AH založená na strategii použití perindoprilu, indapamidu a amlodipinu, event. v kombinaci, vede ke snížení celkové mortality (6).

Kombinační léčba arteriální hypertenze

Zvýšený krevní tlak je výsledkem komplexního působení faktorů genetických a faktorů zevního prostředí. Tato komplexnost působení jednotlivých faktorů na krevní tlak hraje významnou roli v odpovědi na antihypertenzní léčbu. Jedním z nejdůležitějších základních hemodynamických faktorů, které se podílejí na vzestupu krevního tlaku, je periferní vaskulární rezistence. Reakce na monoterapii AH je velmi variabilní, u některých jedinců existuje dokonce riziko mírného vzestupu TK. Důležitým faktorem ovlivňujícím reakci na antihypertenzní léčbu je aktivace kontraregulačních mechanismů, která může vést v konečném důsledku ke snížení účinnosti podaného antihypertenziva v mono-

terapii. Proto dostatečné kontroly TK je méně často dosaženo monoterapií a léky je častěji nutné kombinovat (7). Antihypertenziva s nejvyšším potenciálem kombinační léčby arteriální hypertenze jsou blokátory kalciových kanálů dihydropyridinového typu s dlouhodobým účinkem, které lze bezpečně kombinovat se všemi antihypertenzivy první volby.

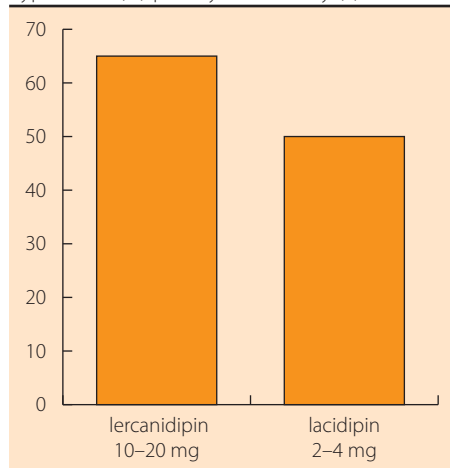
Lercanidipin

Jedním z novějších zástupců blokátorů kalciového kanálu tohoto typu je lercanidipin. Farmakologicky se jedná o lék s vysoce lipofilní molekulou a nelineární farmakokinetikou. V praxi to znamená, že přes relativně kratší plazmatický poločas (8–10 hodin) má díky své lipofilitě velmi dobrou schopnost pronikat do membrány buněk, silně a dlouhodobě se váže na kalciové kanály zejména L-typu ve stěně cév a účinek přetrvává 24 hodin. Základním hemodynamickým účinkem lercanidipinu je pokles periferní cévní rezistence. Pomalý nástup účinku pomáhá tlumit reflexní tachykardii spojenou s jinými BKK dihydropyridinového typu. Účinnost lercanidipinu v léčbě arteriální hypertenze byla potvrzena v monoterapii i kombinační léčbě, u mladších i starších pacientů nebo u specifických skupin pacientů. Některé práce ukazují na antiaterogenní potenciál lercanidipinu (8).

Lercanidipin u pacientů s izolovanou systolickou hypertenzí

Izolovaná systolická hypertenze (ISH) je definována jako vzestup systolického krevního tlaku nad 140 mm Hg při normálním diastolickém krevním tlaku (2). Systolický krevní tlak stoupá s věkem, proto tento typ hypertenze je problémem převážně starších pacientů. Účinek lercanidipinu u této skupiny pacientů byl porov-

Graf 1. Úspěšnost léčby izolované systolické hypertenze (%) po 8 týdnech léčby (9)



náván s účinkem lacidipinu v randomizované, dvojité slepé multicentrické studii s paralelními skupinami. Jako kritérium ISH byla v této práci použita hodnota systolického krevního tlaku nad 160 mm Hg při diastolickém krevním tlaku pod 90 mm Hg. Jako kritérium úspěšnosti léčby byla stanovena hodnota systolického krevního tlaku pod 140 mm Hg. Úspěšnost léčby po 8 týdnech ukazuje graf 1.

