



# Лерканидипин – трето поколение дихидропиридинов калциев антагонист за лечение на артериалната хипертония

Д-р Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

*Лерканидипин е липофилен дихидропиридинов калциев антагонист с дълъг рецепторен полуживот. Той има бавно начало на действие, което предотвратява развитието на рефлексна тахикардия, характерна за бързите и някои ретардирани дихидропиридинови. Лерканидипин понижава и поддържа артериалното налягане при еднократна дневна доза. Той е ефективен както в монотерапия, така и в комбинация с други антихипертензивни медикаменти, при млади и при възрастни пациенти, а така също и при наличие на други рискови фактори. Лерканидипин е добре поносим, като страничните му ефекти, характерни за дихидропиридиновите, се изясняват рано в хода на терапията. Честотата на периферния оток и отказът от лечение е по-ниска при лерканидипин в сравнение с амлодипин и нифедипин. Предклинични и предварителни данни показват благоприятните ефекти на лерканидипин върху атеросклерозата и левокамерната хипертрофия. Ефективността и поносимостта на лерканидипин го правят медикамент на избор в терапията на хипертонията при широк кръг пациенти.*

Хипертонията е основната причина за заболяемост в глобален мащаб, свързана със застаряването на популацията. Хипертонията се смята за причина за 7.1 милиона случаи на преждевременна смърт през 2002 г. и тежестта на този проблем нараства в цял свят (СЗО 2003). Хипертонията е добре проучен рисков фактор за сърдечно-съдова болест и често се комбинира с други рискови фактори, като тютюнопушене, затлъстяване, липса на физическа активност и дислипидемия, често съпътства и захарния диабет.

Антихипертензивните медикаменти профилактират сърдечно-съдовите заболявания и техните усложнения, включително сърдечно-съдовата смърт. Рискът от инсулт и миокарден инфаркт се понижават съответно с 40% и 15% при лица с дългосрочно понижаване на диастолното артериално налягане с 5–6 mmHg.<sup>1</sup> Терапията на хипертонията има за цел да понижи дългосрочния сърдечно-съдов риск и включва промяна на начина на живот, антихипертензивна медикаментозна терапия и терапия на съпътстващите болестни състояния.

Основните класове антихипертензивни медикаменти – тиазидни диуретици, калциеви антагонисти, бета-блокери, АСЕ-инхибитори и ангиотензин-рецепторни блокери, понижават ефективно артериалното налягане, като изборът на медикамент се определя от рисковия профил на пациента, съпътстващите забо-

лявания, поносимост към медикамента, цена на терапията и необходимост от комбинирана терапия за постигане на прицелните стойности на артериалното налягане.<sup>2</sup>

## Калциеви антагонисти

Калциевите антагонисти са хетерогенна група антихипертензивни медикаменти, които се делят на фенилалкиламини (верапамил), бензотиазепини (дилтиазем) и дихидропиридинови. Серия от проучвания, сравняващи калциеви антагонисти с други антихипертензивни медикаменти, показва, че калциевите антагонисти редуцират сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност в степен, сходна с тази на диуретиците, бета-блокери и АСЕ-инхибиторите и понижават честотата на инсулта при възрастни пациенти с изолирана систолна хипертония.<sup>3, 4, 5, 6</sup>

Дихидропиридиновите действат основно като вазодилататори. Дихидропиридиновите от първо поколение (нифедипин, фелодипин) (табл. 1) имат краткотрайно действие и провокират възникването на рефлексна тахикардия. Разработени са модифицирани формули с удължена продължителност на действие и ограничени странични ефекти; амлодипин е първият дихидропиридин от трето поколение с дълъг плазмен полуживот. Напоследък се разработват и медикаменти с удължен рецепторен полуживот (фиг. 1).



