

Inhibitor konwertazy angiotensyny z antagonistą wapnia trzeciej generacji — nowy lek złożony w terapii hipotensyjnej. Stanowisko ekspertów

Filip M. Szymański¹, Krystyna Widecka², Krzysztof Narkiewicz³, Andrzej Tykarski⁴, Krzysztof J. Filipiak¹

¹Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych PUM w Szczecinie

³Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁴Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Arterial Hypertens. 2017, vol. 21, no. 1, pages: 18–28

DOI: 10.5603/AH.2017.0003

Wprowadzenie

Choroby sercowo-naczyniowe (CVD, *cardiovascular diseases*) są główną przyczyną zgonów w całej Europie, co potwierdzają wyniki najnowszych badań epidemiologicznych [1]. Choroby układu krążenia powodują ponad 4 miliony zgonów rocznie, co stanowi 45% całkowitej liczby zgonów w Europie. W 2015 roku choroba niedokrwienna serca i choroby naczyń mózgowych były najczęstszymi powodami śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych, odpowiadając odpowiednio za 1,8 miliona i 1,0 mln zgonów. Liczba zgonów z powodu chorób układu krążenia w ostatnich latach wydaje się być większa w grupie kobiet (2,2 mln) niż w grupie mężczyzn (1,8 mln), co stanowi 49% wszystkich zgonów wśród kobiet i 40% wszystkich zgonów pośród mężczyzn. Dane statystyczne wskazują, że w tej grupie całkowita liczba zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca jest podobna u obu płci, a powyższe różnice wynikają z większej liczby kobiet umierających na chorobę naczyń mózgowych i inne choroby układu sercowo-naczyniowego [1].

Nadciśnienie tętnicze, obok zaburzeń gospodarki lipidowej jest najistotniejszym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego.

Na podstawie wyników badania Nadciśnienie Tętnicze w Polsce (NATPOL 2011) wiemy, że 32% dorosłych Polaków choruje na nadciśnienie tętnicze. Co gorsze, nadciśnienie tętnicze w Polsce jest coraz bardziej powszechne, w porównaniu w poprzednią dekadę wzrosło o 2% [2]. Skuteczna terapia nadciśnienia tętniczego ma na celu maksymalne obniżenie długoterminowego łącznego ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Wymaga to skutecznego obniżenia ciśnienia tętniczego do wartości prawidłowych lub, jeśli to niemożliwe, do wartości najbardziej do nich zbliżonych. Optymalna kontrola ciśnienia tętniczego, przekłada się na istotną redukcję powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak choroba wieńcowa, udar mózgu czy zgon, a tym samym na zmniejszenie śmiertelności wśród pacjentów cierpiących na nadciśnienie tętnicze.

W aktualnych zaleceniach Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2015 roku podkreśla się, że większość pacjentów z nadciśnieniem tętniczym do osiągnięcia dobrej kontroli ciśnienia wymaga dwóch leków hipotensyjnych. Dlatego w nadciśnieniu tętniczym 2. i 3. stopnia leczenie powinno rozpoczynać się od dwóch leków hipotensyjnych z możliwością zwiększenia jednego lub obu

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Filip M. Szymański
I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa
tel. +48 22 599–19–58, faks +48 22 599–19–57
e-mail: filip.szymanski@wum.edu.pl

 Copyright © 2017 Via Medica, ISSN 2449–6170

leków do dawki maksymalnej. Preferowane są preparaty łączące dwa leki w formie jednej tabletki.

Zarówno inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE), jak również antagoniści wapnia należą do podstawowych grup leków zalecanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego [3].

Stosowanie inhibitorów ACE w monoterapii jako leków pierwszego wyboru, zalecane jest w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym i przebytym zawałem serca, współistniejącą niewydolnością serca, przerostem mięśnia lewej komory, chorobą niedokrwinną serca, cukrzycą, zespołem metabolicznym, przewlekłą chorobą nerek oraz zaburzeniami potencji. Stosowanie antagonistów wapnia w monoterapii, jako leków pierwszego rzutu, znajduje z kolei zastosowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku podeszłym, izolowanym nadciśnieniem skurczowym czy w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą astmą oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc oraz miażdżycą tętnic kończyn dolnych.

Połączenie inhibitora ACE z antagonistą wapnia w cytowanych zaleceniach określane jest jako „preferowane” [3]. Co istotne, łączenie leków z dwóch grup może być bardziej skuteczne w redukcji wartości ciśnienia tętniczego, a także wiązać się z mniejszym ryzykiem powikłań i działań niepożądanych [4]. Terapie złożone skutkują zwiększeniem liczby mechanizmów odpowiedzialnych zarówno za redukcję podwyższonego ciśnienia tętniczego, jak i za zmniejszenie nasilenia działań niepożądanych powodowanych przez każdą substancję leczniczą z osobna [5].

Komplementarność połączenia inhibitora ACE z antagonistą wapnia

Inhibitory ACE i antagoniści wapnia obniżają ciśnienie tętnicze za pośrednictwem odmiennych mechanizmów działania. Inhibitory ACE zmniejszają zwężenie naczyń krwionośnych poprzez ograniczenie wpływu angiotensyny II na układ sercowo-naczyniowy oraz zwiększenie stężenia kinin, które powodują rozszerzenie naczyń, zaś antagoniści wapnia obniżają przezłonowy napływ jonów wapnia poprzez hamowanie sprzężenia elektromechanicznego zależnego od wapnia, w tkance kurczliwej w odpowiedzi na szereg bodźców. Są zatem spazmolitykiem. W przypadku obu klas leków obserwuje się zwiększone wydalanie sodu i wody przez nerki, jednak odbywa się to na drodze odmiennych mechanizmów.

Inhibitory ACE przywracają odpowiedź nadnerczowo-nerkową na stężenie sodu, podczas gdy antagoniści wapnia wykazują swoiste działanie natriuretyczne,

poprzez hamowanie resorpcji kanalikowej sodu i wody. Inhibitory ACE mogą ograniczać przeciuregulacyjne działanie indukowane antagonistami wapnia (tj. pobudzenie układu współczulnego). Z drugiej strony ujemny bilans sodu, spowodowany antagonistami wapnia, może nasilać hipotensyjne działanie inhibitorów ACE.

Istnieją również doniesienia wskazujące na zmniejszenie występowania obrzęków naczyniowych, związanych z terapią antagonistami wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny, w przypadku zastosowania leczenia skojarzonego z inhibitorami ACE.

W istocie, dodanie inhibitora ACE do terapii antagonistą wapnia obniża ciśnienie w łożysku włócnikowym, redukując tym samym ryzyko rozwoju obrzęków obwodowych. Ponadto, terapia skojarzona inhibitorami ACE i antagonistami wapnia powinna wykazywać szczególną skuteczność w zmniejszaniu przerostu lewej komory serca i uszkodzeń narządów docelowych w nadciśnieniu tętniczym. Połączenie inhibitora ACE z antagonistą wapnia, w przeciwieństwie do połączenia beta-adrenolityku z diuretykiem tiazydowym, przyczynia się do redukcji ryzyka wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, co udowodniono w prospektywnym, randomizowanym badaniu *Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension* (ACCOMPLISH) [6]. Dodatkowo wyniki badania ACCOMPLISH potwierdzają przewagę terapii skojarzonej inhibitorami ACE i antagonistami wapnia nad skojarzeniem inhibitorów ACE z hydrochlorotiazylem zarówno w zakresie kontroli ciśnienia tętniczego, jak i redukcji częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Istnieją również dowody kliniczne wspierające tezę, iż w porównaniu z monoterapią inhibitorami ACE lub antagonistami wapnia, terapia skojarzona tymi lekami, niezależnie od obniżania ciśnienia tętniczego, skutkuje addytywnym zmniejszeniem białkomoczu oraz ograniczeniem utraty czynności nerek u pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym. W przypadku obu klas leków nie stwierdza się ich niekorzystnego wpływu na stężenie lipidów w osoczu ani na tolerancję glukozy, co jest szczególnie istotne, ponieważ u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obserwuje się zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 [7].