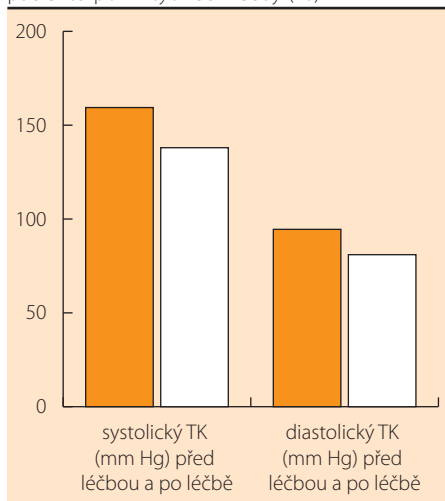
Lercanidipin u obézních pacientů

V multicentrické, prospektivní otevřené studii LERZAMIG bylo zkoumáno, zda léčba lercanidipinem je ovlivněna hodnotou BMI nebo procentuálním zastoupením tělesného tuku. Celkem hodnotila 2793 pacientů průměrného věku 59,8 let s BMI 30,9 kg/m², systolickým TK 159,4 mm Hg a diastolickým TK 94,5 mm Hg. Účinek lercanidipinu byl sledován po 4, 8 a 12 týdnech léčby. V případě nedostatečného efektu léčby dávkou 10 mg byla dávka zvýšena na 20 mg. Po 12 týdnech léčby byl průměrný systolický TK 138 mm Hg, diastolický TK 81 mm Hg. Antihypertenzní účinek lercanidipinu byl nezávislý na výchozí hodnotě BMI. Výsledek léčby ukazuje graf 2.

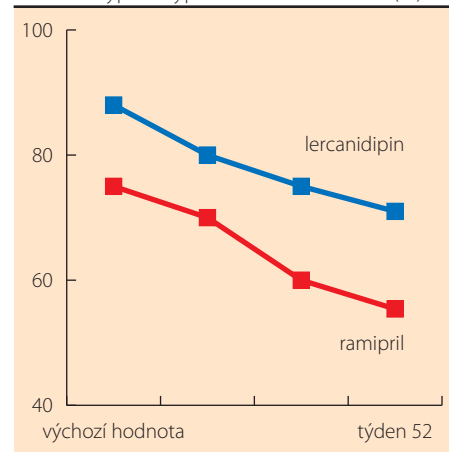
Lercanidipin u pacientů s diabetem 2. typu a mikroalbuminurií

Mikroalbuminurie a hypertenze jsou rizikovými faktory diabetické nefropatie u diabetiků 2. typu. Současná data ukazují, že ACE-inhibitory, AT1-blokátory a aliskiren zpomalují progresi diabetické nefropatie, zatímco nefroprotektivní účinek blokátorů kalciových kanálů je sporný. V multicentrické, randomizované, dvojité slepé studii DIAL s paralelními skupinami byl srovnáván účinek lercanidipinu 10–20 mg a ramiprilu 5–10 mg na redukci albumin excretion rate (AER)

Graf 2. Účinnost lercanidipinu u obézních pacientů po 12 týdnech léčby (10)



Graf 3. Změny AER (mikrogramy/min.) v průběhu léčby lercanidipinem a ramiprilem u diabetiků 2. typu s hypertenzí a albuminurií (11)

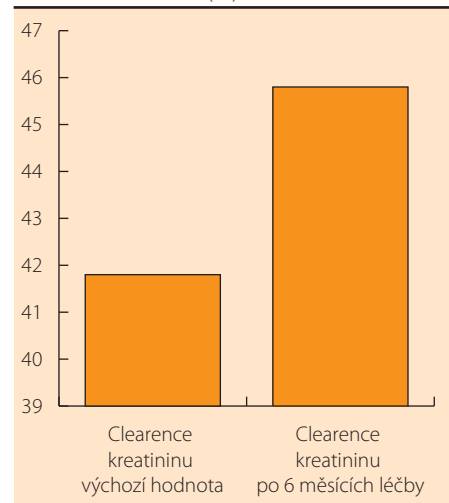


a krevní tlak u 277 pacientů ve věku 40–70 let s mírnou a středně těžkou arteriální hypertenzí, diabetem 2. typu a perzistující mikroalbuminurií (20–200 mikrogramů/min.). Doba sledování byla 9–12 měsíců. Primární cíl byla změna AER. Po 9–12 měsících léčby byla redukce AER 17,4±65 mikrogramů/min. ($p<0,05$) a -19,7±52,5 ($p<0,05$) ve skupině léčené lercanidipinem, resp. ramiprilem. Významný pokles krevního tlaku -14,8/-11,9 mm Hg (lercanidipin), -16,2/-12,7 mm Hg (ramipril) byl pozorován u obou léčených skupin, ($p<0,0001$ pro obě léčené skupiny). Pokles AER nebyl závislý na poklesu TK (graf 3).