Фиг. 1. Развитие на дихидропиридиновите калциеви антагонисти по отношение на клиничната им ефективност и поносимост

Първо поколение	Второ поколение с модифицирано освобождаване на активната субстанция	Трето поколение	
		С дълъг плазмен полуживот	С дълъг рецепторен полуживот
Verapamil Diltiazem Nifedipine Felodipine Isradipine Nicardipine Nitrendipine	Verapamil SR Diltiazem CD Nifedipine XL Felodipine ER Isradipine CR	Amlodipine	Lercanidipine Lacidipine Manidipine

Табл. 1. Класификация на калциевите антагонисти според принадлежност към поколение<sup>7</sup>

хипертензивния си ефект чрез периферна и коронарна вазодилатация.<sup>14</sup> Лекарнидипин има по-висока съдова селективност и по-слабо изразени негативни инотропни ефекти *in vitro* в сравнение с други дихидропиридинови калциеви антагонисти – лацидипин, амлодипин, фелодипин и нитрендипин.<sup>11, 15</sup> Той не предизвиква сигнификантна рефлекторна тахикардия или други белези на симпатикова активация в терапевтични дози.<sup>16, 17, 18, 19, 20</sup> Лерканидипин в доза 10 mg дневно има антихипертензивен ефект без неблагоприятни ефекти върху хемодинамиката и симпатиковата нервна система.<sup>16, 21, 22</sup> Освен общата му антихипертензивна активност, лерканидипин има нефропротективен ефект при спонтанно хипертензивни пълхове и разширява както аферентните, така и еферентните артериоли.<sup>23, 24</sup> Лерканидипин има благоприятни ефекти при пациенти с хипертония и атеросклеротична болест, тъй като натрупването му в клетъчната мембрана е по-високо при наличие на високи нива на холестерола.<sup>9</sup> Той има добре установени (*in vitro*, в животински и клинични проучвания) антиоксидантни ефекти и редуцира окислението на липопротеините с ниска плътност.<sup>25, 26, 27, 28</sup> Описана е регресия на левокамерната хипертрофия при терапия с лерканидипин на пациенти с хипертония с или без диабет.<sup>29, 30</sup> Лерканидипин показва удължен вазодилататорен ефект на микроциркулаторно ниво при 19 пациенти с хипертония, който може да оказва протекция на крайните органи.<sup>31</sup>

## Фармакология

### Фармакокинетика

Лерканидипин има сравнително къс плазмен полуживот от 8-10 часа,<sup>8</sup> но продължителността на терапевтичната му активност е над 24 часа. Той оказва продължителен ефект на рецепторно и мембранно ниво,<sup>9</sup> което позволява еднократното му дневно дозиране. Този феномен може да се обясни и с факта, че лерканидипин се концентрира в гладкомускулните клетъчни мембрани.<sup>10</sup> След перорален прием максималната абсорбция на лерканидипин е след 2 час, свързва се в голяма степен със серумните протеини и бързо се натрупва в мембраните на артериалните клетки. Метаболизира се от цитохром P450 (CYP) 3A4 и метаболитите му се елиминират чрез урината и фекалиите.<sup>8</sup> Съществува възможност за взаимодействие между лерканидипин и други медикаменти, които индуцират или инхибират P450 (CYP) 3A4.<sup>8</sup>

### Фармакодинамика

Преглинични проучвания показаха, че лерканидипин е високо селективен по отношение на съдовите тъкани и причинява гладкомускулна релаксация чрез компетитивно свързване с калциевите L-каналчета.<sup>11, 12</sup> Молекулата на лерканидипин е силно липофилна и се натрупва в клетъчните мембрани, което обяснява бавното му начало на действие и продължителния му релаксиращ ефект върху гладката мускулатура.<sup>9, 11, 13</sup> Лекарнидипин оказва анти-

## Клинични проучвания

### Ефективност при лека до умерена хипертония

Ефективността на лерканидипин е потвърдена в няколко неконтролирани проучвания (10–20 mg дневно) при повече от 20 000 пациенти с лека до умерена хипертония.<sup>32, 33, 34, 35, 36</sup> 3–6 месеца след началото на терапията с лерканидипин е наблюдавана редукция на систолното и диастолното артериално налягане съответно с 19–26 mmHg и 13–15 mmHg.