Dotychczasowe metaanalizy pokazują, że przyjmowanie preparatu złożonego, zawierającego dwie substancje aktywne, wiąże się ze znaczącym obniżeniem wartości ciśnienia tętniczego, niż przyjmowanie tych samych substancji, w tych samych dawkach, ale w osobnych tabletkach [8]. Wreszcie, co niemniej ważne, wykazano, że stosowanie terapii skojarzonej

inhibitora ACE z antagonistą wapnia, która to wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia powikłań leczenia, skutkuje zwiększeniem wytrzymałości terapeutycznej wśród pacjentów [9]. Kolejnym istotnym aspektem jest zmniejszenie liczby tabletek przyjmowanych przez pacjenta, co zdecydowanie ułatwia farmakoterapię.

Zasadność stosowania leczenia skojarzonego już od początku terapii została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych i można śmiało powiedzieć, że nowoczesna i skuteczna terapia nadciśnienia tętniczego powinna obecnie opierać się na zastosowaniu preparatów skojarzonych w formie leku złożonego, co zostało również zarekomendowane w aktualnie obowiązujących zaleceniach PTNT. Dużo korzyści może przynieść leczenie preparatami złożonymi szczególnie u chorych wysokiego ryzyka, u których powinno się szybko osiągnąć dobrą kontrolę nadciśnienia tętniczego [3].

Uzasadnienie dla nowego połączenia zawierającego enalapril i lerkanidipinę

W stosunku do innych połączeń zawierających antagonistę wapnia oraz inhibitor ACE, połączenie **enalaprilu z lerkanidipiną**, poza wysoką skutecznością hipotensyjną, cechuje się wieloma dodatkowymi korzyściami klinicznymi. Zastosowane w tym połączeniu molekuly już w monoterapii wykazują istotne klinicznie korzystne właściwości. Co więcej, istnieją badania dowodzące większych efektów klinicznych po zastosowaniu leków w postaci połączenia dwuskładnikowego. Połączenia inhibitora ACE z antagonistą wapnia są preferowane w razie konieczności dodania kolejnego leku hipotensyjnego, w celu dalszej intensyfikacji leczenia. Warto również zauważyć, że omawiane połączenie jest pierwszym lekiem złożonym opartym o nowoczesnego antagonistę wapnia, wchodzącym na polski rynek farmaceutyczny. Na rynku tym, pośród połączeń inhibitorów ACE z antagonistami wapnia, dostępne były dotąd tylko leki złożone zawierające „starego” przedstawiciela grupy antagonistów wapnia — amlodipinę.

Lerkanidipina

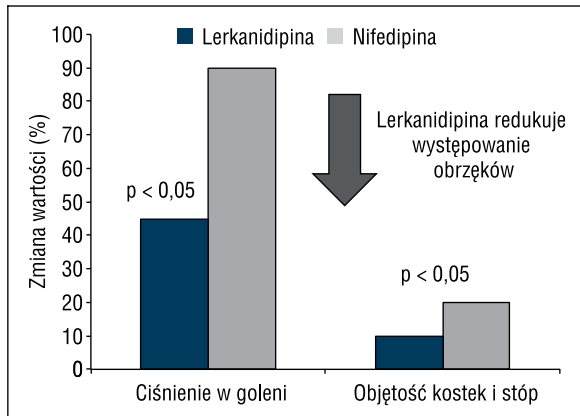
Na tle innych antagonistów wapnia, lerkanidipina cechuje się odrębnościami farmakodynamicznymi i farmakokinetycznymi. Odrębności te stały się podstawą, do zaliczenia jej z punktu widzenia farmakologicznego do tak zwanej III generacji pochodnych dihydropirydynowych, w odróżnieniu od leków starszych: I generacji (np. nifedipina) czy II generacji

(np. amlodipina, felodipina). Główną przewagą lerkanidipiny nad innymi antagonistami wapnia są jej silne właściwości lipofilne, które pomimo krótkiego okresu półtrwania w surowicy krwi, umożliwiają jej długotrwałe działanie. Zapasy substancji czynnej zgromadzone w błonie komórkowej powoli przenikają do kanałów wapniowych gdzie wywierają swoje działanie. Taki mechanizm pozwala na stosunkowo powolne obniżanie ciśnienia tętniczego, co wiąże się z praktycznie całkowitym brakiem występowania objawów ostrego niedociśnienia i odruchowej tachykardii. Po podaniu doustnym, lerkanidipina jest całkowicie wchłaniana z przewodu pokarmowego i w 98% wiąże się z białkami osocza. Biodostępność lerkanidipiny zwiększa się 4-krotnie po bogatotłuszczowym posiłku, co oznacza, że należy ją przyjmować przed posiłkami. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 8–10 godzin, a działanie lecznicze, dzięki dużemu powinowactwu do lipidów błon komórkowych, utrzymuje się przez 24 godziny. W czasie długotrwałego leczenia nie obserwowano kumulacji lerkanidipiny w tkankach [10].

W badaniu *Eficacia de Lecanidipino y su Perfil de Seguridad* (ELYPSE) [11], obejmującym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwszego lub drugiego stopnia, po 3 miesiącach stosowania lerkanidipiny w dawce dobowej 10 mg, zauważono istotną redukcję ciśnienia tętniczego. Wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego < 90 mm Hg, uznane w tej analizie za docelowe, osiągnięto u 64% pacjentów.

Dodatkowe korzyści ze stosowania lerkanidipiny związane są w dużej mierze z jej działaniem przeciwmiażdżycowym, które jest niezależne od działania hipotensyjnego [12–15]. W jednym z badań wykazano, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą cukrzycą typu 2, podawanie lerkanidipiny w dawce 10 mg na dobę przez 16 tygodni wiązało się z 35-procentową redukcją stężenia oksydowanej frakcji cholesterolu LDL w porównaniu z wartościami wyjściowymi [15]. Co więcej, lerkanidipina odpowiada za poprawę funkcji śródbłonna naczyniowego, zapobiega migracji niekorzystnie zmienionych komórek zapalnych oraz hamuje nadmierną proliferację komórek mięśni gładkich [12, 13].

Wykazano także inne, dodatkowe, korzystne właściwości lerkanidipiny obserwowane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Lerkanidipina nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na częstość pracy serca i zapis elektrokardiogramu. W jednym z badań zaobserwowano, że podawanie leku przez 6 miesięcy wiązało się z zahamowaniem postępującego przerostu masy lewej komory serca, zjawiskiem które często obserwuje się u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [10].