Lercanidipin u pacientů s chronickým renálním selháním

Cílem studie ZAFRA bylo zkoumat bezpečnost podání lercanidipinu u pacientů s chronickým selháním ledvin. Dalším cílem studie bylo zkoumat nefroprotektivní efekt lercanidipinu po přidání k ACE-I nebo AT1 – blokátoru u pacientů s renální insuficiencí (clearance kreatininu < 70 ml/min.) a nedostatečnou kontrolou

Graf 4. Lercanidipin u pacientů s renální insuficiencí: studie ZAFRA (12)



krevního tlaku (TK > 130/85 mm Hg). Celkem bylo sledováno 203 pacientů po dobu 6 měsíců. V případě nedostatečné kontroly krevního tlaku bylo přidáno další antihypertenzivum, diuretika byla kontraindikována. Po šesti měsících léčby celkem 58,1 % dosáhlo cílové hodnoty TK 130/85 mm Hg. Výchozí průměrná hodnota clearance kreatininu byla 41,8 ml/min., po šesti měsících léčby 45,8 ml/min. ($p=0,019$, graf 4). Zajímavým dalším nálezem byl pokles hladiny cholesterolu v plazmě.

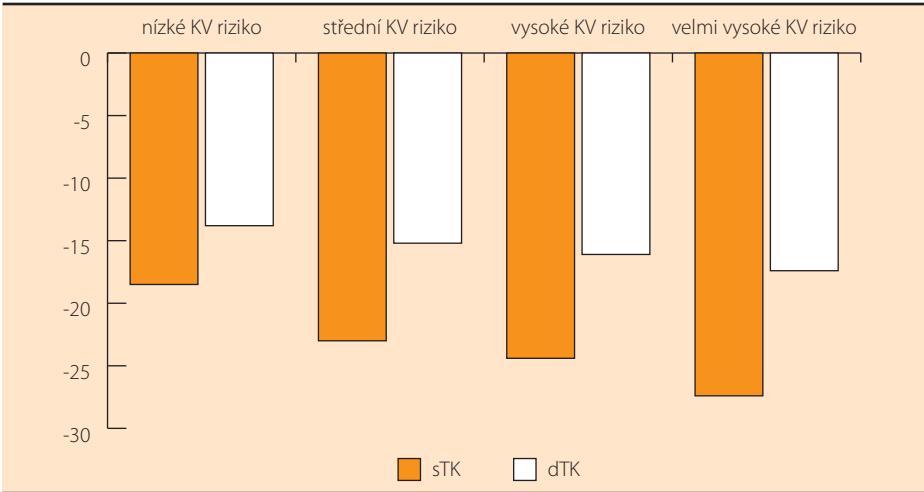
Krevní tlak a metabolický efekt kombinace lercanidipinu s různými antihypertenzivy

Cílem práce italských autorů bylo zjistit efekt lercanidipinu na krevní tlak, krevní tuky a hladinu glukózy v kombinaci s jinými antihypertenzivy v denní klinické praxi. Celkem bylo vyšetřeno 162 pacientů s nekomplikovanou hypertenzí, kteří nedostatečně reagovali na monoterapii lercanidipinem v dávce 10–20 mg denně. Do kombinační léčby byly přidány β -blokátory, diuretika, ACE-inhibitory a AT1-blokátory podle ESH-ESC guidelines. Kombinace se všemi uvedenými skupinami antihypertenziv vedla k významnému poklesu jak systolického, tak diastolického krevního tlaku (p vždy < 0,05). Z pohledu metabolismu lipidů přidání dalšího léku neovlivňovalo signifikantně plazmatické hladiny celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu (P vždy > 0,05). Naopak byl pozorován signifikantní pokles hladiny plazmatické glukózy nalačno a plazmatické hladiny triglyceridů, když byl lercanidipin kombinován s ACE-I či AT1-blokátory (13).

Účinnost lercanidipinu u pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory

Celkem 3175 pacientů průměrného věku 63 let, 51 % tvořily ženy, s léčenou nebo neléčenou mírnou až středně těžkou arteriální hypertenzí bylo zkoumáno v multicentrické, prospektivní, otevřené studii LAURA. Pacienti užívali lercanidipin (10 mg/den, titrace na 20 mg/den dle potřeby) po dobu 6 měsíců. V nízkém KV riziku bylo 237 pacientů, ve středním 1396, vysokém 722 a velmi vysokém 820. Výchozí hodnota TK byla $159,5 \pm 11,7/95,2 \pm 7,4$ mm Hg. Po 6 měsících léčby byla hodnota TK $136,0 \pm 9,7/79,7 \pm 6,8$ mm Hg. Pokles systolického i diastolického tlaku byl významný ve všech sledovaných skupinách ($p < 0,001$). Střední pokles sTK/dTK byl $-18,5/-13,8$ mm Hg ve skupině s nízkým rizikem, $-23/-15,2$ mm Hg ve skupině se