Няколко проучвания сравняват лерканидипин с други антихипертензивни медикаменти. В двойно-слепи, кръстосани проучвания лерканидипин 10–20 mg дневно е толкова ефективен, колкото и амлодипин 10 mg дневно,<sup>37, 38</sup> фелодипин 10–20 mg дневно,<sup>39</sup> нифедипин с бавно освобождаване 40–80 mg дневно<sup>40</sup> и гастроинтестиналните терапевтични формули 30–60 mg дневно.<sup>19, 39, 41</sup> Лерканидипин 10–20 mg дневно показва еквивалентна ефективност с атенолол 50–100 mg дневно,<sup>42</sup> каптоприл 50–100 mg дневно,<sup>43</sup> хидрохлоротиазид 12.5–25 mg дневно,<sup>44</sup> лосартан 50–100 mg дневно,<sup>45</sup> телмисартан 80 mg дневно<sup>46</sup> и кандесартан.<sup>47</sup> В заключение, лерканидипин понижава систолното и диастолното артериално налягане или нормализира налягането в продължение на 4-седмична терапия.

Проучвания с 24-часово амбулаторно мониториране на артериалното налягане показват, че с лерканидипин се осъществява постоянен антихипертензивен ефект



през целия 24-часов период.<sup>72</sup> Неговото отношение through-to-peak (T/P ratio)=0.83 и е почти най-високото сред калциевите антагонисти, използвани най-широко за лечение на АХ.<sup>72</sup> Антихипертензивният ефект на 20 mg лерканидипин не се различава от този на 10 mg амлодипин. Поносимостта към лерканидипин е сравнена с тази към амлодипин и лерканидипин. Страничните ефекти са били по-малко в групата с лерканидипин в сравнение с групата с амлодипин. Тези данни са в полза на извода, че липофилните дихидропиридинови калциеви антагонисти имат по-добра поносимост, независимо от това, дали се прилагат като монотерапия или в комбинация с други антихипертензивни средства.<sup>7</sup>

Проучването ELYPSE, включващо 9059 пациенти с АХ I и II степен, доказва, че лерканидипин е ефикасен антихипертензивен медикамент с добра поносимост в ежедневната клинична практика, като резултатите са сходни с тези от предшестващи рандомизирани проучвания.<sup>32</sup> 60% от всички проследени пациенти са били на възраст над 60 години, което показва, че и при тази възрастова група препаратът е с добра поносимост. Съгласно съвременните Ръководства за лечение на артериалната хипертония, калциевите антагонисти са препоръчаните медикаменти при пациентите в напреднала възраст и при тези с изолирана систолна хипертония.

### **Лерканидипин и левокамерна хипертрофия**

Значимо междинно стъпало в хода на заболяването от неусложнена хипертония до изявена сърдечна недостатъчност е развитието на левокамерна (ЛК) хипертрофия. Резултатите от мета-анализа на 89 двойно-слепи клинични проучвания показваха, че при монотерапия с най-значим ефект по отношение на регресията на ЛК хипертрофия са АСЕ-инхибиторите, плтно следвани от ангиотензин-рецепторните блокери, след това калциевите антагонисти и диуретиците, и на последно място бета-блокери. В проучванията при хипертоници със захарен диабет обаче резултатите са по-различни. При сравнително проучване на нитрендипин с еналаприл при еднакъв антихипертензивен ефект лечението с нитрендипин е довело до по-значима регресия на ЛК хипертрофия. Преимуществото на калциевите антагонисти пред ангиотензин-рецепторните блокери по отношение на регресията на ЛК хипертрофия при диабетици е показано в проучване с лерканидипин и лосартан. Едногодишното лечение с лерканидипин е довело до по-значително намаляване на ЛК мускулна маса в сравнение с лосартан.<sup>29</sup> Тези данни предполагат участието на хемодинамично независими фактори при намаляването на ЛК мускулна маса или наличието на специфичен ефект на калциевите антагонисти върху диабетното сърце.<sup>48</sup>

### **Ефективност при различни популации**

#### **Възрастни пациенти**

Лерканидипин е ефективен при възрастни пациенти с лека до умерена хипертония. В двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с 144 възрастни пациенти с

хипертония на възраст 60–85 години лерканидипин 10 mg за 4-седмичен период редуцира систолното и диастолното артериално налягане в по-голяма степен в сравнение с плацебо (съответно 15 vs 7 mmHg и 10 vs 6 mmHg,  $p < 0.01$  за диастолното налягане) и повишава отговора към терапията (59% vs 38%,  $p < 0.05$ ).<sup>49</sup>