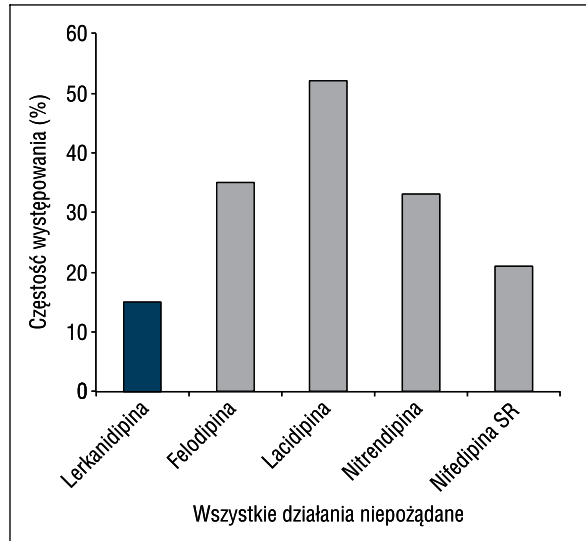


Rycina 1. Porównanie obrzęków kostek występujących przy zastosowaniu lercanidipiny i innego antagonisty wapnia

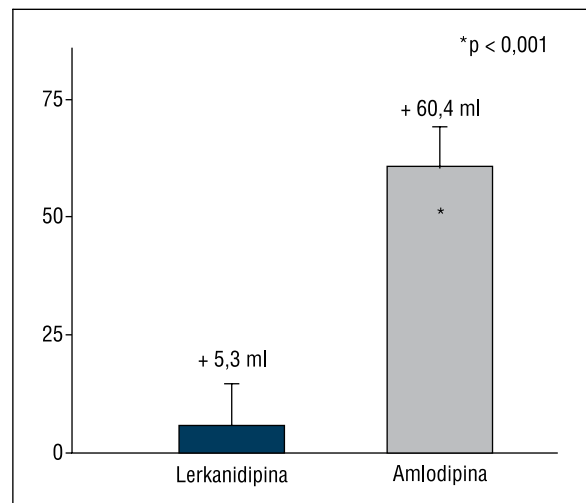
Inne obserwacje pokazały, że omawiana molekula nie powoduje pogorszenia kontroli gospodarki lipidowej, a u pacjentów z cukrzycą poprawia kontrolę glikemii i przy długotrwałym stosowaniu redukuje stężenia hemoglobiny glikowanej [16]. Lercanidipina w dawkach 10 i 20 mg wydaje się mieć również działanie nefroprotektyjne. W wyniku 6-miesięcznej terapii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i dysfunkcją nerek, klirens kreatyniny wzrósł o 10%, a albuminuria zmniejszyła się o 20%.

Antagoniści wapnia to jedne z najczęściej stosowanych leków hipotensyjnych. Szacunkowe dane pokazują, że przy stosowaniu antagonistów wapnia, obrzęki podudzi, a zwłaszcza kostek, mogą występować nawet u 30% leczonych pacjentów, natomiast częstość występowania rośnie wraz z wzrastającą dawką leku [17]. Wyniki dotychczasowych badań pokazują, że w przypadku lercanidipiny obrzęki kostek występują znacznie rzadziej niż przy zastosowaniu innych leków z tej grupy, dotyczy to np. amlodipiny. Na rycinie 1 przedstawiono porównanie dwóch parametrów — zmiany ciśnienia w tkance podskórnej goleni oraz objętości stóp i kostek u pacjentów leczonych lercanidipiną i nifedipiną o zmodyfikowanym uwalnianiu (ryc. 1) [18]. Również inne działania niepożądane występują znacznie rzadziej przy stosowaniu lercanidipiny niż innych leków z grupy antagonistów wapnia (ryc. 2, 3).

Co interesujące nie poznano do końca mechanizmów odpowiedzialnych za rzadsze występowanie obrzęku kostek w przypadku lercanidipiny, niż starszej i nadal częściej stosowanej — amlodipiny. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że lercanidipina posiada unikalne właściwości przeciwzapalne, związane ze stabilizacją komórek tucznych (mastocytów). Komórki tuczne mogą odgrywać



Rycina 2. Występowanie działań niepożądanych w zależności od zastosowanego antagonisty wapnia



Rycina 3. Zmiana objętości kostek w zależności od zastosowanego antagonisty wapnia (na podstawie: Lund-Johansen P, et al. J Hypertens. 2003; 21(5): 1003–1010)

rolę w patofizjologii obrzęków włóscinkowych, co tłumaczyłoby mniejsze ryzyko działania nieporządane związane ze stosowaniem lercanidipiny zamiast amlodipiny [19].

Biorąc pod uwagę powyższe parametry farmakologiczne oraz wyniki badań klinicznych, nie mogą dziwić coraz szersze doświadczenia kliniczne związane ze stosowaniem lercanidipiny, która jest coraz częściej wybieranym środkiem w skojarzonej terapii hipotensyjnej, spośród innych dostępnych na rynku antagonistów wapnia.

Enalapril

Enalapril to bardzo dobrze znany, nadal często i chętnie stosowany inhibitor ACE, którego sprzedaż w 2016 roku w Polsce osiągnęła ponad 2,5 mln opakowań. W zakresie częstości stosowania, jest to aktualnie trzeci najchętniej przepisywany inhibitor ACE przez polskich lekarzy. Chętniej przepisywane — ramipril i perindopril — posiadają preparaty złożone, ale tylko ze starszym antagonistą wapnia — amlodipiną.

Poza oczywistą skutecznością hipotensyjną, enalapril korzystnie wpływa także na zahamowanie procesów miażdżycowych oraz przerostu lewej komory serca. Enalapril był oceniany w dwóch pionierskich badaniach *Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study* (CONSENSUS) i *Studies of Left Ventricular Dysfunction* (SOLVD), których wyniki stały się podstawą wprowadzenia inhibitorów ACE jako terapii pierwszej linii w leczeniu niewydolności serca, co potwierdza jego wysoką pozycję w tej grupie leków.

Po podaniu doustnym maksymalne stężenie enalaprilu w osoczu osiągnane jest w ciągu jednej godziny. Biodostępność wynosi około 40% i w 60% jest on wiązany z białkami surowicy. Enalapril ulega hydrolicyzacji w wątrobie do czynnego biologicznie metabolitu — enalaprilatu. Czas półtrwania formy aktywnej leku w surowicy krwi przy długotrwałym stosowaniu wynosi 11 godzin. Eliminacja leku następuje głównie przez nerki. Około 60% przyjętej dawki doustnej leku wydalane jest z moczem (40% w formie enalaprilatu i 20% w formie enalaprilu) (tab. I) [10]. Mimo że obecnie enalapril najczęściej stosowany jest 2 × na dobę, to tak jak przedstawiono w tabeli, cechuje się on czasem półtrwania uprawniającym do stosowania go w schemacie raz na dobę — tak jak pozostałych inhibitorów ACE. Dotyczy to zwłaszcza większych dawek tego inhibitora ACE > 10 mg. Kontrowersje co do optymalnego działania enalaprilu (1 czy 2 ×/d.) znikają przy połączeniu tego leku w jednym preparacie z długodziałającym antagonistą wapnia — lerkandipiną.

Mechanizm działania enalaprilu polega na redukcji działania naczynioskurczowego angiotensyny II, a więc obwodowej wazodylatacji, zmniejszeniu oporu obwodowego i w konsekwencji redukcji wartości ciśnienia tętniczego. W przypadku enalaprilu redukcja wartości ciśnienia jest zależna od dawki i odnosi się do dawek ≤ 10 mg, przy których to maksymalny efekt hipotensyjny obserwowany jest po 6–8 godzinie od podaniu leku. Większe dawki wydłużają efekt hipotensyjnego działania enalaprilu do 24–36 godzin [10].

Co istotne, dodatkowe działania enalaprilu w dawkach 10 lub 20 mg powoduje redukcję przerostu błony wewnętrznej tętniczek małego kalibru oraz redukcję indeksowanej do powierzchni masy ciała lewej komory serca, co uważane jest za wczesny wskaźnik uszkodzenia narządów w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Przy podawaniu tych samych dawek enalaprilu, obserwowano także zmniejszenie grubości kompleksu *intima-media* w tętnicach szyjnych, co związane jest ze zmniejszeniem ryzyka chorób naczyń mózgowych i chorób sercowo-naczyniowych oraz poprawą rokowania pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [20].