Graf 5. Pokles sTK/dTK (mm Hg) u různých rizikových skupin pacientů léčených lercanidipinem: studie LAURA (14)

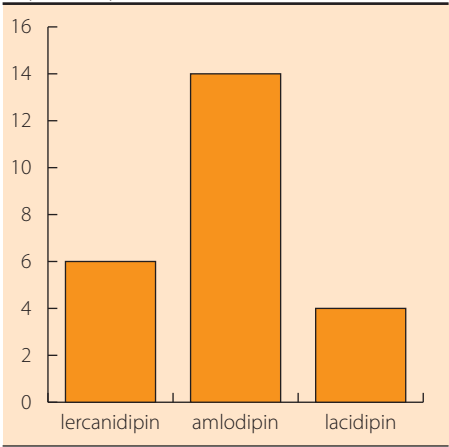


středním rizikem $-24,4/-16,1$ mm Hg ve skupině s vysokým rizikem, a $-27,4/-17,4$ mm Hg ve skupině s velmi vysokým rizikem (graf 5). Nejčastějšími nežádoucími účinky byly otoky DK (5,1 %), bolesti hlavy (3,3 %), návaly (2,5 %) a asthenie (1 %). Pouze 1,7 % pacientů přerušilo léčbu kvůli nežádoucím účinkům při léčbě lercanidipinem. Tolerance a bezpečnost léčby byla nezávislá na stupni kardiovaskulárního rizika.

Tolerance a bezpečnost léčby lercanidipinem

Vzhledem k existující korelaci mezi tolerancí a compliance, jakož i mezi compliance a účinností antihypertenzní léčby, je tolerance antihypertenzní léčby jedním z důležitých faktorů compliance a dosahování cílových hodnot krevního tlaku. Studie COHORT byla 2letá, multicentrická, randomizovaná studie s paralelními skupinami srovnávající výskyt otoků DK u celkem 828 pacientů starších 60 let s TK 160–210/96–115 mm Hg při léčbě lercanidipinem (10–20 mg), amlodipinem (5–10 mg) a lacidipinem (2–4 mg).

Graf 6. Otoky DK (%) při léčbě různými blokátory kalciových kanálů: studie COHORT (15)



Jestliže po 8 týdnech léčby nebylo dosaženo cílového TK pod 140/90 mm Hg, byla přidána další antihypertenziva k dosažení cílové hodnoty TK (enalapril 10–20 mg 1x denně, nebo atenolol 50–100 mg 1x denně a eventuálně hydrochlorothiazid 12,5–25,0 mg 1x denně). Výskyt otoků DK (%) po 12 týdnech léčby ukazuje graf 6.

Podobných výsledků prokazujících nižší výskyt otoků DK při léčbě lercanidipinem ve srovnání s jinými blokátory kalciového kanálu bylo dosaženo i v jiných studiích (16, 17, 18).

Analýza bezpečnosti léčby lercanidipinem v klinických studiích ukazuje, že léčba lercanidipinem je spojena s rizikem zejména bolestí hlavy (5,6 %), otoků DK (2,4 %), tachykardie (2,1 %), návalů (2,0 %), palpitací (1,7 %), rhinitidy (1,3 %) a hypokalemie (1,2 %). Nebyl zjištěn významný rozdíl ve výskytu nežádoucích účinků mezi dávkami 10 a 20 mg lercanidipinu denně. Průměrně 90 % nežádoucích účinků bylo málo nebo středně významných a většinou nevedlo k přerušení léčby lercanidipinem (19).

Zajímavá je rovněž kazuistika, ve které 49letý muž přežil otravu lercanidipinem v jednorázové dávce 560 mg (20).

Závěr

Podle současných doporučení léčby arteriální hypertenze patří blokátory kalciových kanálů k lékům první volby v léčbě arteriální hypertenze. Některé klinické studie z poslední doby prokázaly jejich účinnost nejen na snížení krevního tlaku, ale také na snížení kardiovaskulární i celkové mortality (eventuálně v kombinaci s jinými antihypertenzivy) u pacientů s rizikovým kardiovaskulárním profilem. V klinických studiích jako ALLHAT, VALUE nebo ASCOT terapie založená na užití blokátoru kalciových kanálů s dlouhodobým účinkem byla minimálně tak účinná, ne-li