В отворено проучване с 756 пациенти лерканидипин 10–20 mg дневно за 8-седмичен период редуцира артериалното налягане в сходна степен за пациентите под и над 65-годишна възраст.<sup>50</sup> Съобщения от 3 отворени проучвания при пациенти над 60-годишна възраст показват, че лерканидипин понижава сигнификантно систолното, диастолното и пулсовото налягане.<sup>51, 52, 53</sup> Две големи контролирани проучвания показваха, че лерканидипин 5–10 mg или 10–20 mg дневно е ефективен колкото и лацидипин 2–4 mg дневно, амлодипин 5–10 mg дневно и нифедипин 30–60 mg дневно по отношение на редукцията на артериалното налягане при възрастни пациенти с хипертония.<sup>54, 55</sup>

При възрастни пациенти с изолирана систолна хипертония лерканидипин е по-ефективен от плацебо в редукцията на систолното артериално налягане и по-голям брой пациенти на терапия с лерканидипин постигат отговор към терапията или нормализиране на артериалното налягане след 4–8 седмици ( $p < 0.001$ ).<sup>17</sup> Друго проучване с 290 пациенти с изолирана систолна хипертония показва, че терапията с лерканидипин 10 mg дневно и лацидипин 2 mg дневно имат еквивалентна ефективност по отношение на редукцията на систолното артериално налягане (24 vs 22 mmHg след 16 седмици).<sup>22</sup>

### **Лерканидипин и захарен диабет**

Захарният диабет е един от основните сърдечно-съдови рискови фактори и често е налице при пациенти с артериална хипертония. Наличието на две преградоплагащи клинични състояния увеличава сърдечно-съдовия риск и потенцира развитието на диабетна нефропатия и ретинопатия. Поради това от съществено значение при избора на антихипертензивния медикамент е той да не влошава възглехидратната и мастната обмяна. В проучването на Viviani<sup>56</sup> са включени пациенти с артериална хипертония и захарен диабет тип II. При лечението с лерканидипин се осъществява ефективен контрол на артериалното налягане без негативни ефекти върху възглехидратната хомеостаза.

### **Съпътстващи заболявания**

Няколко големи неконтролирани проучвания показваха, че лерканидипин е ефективен при пациенти с хипертония и съпътстващи заболявания и рискови фактори. Проучването ELYPSE включва 9095 пациенти с лека до умерена хипертония и допълнителни рискови фактори (затлъстяване, хиперхолестеролемия, тютюнопушене, диабет).<sup>32</sup> Авторите установяват, че 3 месеца след началото на терапията лерканидипин ефективно редуцира артериалното налягане при широк кръг пациенти. Подобни са и резултатите от 6-седмично обсервационно проучване с 32 345 пациенти с лека до умерена хипертония и съпътстващи заболя-





вания, като дислипидемии, захарен диабет, коронарна болест на сърцето и сърдечна недостатъчност.<sup>57</sup> Отворено проучване с 3175 пациенти с хипертония и различно ниво на сърдечно-съдов риск показва, че лерканидипин е ефективен при всички нива на риск и особено при пациентите с най-висок риск.<sup>58</sup> Друго проучване при 2793 пациенти с хипертония и наднормено тегло показва, че ефективността на лерканидипин не е понижена от наличието на този рисков фактор.<sup>59</sup>

Моноterapiaта с лерканидипин 10 или 20 мг дневно също е ефективна и няма неблагоприятен ефект върху глюкозната хомеостаза в рандомизирано двойно-сляпо проучване с 40 пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2.<sup>56</sup> В друго проучване с 34 пациенти с подобни характеристики лерканидипин 10 мг замества бета-блокери при пациенти с неконтролирана хипертония при комбинирана терапия с бета-блокери и АСЕ-инхибитори и сигнификантно редуцира средното артериално налягане и нивото на гликирания хемоглобин, което авторите отгатват на понижената съдова резистентност.<sup>60</sup> Лерканидипин 10 мг води до сходна по степен редукация на инсулиновата резистентност, както и телмисартан 80 мг дневно в проучване с 20 пациенти с лека до умерена хипертония.<sup>46</sup>