Podobnie jak w przypadku lerkandipiny, stosowanie enalaprilu wiąże się z korzyściami obserwowanymi u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem chorób miażdżycowych oraz ryzykiem uszkodzenia nerek. W przypadku enalaprilu obserwowano między innymi zmniejszenie indeksu aktywacji płytek krwi oraz zmniejszone stężenia cząsteczek adhezyjnych w osoczu, co uznawane jest za marker podwyższonego ryzyka miażdżycy [10]. W odniesieniu do parametrów nerkowych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, obserwowano istotny spadek wydalania albumin z moczem [21].

W związku z odmiennymi sposobami metabolizowania obu substancji czynnych, interakcje farmakokinetyczne nie są przewidywane. Niemniej jednak przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie w układzie naprzemiennym w celu analizy właściwości obu substancji czynnych stosowanych w monoterapii lub w leczeniu złożonym.

Tabela I. Porównanie parametrów farmakologicznych enalaprilu i innych inhibitorów konwertazy angiotensyny

	Ramipril	Perindopril	Zofenopril	Enalapril	Kaptopril
Czas do osiągnięcia maks. stężenia	1–4 h	2–3	3 h	3–4 h	1 h
Czas półtrwania	13–17 h	10 h	5,5 h	11 h	2 h
Biodostępność	54–65%	60–75	30–40% h	40–60%	65%
Wydalanie (nerkowe/żółć)	90/10	70/30	65/35	Nerkowa	80/20
Metabolizm w wątrobie/nerkach	Tak/nie	Tak/nie	Tak/nie	Tak/nie	Tak/nie
Interakcje z pokarmem	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak

Celem badania była ocena wpływu lerkandipiny na biodostępność enalaprilu i *vice versa*. W badaniu tym przez 8 dni stosowano większe dawki obydwu leków w terapii złożonej (20 mg enalaprilu i 10 mg lerkandipiny) w celu analizy maksymalnych możliwych interakcji. Nie wykazano wpływu obydwu leków na wzajemną biodostępność.

Połączenie enalaprilu i lerkandipiny — dowody kliniczne

W trakcie rozwoju klinicznego połączenia enalaprilu i lerkandipiny przeprowadzono szereg badań, które udowodniły, że nie tylko obie molekuly w monoterapii wiążą się z istotną redukcją wartości ciśnienia tętniczego, ale także ich łączne stosowanie powoduje istotne korzyści w różnych grupach pacjentów.

Terapię złożoną enalaprilem/lerkandipiną u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których uzyskano niedostateczną kontrolą ciśnienia tętniczego za pomocą monoterapii lerkandipiną lub enalaprilem, oceniano w dwóch podwójnie zaślepionych badaniach III fazy [8].

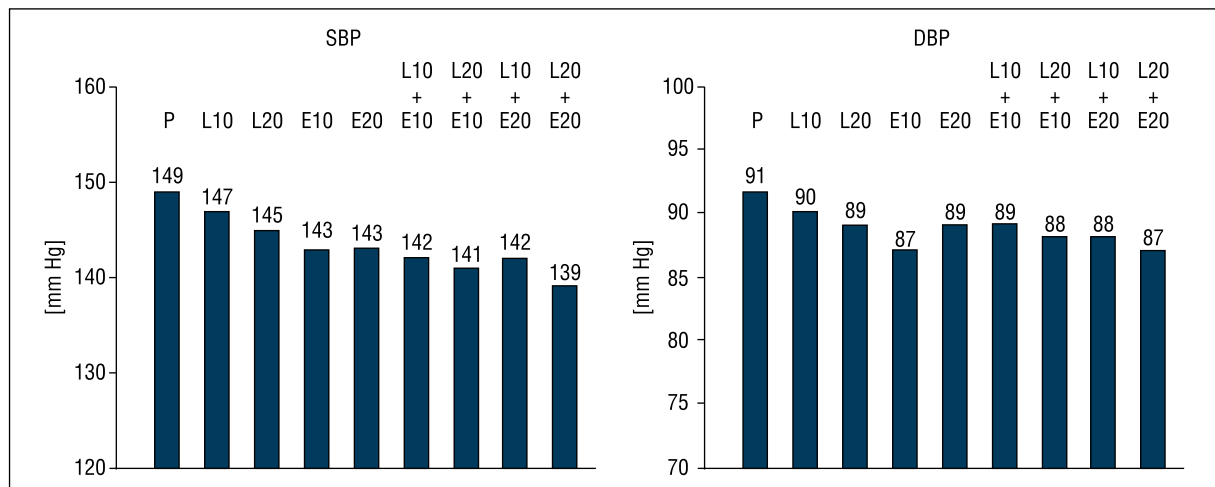
W obu badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana w porównaniu z momentem wyjściowym w zakresie średnich najniższych wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP) po 12 tygodniach leczenia. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmianę w zakresie średnich najniższych wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP) po 12 tygodniach leczenia, odsetek pacjentów z normalizacją SBP (SBP < 140 mm Hg), normalizacją DBP (DBP < 90 mm Hg) lub normalizacją SBP/DBP (DBP/DBP < 140/90 mm Hg) po 12. tygodniu leczenia oraz odsetek badanych z odpowiedzią terapeutyczną po 12. tygodniu leczenia. Odpowiedź

terapeutyczną w zakresie SBP definiowano jako normalizację SBP lub obniżenie SBP o ≥ 20 mm Hg, a w zakresie DBP — jako normalizację DBP lub obniżenie DBP o ≥ 10 mm Hg.

Pacjenci z niedostatecznie kontrolowanym ciśnieniem tętniczym za pomocą lerkandipiny otrzymywali preparat złożony zawierający enalapril/lerkandipinę 10/10 mg raz na dobę lub kontynuowali monoterapię lerkandipiną w dawce 10 mg raz na dobę przez 12 tygodni. Przed randomizacją średnie wyjściowe wartości SBP/DBP w obu grupach wyniosły 152/100 mm Hg [10].

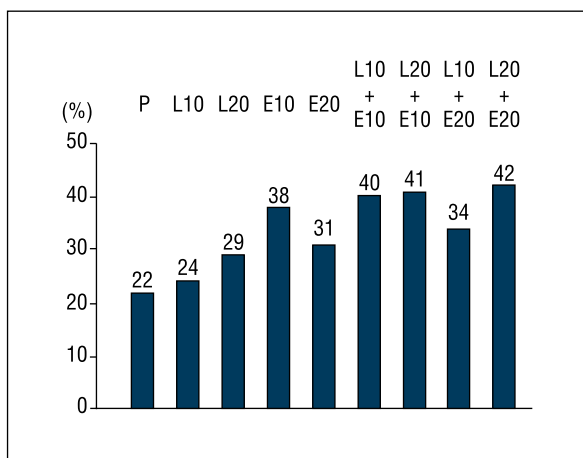
Wyniki dotyczące pierwszorzędowego punktu końcowego ujawniły, że po 12 tygodniach leczenia preparat złożony zawierający enalapril/lerkandipinę 10/10 mg wykazał lepsze działanie hipotensyjne niż monoterapia lerkandipiną w dawce 10 mg u pacjentów z niedostatecznie kontrolowanym ciśnieniem tętniczym za pomocą monoterapii. Średnia zmiana w zakresie najniższych wartości DBP wynosiła odpowiednio $-7,1$ v. $-4,3$ mm Hg ($p < 0,001$). Średnia zmiana w zakresie wartości SBP także była istotnie większa ($p < 0,001$) w ramieniu z terapią złożoną ($-7,7$ v. $-2,3$ mm Hg). Znacząco większą redukcję ($p < 0,001$) w zakresie DBP i SBP w ramieniu z preparatem złożonym obserwowano już po dwóch tygodniach leczenia, a następnie utrzymywała się ona aż do momentu zakończenia badania (ryc. 4).

