

Jahrgang 26

Nummer 16/2004

Lercanidipin (E. Gysling) ..... 61

Ein weiterer Dihydropyridin-Kalziumantagonist, der zur antihypertensiven Therapie eingesetzt werden kann. Ähnlich wie Lacidipin verursacht Lercanidipin seltener Ödeme als Amlodipin; letzteres ist jedoch ungleich besser dokumentiert.

Welche Information brauchen wir? (E. Gysling) ..... 63

## Synopsis

### Lercanidipin

E. Gysling

Lercanidipin (Zanidip<sup>®</sup>), ein Dihydropyridin-Kalziumantagonist, wird zur Behandlung der essentiellen Hypertonie empfohlen.

#### Chemie/Pharmakologie

Lercanidipin ist ein *Dihydropyridin* mit ausgeprägten lipophilen Eigenschaften.<sup>1</sup> Das Medikament wird als Razemat angewendet; für die blutdrucksenkende Wirkung ist das S-Enantiomer verantwortlich. In Tierversuchen hat Lercanidipin typische kalziumantagonistische Eigenschaften gezeigt, d.h. es hemmt das Einströmen von Kalziumionen durch die Zellwand von glatten Muskelzellen. So wirkt es gefässerweiternd und senkt den peripheren Gefässwiderstand. Gemäss Daten aus In-vitro-Versuchen wirkt sich Lercanidipin selektiv auf Gefässmuskelzellen aus und beeinflusst Muskelzellen im Darm oder in der Blase wenig. In Tierversuchen hatte Lercanidipin auch eine geringere negativ-inotrope Wirkung als mehrere andere Dihydropyridin-Kalziumantagonisten. Ebenso fand sich nur ein geringer Einfluss auf die Aktivität des Sympathikus (Herzfrequenz, Noradrenalinpiegel). Auf die Lipidwerte und den Blutzucker übt Lercanidipin keinen nennenswerten Einfluss aus.<sup>1</sup>

#### Pharmakokinetik

Lercanidipin wird gastrointestinal praktisch vollständig resorbiert, jedoch in hohem Ausmass präsystemisch metabolisiert («first pass»). Wird das Medikament nüchtern eingenommen, so beträgt die Bioverfügbarkeit 3 bis 4%, bei Einnahme nach dem Essen durchschnittlich etwa 10%. Maximale Plasmaspiegel werden 2 bis 3 Stunden nach der Einnahme erreicht. Lercanidipin hat eine nicht-lineare Kinetik – höhere Dosen erzeugen überproportional höhere Spiegel. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 8 bis 10 Stunden. Da sich die Substanz in der Lipidschicht der Zellmembran anreichert, dauert ihre Wirkung aber länger an, so dass mit einer Dosis pro Tag eine 24-Stunden-Wirkung auf den Blutdruck erreicht wird.

Für den Metabolismus von Lercanidipin ist im wesentlichen das Isoenzym CYP3A4 verantwortlich. Gemäss den Resultaten von Studien mit humanen Lebermikrosomen kann Lercanidipin in hohen Dosen CYP3A4 und CYP2D6 hemmen. Die Metaboliten sind inaktiv und werden etwa zur Hälfte mit dem Urin und mit dem Stuhl ausgeschieden.<sup>2</sup>

Bei älteren Leuten und bei Personen mit einer leichten Beeinträchtigung der Leber- oder Nierenfunktion ist die Pharmakokinetik nicht wesentlich verändert. Höhere Spiegel und eine entsprechend ausgeprägtere blutdrucksenkende Wirkung werden bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz beobachtet;<sup>2</sup> auch bei Leberinsuffizienz ist mit einer verstärkten Wirkung zu rechnen.

#### Klinische Studien

Die antihypertensive Wirkung von Lercanidipin wurde in zahlreichen, vorwiegend kurzdauernden Studien dokumentiert. Das Medikament ist in einzelnen Ländern (z.B. Deutschland) schon seit mehreren Jahren im Handel, in den USA jedoch bisher nicht zugelassen.

In der Regel wurden Personen mit einer leichten bis mittelschweren arteriellen Hypertonie (d.h. mit einem diastolischen Blutdruck zwischen 95 und 115 mm Hg) in die Studien aufgenommen, vereinzelt auch solche mit höheren Blutdruckwerten. Lercanidipin wurde täglich einmal verabreicht, meistens initial in einer Dosis von 10 mg. Nach einigen Wochen war eine Steigerung der Tagesdosis auf 20 mg (zum Teil auch auf 30 mg) möglich. Die Blutdruckmessung erfolgte normalerweise etwa 24 Stunden nach der vorausgehenden Dosis.

Im Vergleich mit *anderen Kalziumantagonisten* erwies sich Lercanidipin als ungefähr gleich stark blutdrucksenkend. Beispielsweise wurden in einer Doppelblindstudie 250 Personen mit einer leichten bis mittelschweren Hypertonie mit Lercanidipin (10 mg/Tag), *Felodipin* (10 mg/Tag, Plendil<sup>®</sup> u.a.) oder mit einer retardierten Form von *Nifedipin* (30 mg/Tag, Adalat<sup>®</sup> u.a.) behandelt. War die Blutdrucksenkung nach 4 Wochen noch ungenügend, so wurde die Tagesdosis verdoppelt. Nach 8 Wochen Behandlung fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen.<sup>3</sup>

Die grösste bisher veröffentlichte Doppelblindstudie wurde bei 828 Personen im Alter von mindestens 60 Jahren durchgeführt; initial lagen die systolischen Blutdruckwerte zwischen 161 und 210 mm Hg, die diastolischen zwischen 96 und 115 mm Hg. Lercanidipin wurde während mindestens 6 Monaten mit *Amlodipin*