Лерканидипин 10 мг дневно не оказва неблагоприятен ефект върху протеинурията при 42 пациенти с хипертония, диабет и хронична бъбречна недостатъчност, добавен към неефективна комбинирана терапия с АСЕ-инхибитор или АРБ.<sup>61</sup> Лерканидипин в доза 10–20 мг за 9–12 месеца понижава артериалното налягане и степента на албуминова екскреция в рандомизирано двойно-сляпо проучване с 227 пациенти с хипертония, диабет и микроалбуминурия; ефективността на лерканидипин е сходна с ефективността на рамиприл 5–10 мг дневно.<sup>62</sup> Лерканидипин 10 мг дневно за 6 месеца води до сигнификантна редукация на артериалното налягане, холестерола и триглицеридите при 203 пациенти с хипертония и хронична бъбречна недостатъчност, лекувани преди това с АСЕ-инхибитор или ангиотензин-рецепторен блокери. Лерканидипин повишава креатининовия клирънс и понижава протеинурията и подобрява бъбречната функция.<sup>63</sup>

### Комбинирана терапия

Две проучвания на ежедневната практика с лерканидипин включват голям процент пациенти (66% и 69%) с лош отговор или странични ефекти към предходна антихипертензивна медикация.<sup>32, 33</sup> В едно от проучванията лерканидипин в моноterapiaта води до сигнификантно понижение на артериалното налягане след 3-месечна терапия ( $p < 0.001$  спрямо изхода), като 64% от пациентите постигат целевата стойност за диастолното артериално налягане  $< 90$  mmHg.<sup>32</sup> В другото проучване лерканидипин показва сходна ефективност в моноterapiaта и в комбинация с друг антихипертензивен медикамент.<sup>33</sup>

Няколко отворени проучвания демонстрираха ефективността на лерканидипин. В проучване с 756 пациенти с хипертония лерканидипин 10 мг дневно редуци-

ра артериалното налягане за 8-седмичен период както в моноterapiaта, така и в комбинация.<sup>50</sup> Лерканидипин 10 мг дневно е ефективен и в комбинация с АСЕ-инхибитор или АРБ<sup>34, 61</sup> и понижава артериалното налягане в по-голяма степен в сравнение с комбинацията бета-блокери и АСЕ-инхибитор при пациенти с диабет и хипертония.<sup>60</sup> В проучване с 80 пациенти с хипертония, резистентна към моноterapiaта (включваща бета-блокери, АСЕ-инхибитори или диуретици) лерканидипин 10 мг дневно или нитрендипин 10 мг дневно като допълнителни медикаменти водят до сигнификантно понижение на артериалното налягане след 4-седмична терапия и около 90% от пациентите постигат нормални стойности на артериалното налягане във всяка от групите към 12 седмици.<sup>64</sup>

Много медикаменти се комбинират успешно с лерканидипин. Така например комбинацията на лерканидипин с хидрохлоротиазид или телмисартан повишава броя на пациентите, постигнали целевите стойности на артериалното налягане, при които моноterapiaта с лерканидипин не е била ефективна след 4 или 8 седмици.<sup>40, 46</sup> Комбинираната терапия с лерканидипин и телмисартан е ефективна при 70% от пациентите, които не са постигнали целевите стойности на артериалното налягане след 6-седмична моноterapiaта с който и да е от двата медикамента.<sup>47</sup>

### Дозировка

Препоръчаната дозировка е 10 мг *per os* веднъж дневно, поне 15 минути преди хранене. Плазмената наличност нараства 4 пъти, когато лерканидипин се приема до 2 часа след консумация на храна, богата на мазнини. Следователно лекарството трябва да се взема преди хранене. В зависимост от индивидуалния отговор на пациента дозата може да бъде увеличена до 20 мг дневно. Обикновено са необходими 2 седмици за появата на максималния антихипертензивен ефект, поради което титрирането на дозата трябва да се извърши постепенно и внимателно. Тъй като кривата доза-отговор е стръмна с плато при дози между 20 и 30 мг, подобряване на ефективността не може да се очаква при по-високи дози, докато нежеланите странични ефекти могат да се увеличат.