Po 12 tygodniach leczenia u znaczącego odsetka pacjentów przyjmujących terapię złożoną stwierdzono normalizację SBP (39 v. 22%; $p < 0,001$), normalizację DBP (29 v. 19%; $p = 0,023$), normalizację SBP/DBP (22 v. 12%; $p = 0,012$) niż w ramieniu z monoterapią lerkandipiną. Także odsetek odpowiedzi był wyższy w ramieniu z terapią złożoną niż w ramieniu z monoterapią lerkandipiną (SBP 41 v. 24%; $p < 0,001$, DBP 35 v. 24%, $p = 0,032$) (ryc. 5).



Rycina 4. Wartości ciśnienia tętniczego w warunkach domowych po zastosowaniu enalaprilu i lerkandipiny

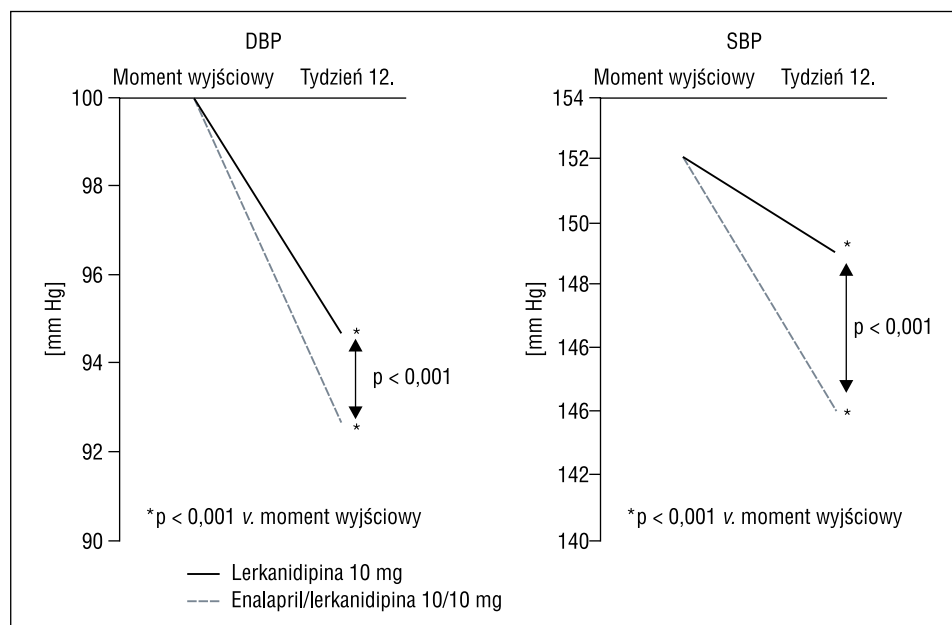
Pacjenci z niedostatecznie kontrolowanym ciśnieniem tętniczym za pomocą monoterapii enalaprilem otrzymywali terapię złożoną enalaprilem/lerkanidipiną 20/10 raz na dobę lub monoterapię enalaprilem w dawce 20 mg przez 12 tygodni; przed randomizacją średnie wyjściowe wartości SBP/DBP w obu grupach wynosiły 154/99 mm Hg [10]. Terapia preparatem złożonym wykazywała większą skuteczność terapeutyczną niż monoterapia enalaprilem. Po 12-tygodniowym leczeniu średnia zmiana w zakresie wartości DBP wynosiła $-9,2$ mm Hg w ramieniu z terapią złożoną enalaprilem/



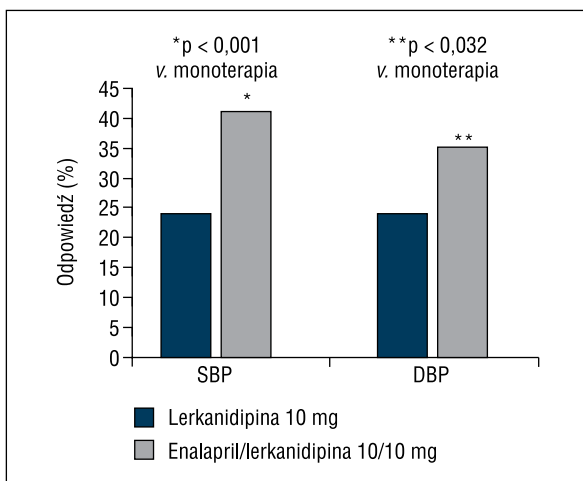
Rycina 5. Odsetek pacjentów osiągających docelowe wartości ciśnienia tętniczego po zastosowaniu enalaprilu i lercanidipiny

/lerkanidipiną 20/10 mg i $-7,5$ mm Hg w ramieniu z enalaprilem 20 mg ($p = 0,015$); średnie wartości SBP wynosiły odpowiednio $-9,8$ i $-6,7$ mm Hg ($p = 0,013$). Znaczące różnice (wszystkie $p < 0,05$) pomiędzy ramionami na korzyść terapii złożonej zaczęły wyraźnie uwidocznić się w 8. tygodniu leczenia w przypadku DBP oraz w tygodniu 4. w przypadku SBP (ryc. 6). Dodatkowo wykonano analizę w podgrupie pacjentów z niedostatecznie kontrolowanym ciśnieniem tętniczym za pomocą monoterapii enalaprilem w wieku ≥ 60 lat. W porównaniu z monoterapią terapia złożona wykazała statystycznie znacząco większy spadek w zakresie najniższych wartości DBP (odpowiednio $-7,9$ v. $-10,9$ mm Hg, $p = 0,002$).

W innym badaniu z fazą rozszerzoną z udziałem pacjentów z niedostatecznie kontrolowanym ciśnieniem tętniczym za pomocą monoterapii enalaprilem, 186 badanych otrzymywało terapię złożoną enalaprilem/lerkanidipiną 20/10 mg raz na dobę. W badaniu tym 9-miesięczną fazą rozszerzoną ukończyło 164 pacjentów włączonych do otwartej fazy rozszerzonej, żaden pacjent nie wycofał się z badania z powodu braku skuteczności terapeutycznej. Spośród 186 pacjentów z niedostatecznie kontrolowanym ciśnieniem tętniczym za pomocą monoterapii enalaprilem, otrzymujących terapię złożoną enalaprilem/lerkanidipiną 20/10 mg, 40% uzyskało normalizację SBP, 60% normalizację DBP, a 36% odnotowało normalizację w zakresie SBP/DBP [10].



Rycina 6. Średnia zmiana w zakresie wartości sSBP i sDBP w 12-tygodniowym podwójnie zaślepionym badaniu z zastosowaniem monoterapii lercanidipiną 10 mg ($n = 172$) lub terapii skojarzonej z enalaprilem 10 mg ($n = 165$) u pacjentów z niedostatecznie kontrolowanym ciśnieniem tętniczym za pomocą monoterapii lercanidipiną (na podstawie: Hair et al., Drugs. 2007; 67: 95–106)



Rycina 7. Odsetek odpowiedzi u 337 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niedostatecznie kontrolowanym za pomocą monoterapii lerkandipiną 10 mg, którzy po 4 tygodniach leczenia zostali randomizowani do trwającej 12 tygodni monoterapii lerkandipiną 10 mg (n = 172) lub terapii skojarzonej z enalaprilem 10 mg (n = 165) (na podstawie: Hair, et al. *Drugs*. 2007; 67: 95–106)