účinnější ve snižování krevního tlaku, a dokonce účinnější v prevenci poškození cílových orgánů než strategie léčby založená na použití jiných antihypertenziv (21). Významnou limitací použití blokátorů kalciových kanálů v léčbě arteriální hypertenze je výskyt nežádoucích účinků, zejména otoků DK. Tento nežádoucí účinek léčby lze minimalizovat použitím blokátorů kalciového kanálu, jako je například lercanidipin, který má minimálně srovnatelný antihypertenzní účinek s jinými blokátory kalciových kanálů, a navíc ve studiích vykazuje nefroprotektivní účinky. V klinické praxi hypertonicí, u kterých se vyskytnou otoky DK po amlodipinu, většinou dobře tolerují léčbu např. lercanidipinem nebo barnidipinem. Lercanidipin v dávkách 10–20 mg denně je velmi dobře tolerován a je vysoce účinný u širokého spektra pacientů s hypertenzí bez rozdílu věku, pohlaví, BMI, diabetu či výskytu dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů a lze jej bezpečně kombinovat se všemi antihypertenzivy první volby v léčbě arteriální hypertenze. Zvláště vhodná se z hlediska klinického prospěchu léčby jev kombinace lercanidipinu s ACE-inhibitory nebo AT1-blokátory.

Literatura

1. Vasan R, Larson MG, Leip EP, et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1682–1686.
2. Widimský J, Cífkova R, Špínar J, et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. *Cor Vasa* 2008; 50(1): Kardio K3–K16.
3. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease. *J Hypertens*. 2003; 21(6): 1055–1076.
4. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545–1553.
5. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of Blood Pressure Lowering Drugs in the Prevention of Cardiovascular Disease: Meta-analysis of 147 Randomised Trials in the Context of Expectations from Prospective Epidemiological Studies. *BMJ*. 2009; 338 (b1665).
6. Mourad JJ, Bertrand M. Impact of antihypertensive treatment on mortality: A late-break analysis of recent clinical trials in hypertension. Abstract ESC 2010.
7. Sever PS, Messerli FH. Hypertension management 2011: optimal combination therapy. *Eur Heart J*. 2011; 32(20): 2499–2506.
8. Borghi C. Lercanidipine in hypertension. *Vascular Health and Risk Management*. 2005; (3): 173–182.
9. Millar-Craig M, Shaffu B, Greenough A, et al. Lercanidipine vs lacidipine in isolated systolic hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2003; (17): 799–806.
10. Barrios V, Escobar C, Calderón A, et al. The effectiveness and tolerability of lercanidipine is independent of body mass index or body fat percent. The LERZAMIG study. *Br J Cardiol* 2006; 13: 434–440.
11. Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A, et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study. *Diabetes Nutr Metab*. 2004; 17(5): 259–266.
12. Robles NR, Ocon J, Gomez CF, et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Ren Fail*. 2005; 27(1): 73–80.
13. Cicero AF, Gerocharni B, Rosticci M, et al. Blood Pressure and Metabolic Effect of a Combination of Lercanidipine with Different Antihypertensive Drugs in Clinical Practice. *Clin Exp Hypertens*. 2011 Oct 3. [Epub ahead of print].
14. Barrios V, Escobar C, Navarro A, 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(11): 1364–1370.
15. Leonetti G, Magnani B, Pessina AC, et al, on behalf of the COHORT Study Group: Tolerability of long-term treatment with lercanidipine vs. amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens* 2002; 15: 932–940.
16. Barrios V, Navarro A, Esteras A, 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.
17. Romito R, Pansini MI, Perticone F, 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. *The Journal of Clinical Hypertension*, 2003; 5(4): 249–253.
18. Lund-Johansen P, Strandén E, Helberg S, et al. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or amlodipine. *J Hypertens*. 2003 May; 21(5): 1003–1010.
19. Hollenberg NK. Observations on the safety of lercanidipine: adverse event data from placebo-controlled trials. *Am J Hypertens* 2002; 15: 58A–59A.
20. Hadjipavlou G, Hafeez A, Messer B, et al. Management of lercanidipine overdose with hyperinsulinaemic euglycaemia therapy: case report. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2011; 19: 8.
21. Burnier M, Pruijm M, Wuerzner G. Treatment of essential hypertension with calcium channel blockers: what is the place of lercanidipine? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009; 5(8): 981–987.

Článek přijat redakcí: 2. 4. 2012
Článek přijat k publikaci: 4. 4. 2012

MUDr. Antonín Mandovec
Kardiologická a interní ambulance
9. května 185, 268 01 Hořovice
a.mandovec@seznam.cz