### Поносимост на лерканидипин

Анализ на 20 рандомизирани двойно-слепи проучвания показва странични ефекти при 11.8% от 1317 пациенти на терапия с лерканидипин 10–20 мг дневно в сравнение с 7.0% за плацебо за едногодишен терапевтичен период.<sup>65</sup> Повечето от страничните ефекти настъпват през първите 4 седмици от терапията и разликата между лерканидипин 10 мг и плацебо е несигнификантна. При терапия с лерканидипин 10 мг дневно са наблюдавани следните странични ефекти: зачервяване (1.1% vs 0.4% за плацебо), оток на глезените (0.9% vs 1.3%), палпитации (0.6% vs 0.4%), главоболие (2.3% vs 1.3%), световъртеж (0.4% vs 0.4%) и астения (0.4% vs 0.4%). Честотата на

тези странични ефекти при възрастни пациенти е 5.70% е съпоставима с тази при млади пациенти (6.60%).<sup>65</sup>

Анализ на 14 плацебо-контролирани двойно-слепи проучвания с 1850 пациенти с хипертония и стабилна ангина потвърди, че страничните ефекти на терапията с лерканидипин 10–20 мг дневно обичайно са леки до умерени. Главоболие (5.6%), оток (2.4%), тахикардия (2.1%), зачервяване (2.0%), палпитации (1.7%), ринит (1.3%) и хипокалиемия (1.2%) са с по-висока честота в сравнение със страничните ефекти при плацебо – главоболие (3.8%), хипокалиемия (1.3%) и хиперурикемия (1.1%).

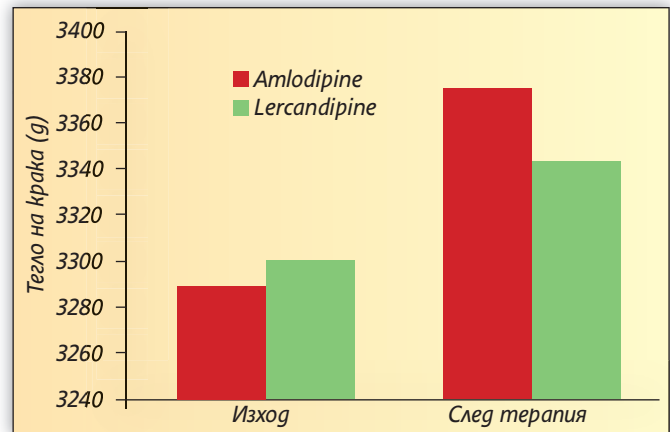
Лерканидипин е добре поносим, показват резултатите от неконтролирани и контролирани проучвания. Той не оказва сигнификантен ефект върху сърдечната честота, като повечето от страничните ефекти са резултат от вазодилатацията. Лерканидипин предизвиква по-леко изразен оток на краката в сравнение с нифедипин<sup>41</sup> и амлодипин<sup>38, 54, 66</sup> (фиг. 2). Честотата на отока е ниска и в общата практика, показва проучване при 8981 пациенти с хипертония на терапия с лерканидипин в комбинация с друк антихипертензивен медикамент (честотата на отока е по-ниска при комбинация на лерканидипин с АСЕ-инхибитор).<sup>67</sup> Отворено проучване с 125 пациенти с хипертония изследва поносимостта и страничните ефекти на лерканидипин и други дихидропиридинови калциеви антагонисти. Лерканидипин 10–20 мг за 4 седмици води до сигнификантна редукция на едема, зачервяването, главоболието и световъртежа след предходна терапия с амлодипин, нифедипин, фелодипин или нитрендипин ( $p < 0.001$ ).<sup>68</sup> Едно проучване установява честота на едема 2.4% при терапия с лерканидипин 10–20 мг дневно,<sup>69</sup> а друго проучване – честота на друк дихидропиридинови 6–29%.<sup>69, 70</sup>

Честотата на отказ от терапия с лерканидипин е ниска и сходна с тази за плацебо.<sup>17, 32, 33</sup> Смята се, че това се дължи предимно на добрата му поносимост; прекъсването на терапията поради развитие на оток е по-рядко при лерканидипин в сравнение с амлодипин<sup>54, 66</sup> и нифедипин.<sup>39</sup>