Jednym z istotniejszych badań dotyczących tego zagadnienia był program kliniczny o akronimie FELT, przeprowadzony przez grupę profesora Giuseppe Mancii [22] — było to randomizowane, prowadzone metodą podwójnie zaślepionej próby, kontrolowane placebo, międzynarodowe badanie podjęte w 100 ośrodkach z siedmiu krajów. Pacjenci z gabinetowymi wartościami DBP 100–109 mm Hg i domowymi wartościami DBP > 85 mm Hg, byli randomizowani do placebo, enalaprilu w monoterapii (10 lub 20 mg), lerkandipiny w monoterapii (10 lub 20 mg) lub połączenia obu leków w jednym z 4 schematów dawkowania (E10 + L10 mg, E20 + L10 mg, E20 + L10 mg lub E20 + L20 mg). Ocenianymi parametrami skuteczności leczenia była redukcja gabinetowych wartości DBP i SDP oraz SBP i DBP w pomiarach domowych po 10 tygodniach leczenia. Łącznie 1039 pacjentów przydzielono losowo do opisanych powyżej grup. Wyjściowe wartości ciśnienia tętniczego były podobne we wszystkich grupach i wynosiły odpowiednio dla wartości domowych i gabinetowych: 149/95 i 159/103 mm Hg. Zaobserwowano, że terapia skojarzona była skuteczniejsza od placebo i wszystkich dawek monoterapii, zarówno w pomiarach domowych, jak również gabinetowych. Największy efekt hipotensyjny obserwowano w grupie E20 + L20 mg, w której spadek SBP/DBP wynosił –19,2/–15,2 oraz –13,2/–7,5 mm Hg, odpowiednio w pomiarach gabinetowych i domowych. Wyniki redukcji wartości ciśnienia tętniczego oraz osiagania docelowych wartości w poszczególnych grupach przedstawiono na rycinach 4–8.

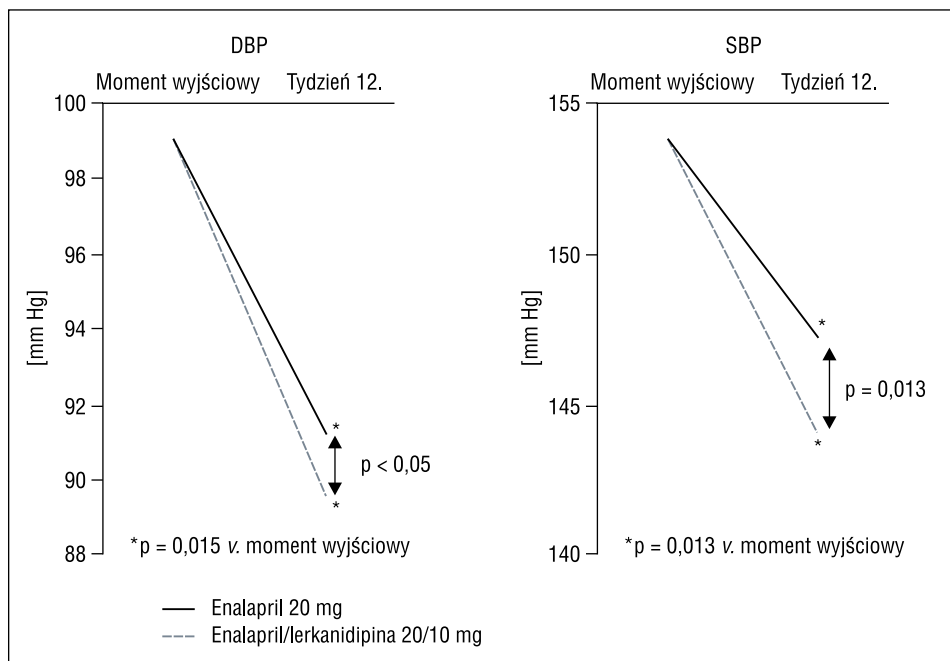
Podobne obserwacje dotyczyły także innych badań odnoszących się do stosowania lerkandipiny i enalaprilu w podobnej grupie chorych lub u pacjentów w wieku podeszłym [23, 24]. Co więcej, istniejące dowody kliniczne nie tylko potwierdziły skuteczność hipotensyjną połączenia, ale także wskazywały dodatkowe korzyści związane z redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego [25–29].

Korzyści kliniczne płynące z zastosowania enalaprilu i lerkandipiny odnotowuje się również w stosunku do parametrów funkcji nerek. Zarówno antagoniści wapnia, jak również inhibitory ACE są lekami powszechnie stosowanymi u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, w celu leczenia i zatrzymania progresji choroby, a preparat złożony lerkandipiny i enalaprilu doczekał się wielu opisów naukowych podsumowujących ich korzyści [30]. W badaniu *Zanidip en Fonction Renal Alterada* (ZAFRA), do którego włączono 203 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek wykazano, że stosowanie schematu opartego o preparaty zawierające lerkandipinę, po 6 miesiącach stosowania łączy się z istotną poprawą funkcji nerek mierzoną poprzez zwiększenie klirensu kreatyniny obserwowane w czasie stosowania leku [31].

Tolerancja połączenia enalapril/lerkanidipina

Wyniki badań fazy II i III z udziałem pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym dowiodły, że terapia złożona enalaprilem/lerkanidipiną była dobrze tolerowana. Wyniki zbiorczej analizy w zakresie bezpieczeństwa, dotyczące wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę terapii złożonej, wykazały, że zdarzenia niepożądane uznane za co najmniej prawdopodobne związane z terapią wystąpiły u 39 z 329 (11,9%) pacjentów przyjmujących enalapril/lerkanidipinę w dawce 10/10 mg i u 69 z 410 (16,8%) badanych otrzymujących enalapril/lerkanidipinę w dawce 20/10 mg [10]. Najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane u pacjentów przyjmujących enalapril(E)/lerkanidipinę(L) obejmowały: kaszel, zawroty głowy, zaburzenia równowagi oraz uderzenia gorąca. Obrzęki obwodowe odnotowano u ≤ 1,5%, a kaszel u ≤ 5,2% pacjentów [10]. Stosowanie połączenia największych dawek — L20 + E20 mg — wiązało się z najmniejszym w porównaniu z innymi dawkami ryzykiem kaszlu, kołatania serca oraz obrzęków nóg [22].

Tylko nieliczni pacjenci przerywali udział w badaniu z powodu działań niepożądanych, nawet w przypadku terapii długoterminowej. Odsetek dyskontynuacji leczenia wskutek wystąpienia zdarzeń niepożądanych był zbliżony we wszystkich grupach



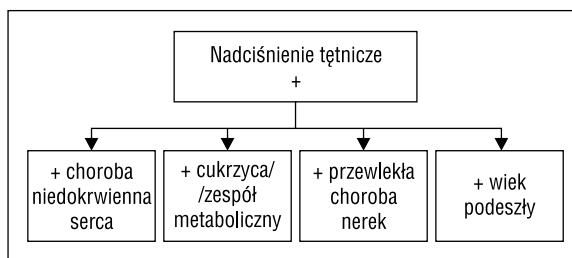
Rycina 8. Średnia zmiana w zakresie wartości sSBP i sDBP w 12-tygodniowym podwójnie zaślepionym badaniu z zastosowaniem monoterapii enalaprilem 20 mg (n = 163) lub terapii skojarzonej z lerkaniidipiną 10 mg (n = 162) u pacjentów z niedostatecznie kontrolowanym ciśnieniem tętniczym za pomocą monoterapii enalaprilem (na podstawie: Hair, et al. Drugs. 2007; 67: 95–106)

terapeutycznych i wahał się w granicach 4,4–4,6%. Najczęstszym powodem przerwania udziału w badaniu był kaszel. Wyniki zbiorczej analizy wykazały również, że ciężkie działania niepożądane występowały rzadko i zazwyczaj nie były związane z leczeniem [10].

Profile pacjentów, którzy odniosą największe korzyści z połączenia enalaprilu i lerkaniidipiny

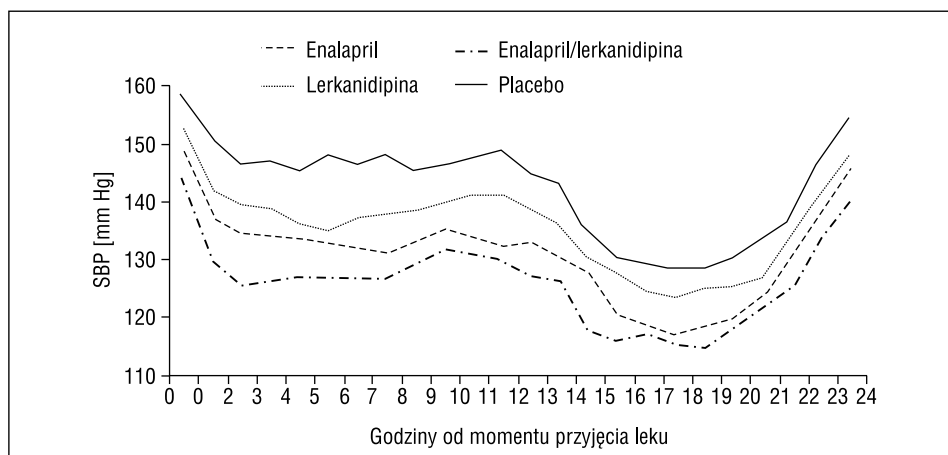
Nowe typy połączenia leków hipotensyjnych wymagają określenia preferencyjnych wskazań do ich stosowania w terapii hipotensyjnej z uwzględnieniem ich działania narządoprotekcyjnego oraz prewencji powikłań sercowo-naczyniowych nadciśnienia tętniczego. Niewątpliwie enalapril z lerkaniidipiną stanowi bardzo dobre połączenie, które według autorów niniejszego stanowiska może być szczególnie korzystne u wybranych chorych (tzw. profile chorego). Propozycje takich profili zobrazowano na rycinie 9.

Podsumowując, połączenie enalaprilu z lerkaniidipiną jest jednym ze skuteczniejszych połączeń, preferowanych w nowoczesnym leczeniu nadciśnienia tętniczego. Cechuje się ono wysoką skutecznością hipotensyjną, wyższą niż ta obserwowana w przypadku monoterapii poszczególnymi molekułami zawartymi w omawianym zestawieniu. Pozwala na osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów,



Rycina 9. Profile pacjentów, którzy odnoszą korzyści z leczenia lerkaniidipiną i enalaprilem

którzy nie osiągają celów leczenia hipotensyjnego podczas stosowania lerkaniidipiny w monoterapii, enalaprilu lub innego inhibitora ACE w monoterapii lub takich, u których leczenie hipotensyjne jest rozpoczynane, ale wyjściowo mają oni istotnie podwyższone wartości ciśnienia tętniczego (chory z nadciśnieniem tętniczym II/III stopnia i koniecznością redukcji ciśnienia tętniczego > 20/10 mm Hg w inicjacji terapii). Wykazano równocześnie, że leczenie preparatami złożonymi w tej grupie chorych łączy się z poprawą współpracy chorego (*compliance*) [32]. Jest to istotne u chorych leczących się wyłącznie z powodu nadciśnienia tętniczego, ale jeszcze ważniejsze w przypadku osób już otrzymujących leki z powodu często współistniejących schorzeń takich jak cukrzyca czy zaburzenia lipidowe. Ponadto, jest to lek, który ze względu na swoje unikalne właściwości będzie



Rycina 10. Badania wykazujące całodobowe działanie hipotensyjne enalaprilu i lerkaniidipiny

dedykowany pacjentom między innymi z: chorobą wieńcową, przewlekłą niewydolnością nerek, czy w wieku podeszłym. Przy połączeniu lerkaniidipiny z enalaprilem, uwagę zwraca również korzystny profil tolerancji preparatu i znikoma częstość występowania działań niepożądanych. Szczególnie istotne jest to między innymi u osób, które wcześniej doświadczyły działań niepożądanych leków hipotensyjnych takich jak na przykład obrzęki występujące po amlodipinie lub innych złożonych preparatach, które ją zawierają.

Wnioski

Złożone leki hipotensyjne stanowią istotny element terapii nadciśnienia tętniczego, ze względu na dodatkowe korzyści, jakie przynoszą w zakresie poprawy skuteczności i tolerancji leczenia, wynikającej z wytrzymałości terapeutycznej i stopnia współpracy pacjenta z lekarzem. W nadciśnieniu tętniczym 2. stopnia są podstawową opcją terapeutyczną, a enalapril z lerkaniidipiną stanowi nowy typ połączenia leków hipotensyjnych w preparacie złożonym. Choć nowocześniejszy lek z grupy antagonistów wapnia, taki jak lerkaniidipina oraz ciągle popularny i chętnie stosowany z grupy inhibitorów ACE — enalapril mają już ugruntowaną pozycję w leczeniu nadciśnienia tętniczego i jego powikłań sercowo-naczyniowych, co staraliśmy się przedstawić powyżej, to połączenie ich w preparacie złożonym nie było dotąd stosowane i na pewno może stać się interesującą alternatywą dla obecnie stosowanych połączeń leków hipotensyjnych.

Wynik badań oceniających bezpośrednio preparat złożony enalapril–lerkanidipina wykazały jego wysoką skuteczność w obniżaniu ciśnienia tętniczego z jednocześnie dobrą tolerancją leczenia, gdzie tylko nieliczni pacjenci przerywali udział w badaniu z po-

wodu działań niepożądanych, nawet w przypadku terapii długoterminowej. Naturalne wskazanie dla połączenia enalaprilu z lerkaniidipiną to niepokładane nadciśnienie tętnicze 2. stopnia u pacjentów, którzy wymagają skutecznej blokady układu renina–angiotensyna–aldosteron. W nadciśnieniu tętniczym powikłanym chorobą niedokrwienną serca, przewlekłą chorobą nerek to połączenie może być z powodzeniem stosowane łącznie z beta-adrenolitykiem czy diuretykiem, szczególnie w razie konieczności intensyfikacji leczenia hipotensyjnego za pomocą trzech leków. Podobnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i towarzyszącą cukrzycą lub zespołem metabolicznym.

Podsumowując, połączenie enalaprilu z lerkaniidipiną stanowi nowy, interesujący typ leku złożonego, ułatwiający prowadzenie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz różnego rodzaju powikłaniami sercowo-naczyniowymi, który zapewne na stałe wejdzie do armamentarium złożonych leków hipotensyjnych.

Deklaracja konfliktu interesów: Autorzy otrzymywali honoraria za udział w ciałach doradczych lub wykłady w sesjach satelitarnych następujących producentów enalaprilu i/lub lerkaniidipiny: KJF — Actavis, Berlin-Chemie, Krka, Polpharma, Recordati; KN — Berlin-Chemie, Krka, Polpharma, Recordati; KW — Berlin-Chemie, Krka, Polpharma; FMS — Berlin-Chemie, Krka, Polpharma, Recordati; AT — Berlin-Chemie, Polpharma, Recordati.