## Терапевтични подходи

В официалните препоръки е постигнато съгласие по въпроса за немедикаментозната и медикаментозната терапия при ниво на артериалното налягане над 140/90 mmHg (пациентите с висок риск трябва да бъдат лекувани и при по-ниски нива). Терапията може да започне с всеки от наличните пет класа антихипертензивни медикаменти, тъй като те имат сходна антихипертензивна ефективност.<sup>2</sup>

Предимства на диуретиците са ниската им цена и голямата база данни, въпреки че резултатите от ALLHAT не потвърждават профилактичната им стойност по отношение на коронарните инциденти и преживяемостта. Освен това, диуретиците имат нежелани метаболитни ефекти и могат да влошат сексуалната функция при мъжете, което ограничава дългосрочното



Фиг. 2. Понижение на честотата на отоците на ръката при терапия с лерканидипин в сравнение с амлодипин след 2-седмична терапия при пациенти с лека до умерена хипертония ( $p=0.006$ )<sup>38</sup>

им приложение. Предвид сходната антихипертензивна ефективност на всички класове антихипертензивни медикаменти, решението за избор на медикамент зависи от страничните му ефекти и индивидуалния статус на пациента (възраст, увреждане на таргетните органи, съпътстващи заболявания).

Калциевите антагонисти са метаболитно неутрални и могат да бъдат използвани при широк кръг пациенти с хипертония – възрастни, пациенти с изолирана систолна хипертония, ангина пекторис, захарен диабет, периферна съдова болест, каротидна атеросклероза, бременност.

Индикации за комбинирана терапия има при повече от половината от пациентите с хипертония. Калциевите антагонисти могат да бъдат комбинирани с медикаменти от останалите четири антихипертензивни класа. Комбинираната терапия най-често е необходима при възрастни пациенти и пациенти с диабет; при тези пациенти и при пациентите със сърдечно-съдови рискови фактори калциевите антагонисти са медикаменти на избор. Калциевите антагонисти от трето поколение, като лерканидипин, разрешават проблемите с по-ранните представители на класа, като несигурен терапевтичен ефект и рефлекторна симпатикови и вазодилататорни ефекти.<sup>71</sup> На фиг. 3 са представени характеристиките на лерканидипин, резултатите от клинични изследвания и последните препоръки.

## Заклучение

Лерканидипин има бавно начало на действие, което е причина за избягване на рефлекторната тахикардия, и има сигурен и продължителен антихипертензивен ефект. Предклиничните и клиничните резултати показват, че лерканидипин има протективни ефекти върху бъбреците, сърдечно-съдовата система и целните органи. Лерканидипин има антихипертензивна активност, подобна на тази на много други антихипертензивни медикаменти, активен е и при по-млади, и при по-възрастни пациенти, а така също и при наличието на съпътстващи рискови фактори, включи-



Фиг. 3. Клинична характеристика на лерканидипин при хипертония

телно бъбречна недостатъчност и/или диабет тип 2. Лерканидипин може да бъде прилаган самостоятелно или в комбинация с други медикаменти. Той е добре поносим при всички възрастови групи и страничните му ефекти, характерни за класа дихидропиридинови, възникват основно през първите 4 седмици от терапия-

та. Честотата на отоците на глезените и отказа от терапия са по-редки при лерканидипин в сравнение с амлодипин и нифедипин. Ефективността и профилът на сигурност на лерканидипин го превръщат в медикамент на първи избор в терапията на хипертонията при широк кръг пациенти.

### Книгопис

1. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335:827–38.
2. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and the European society of cardiology (ESC). *J Hypertension* 2007; 25, 1105–1187.
3. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354:1751–6.
4. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and betablockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356:359–65.
5. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356:366–72.
6. ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981–97.
7. Messerli FH. Calcium antagonists in hypertension: from hemodynamics to outcomes. *Am J Hypertens* 2002; 15:945–975.
8. Bang LM, Chapman TM, Goa KL. Lercanidipine: a review of its efficacy in the management of hypertension. *Drugs* 2003; 63:2449–72.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.