Piśmiennictwo

1. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016; 37(42): 3232–3245, doi: [10.1093/eurheartj/ehw334](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw334), indexed in Pubmed: [27523477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27523477/).
2. Zdrojewski T, Bandosz P, Rutkowski M, et al. Rozpowszechnienie, wykrywanie i skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce

- wyniki badania NATPOL 2011. Nacisnienie Tętnicze. 2014; 18: 116–117.
3. Widecka K, Grodzicki T, Narkiewicz K, et al. Zasadę postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Arterial Hypertens.* 2011; 15: 55–82.
 4. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med.* 2009; 122(3): 290–300, doi: [10.1016/j.amjmed.2008.09.038](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.038), indexed in Pubmed: [19272490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19272490/).
 5. Rosenthal T, Gavras I, Gavras I, et al. Combination therapy as first-line treatment for hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2004; 6(4): 267–272, indexed in Pubmed: [15257860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15257860/).
 6. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366(9489): 895–906, doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)67185-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67185-1), indexed in Pubmed: [16154016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16154016/).
 7. Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens.* 2004; 22(8): 1453–1458, indexed in Pubmed: [15257162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15257162/).
 8. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension.* 2010; 55(2): 399–407, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816), indexed in Pubmed: [20026768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20026768/).
 9. Makani H, Bangalore S, Romero J, et al. Effect of renin-angiotensin system blockade on calcium channel blocker-associated peripheral edema. *Am J Med.* 2011; 124(2): 128–135, doi: [10.1016/j.amjmed.2010.08.007](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.08.007), indexed in Pubmed: [21295192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21295192/).
 10. Hair PI, Scott LJ, Perry CM. Fixed-Dose Combination Lercanidipine/Enalapril. *Drugs.* 2007; 67(1): 95–106, doi: [10.2165/00003495-200767010-00007](https://doi.org/10.2165/00003495-200767010-00007).
 11. Barrios V, Navarro A, Esteras A, et al. Investigators of ELYPSE Study (Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad). 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, indexed in Pubmed: [12035878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12035878/).
 12. Soma MR, Natali M, Donetti E, et al. Effect of lercanidipine and its (R)-enantiomer on atherosclerotic lesions induced in hypercholesterolemic rabbits. *Br J Pharmacol.* 1998; 125(7): 1471–1476, doi: [10.1038/sj.bjp.0702221](https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0702221), indexed in Pubmed: [9884075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9884075/).
 13. Corsini A, Accomazzo MR, Canavesi M, et al. The new calcium antagonist lercanidipine and its enantiomers affect major processes of atherogenesis in vitro: is calcium entry involved? *Blood Press Suppl.* 1998; 2: 18–22, indexed in Pubmed: [9850438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9850438/).
 14. Rachmani R, Levi Z, Zadok BS, et al. 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(3): 302–307, doi: [10.1067/mcp.2002.127110](https://doi.org/10.1067/mcp.2002.127110), indexed in Pubmed: [12235451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12235451/).
 15. Canavesi M, Baldini N, Leonardi A, et al. In vitro inhibitory effect of lercanidipine on cholesterol accumulation and matrix metalloproteinases secretion by macrophages. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004; 44(4): 416–422, indexed in Pubmed: [15454849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15454849/).
 16. Bang LM, Chapman TM, Goa KL. Lercanidipine: a review of its efficacy in the management of hypertension. *Drugs.* 2003; 63(22): 2449–2472, indexed in Pubmed: [14609358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14609358/).
 17. Głuszek J, Pawlaczek K. Działania niepożądane antagonistów wapnia. *Choroby Serca i Naczyń.* 2006; 3: 18–31.
 18. Fogari R, Malamani G, Zoppi A, et al. Comparative effect of lercanidipine and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on ankle volume and subcutaneous interstitial pressure in hypertensive patients: a double-blind, randomized, parallel-group study. *Current Therapeutic Research.* 2000; 61(12): 850–862, doi: [10.1016/s0011-393x\(00\)90012-2](https://doi.org/10.1016/s0011-393x(00)90012-2).
 19. Vasigar P, Batmanabane M. Anti-inflammatory activity of calcium-channel blocker lercanidipine hydrochloride. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013; 4(4): 238–242, doi: [10.4103/0976-500X.119707](https://doi.org/10.4103/0976-500X.119707), indexed in Pubmed: [24250199](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24250199/).
 20. Rizzoni D, Porteri E, De Ciuceis C, et al. CENTRO (CandEsartaN on a Therosclerotic Risk factors) study investigators. Effects of candesartan cilexetil and enalapril on structural alterations and endothelial function in small resistance arteries of spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998; 32(5): 798–806, indexed in Pubmed: [9821855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9821855/).
 21. Hosomi N, Mizushige K, Ohyama H, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with enalapril slows progressive intima-media thickening of the common carotid artery in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke.* 2001; 32(7): 1539–1545, indexed in Pubmed: [11441198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11441198/).
 22. Mancia G, Coca A, Chazova I, et al. FELT investigators. Effects on office and home blood pressure of the lercanidipine-enalapril combination in patients with Stage 2 hypertension: a European randomized, controlled clinical trial. *J Hypertens.* 2014; 32(8): 1700–7; discussion 1707, doi: [10.1097/HJH.0000000000000239](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000239), indexed in Pubmed: [24906174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24906174/).
 23. Scholze J, Bramlage P, Trenkwalder P, et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of lercanidipine and enalapril in daily practice. A comparison of office, self-measured and ambulatory blood pressure. *Expert Opin Pharmacother.* 2011; 12(18): 2771–2779, doi: [10.1517/14656566.2011.626770](https://doi.org/10.1517/14656566.2011.626770), indexed in Pubmed: [21999703](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21999703/).
 24. Puig JG, Calvo C, Luurila O, et al. Lercanidipine, enalapril and their combination in the treatment of elderly hypertensive patients: placebo-controlled, randomized, crossover study with four ABPM. *J Hum Hypertens.* 2007; 21(12): 917–924, doi: [10.1038/sj.jhh.1002248](https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002248), indexed in Pubmed: [17581601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17581601/).
 25. Barrios V, Escobar C, de la Figuera M, et al. Tolerability of high doses of lercanidipine versus high doses of other dihydropyridines in daily clinical practice: the TOLERANCE Study. *Cardiovasc Ther.* 2008; 26(1): 2–9, doi: [10.1111/j.1527-3466.2007.00035.x](https://doi.org/10.1111/j.1527-3466.2007.00035.x), indexed in Pubmed: [18466416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18466416/).
 26. Rump LC. Efficacy and tolerability of the fixed lercanidipine-enalapril combination in the treatment of patients with essential hypertension. *Arzneimittelforschung.* 2010; 60(3): 124–130, doi: [10.1055/s-0031-1296260](https://doi.org/10.1055/s-0031-1296260), indexed in Pubmed: [20422943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20422943/).
 27. Derosa G, Bonaventura A, Romano D, et al. Enalapril/lercanidipine combination on markers of cardiovascular risk: a randomized study. *J Am Soc Hypertens.* 2014; 8(6): 422–428, doi: [10.1016/j.jash.2014.03.329](https://doi.org/10.1016/j.jash.2014.03.329), indexed in Pubmed: [24836352](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24836352/).
 28. Derosa G, Bonaventura A, Romano D, et al. Effects of enalapril/lercanidipine combination on some emerging biomarkers in cardiovascular risk stratification in hypertensive patients. *J Clin Pharm Ther.* 2014; 39(3): 277–285, doi: [10.1111/jcpt.12139](https://doi.org/10.1111/jcpt.12139), indexed in Pubmed: [24635387](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24635387/).
 29. Ghiadoni L, Bruno RM, Cartoni G, et al. Combination therapy with lercanidipine and enalapril reduced central blood pressure augmentation in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Vascul Pharmacol.* 2015 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.vph.2015.06.004](https://doi.org/10.1016/j.vph.2015.06.004), indexed in Pubmed: [26070528](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26070528/).
 30. Egan CG, Pontremoli R. Role of the fixed-dose combination lercanidipine-enalapril in renal protection. *J Nephrol.* 2011; 24(4): 428–437, indexed in Pubmed: [21279953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21279953/).
 31. 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, indexed in Pubmed: [15717638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15717638/).
 32. Angeloni E, Vitaterna A, Lombardo P, et al. Single-pill combination therapy in the initial treatment of marked hypertension: a propensity-matched analysis. *Clin Exp Hypertens.* 2015; 37(5): 404–410, doi: [10.3109/10641963.2014.987395](https://doi.org/10.3109/10641963.2014.987395), indexed in Pubmed: [25496379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25496379/).