



SADRŽAJ TABLE OF CONTENTS

Novosti o Registru bolesnika
sa zatajivanjem srca HKD
Novelties about the Registry
of patients with heart
failure of the Croatian
Cardiac Society str. 28

Sastanak HKD
Podružnica sjeverozapadne
Hrvatske u Daruvaru
Meeting of the Croatian
Cardiac Society — Croatian
North-Western
Subsidiary in Daruvar str. 30

Nejasno u članku
"Registar za akutni
infarkt miokarda"
Unclear in the article
"Registry for acute
myocardial infarction" str. 31

Odgovor na primjedbe
dr. Bilića
Answer to the remarks
of Dr Bilić str. 32

Postupak uclanjenja
novih članova u Hrvatsko
kardiološko društvo
Procedure of becoming
new members in the
Croatian Cardiac
Society str. 33

Terapijski profil valsartana
Therapeutic profile of
valsartan str. 34



Stručni rad UDK/UDC 616.12.008.331.1 Professional paper
615.22

Lerkanidipin — novi kalcijски antagonist na Listi lijekova

Lercanidipine — the new calcium antagonist in the Drug List

Aleksandar Knežević

Opća bolnica Zadar, Zadar, Hrvatska • Zadar General Hospital, Zadar, Croatia

SAŽETAK: Iako postoje brojni antihipertenzivni lijekovi, liječenje arterijske hipertenzije (AH) i dalje je neodgovarajuće. Glavni razlog za lošu kontrolu AH je loša suradljivost pacijenata pri uzimanju antihipertenziva. Činitelji koji djeluju na suradljivost su: životna dob, režim doziranja (više lijekova, više dnevnih doza), cijena i podnošljivost lijeka. Lerkanidipin (Lercanil®) je novi dihidropiridinski kalcijски antagonist na Dopunskoj listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Njegove glavne prednosti, pri odabiru kalcijskog antagonista za liječenje AH, predstavljaju povoljan učinak na glomerulsku cirkulaciju, dokazano nefroprotektivno djelovanje u dijabetičara, visoka vazoselektivnost te izrazito dobar sigurnosni profil. Navedenim osobinama lerkanidipin omogućuje bolju suradljivost i ustrajnost pacijenata u liječenju AH, a time posredno dovodi i do manjih ukupnih troškova u prevenciji i liječenju kardiovaskularnih bolesti.

KLJUČNE RIJEČI: lerkanidipin, kalcijски antagonist, arterijska hipertenzija, nuspojave

ABSTRACT: Even though there are numerous antihypertensive drugs, the treatment of arterial hypertension (AH) remains inadequate. The main reason for poor control of AH is a bad cooperation by patients when taking antihypertensives. The factors affecting such cooperation are age, dosing scheme (various drugs, numerous daily doses), prices and drug tolerance. Lercanidipine (Lercanil®) is new dihydropyridine calcium antagonist in the Supplementary Drug List of the Croatian Institution for Health Insurance. Its main advantage, when choosing a calcium antagonist for treating AH is the beneficial effect on glomerular circulation, proven renal protective effects for diabetics, high vasoselectivity and an exceptionally good safety profile. Due to its stated properties lercanidipine allows better participation and perseverance by patients in the treatment of AH, and therefore indirectly leads on the whole to lowering costs in the prevention and treatment of cardiovascular disease.

KEYWORDS: lercanidipine, calcium antagonists, hypertension, adverse effects



Spoznaja o važnosti arterijske hipertenzije (AH) u razvoju kardiovaskularnih bolesti (KVB), kao i njezino liječenje, bitno su unaprijeđeni u posljednjih dvadesetak godina. U tom razdoblju u liječenje AH uključen je priličan broj novih lijekova što je dovelo do boljeg liječenja te sukladno tome (uz prevenciju i ostale načine liječenja) smanjenja smrtnosti od KVB. Unatoč tome, kardiovaskularna smrtnost i dalje je visoka, posebice u tranzicijskim zemljama poput Hrvatske.

Premda postoje brojni antihipertenzivni lijekovi, liječenje AH i dalje je neodgovarajuće. Dobra kontrola AH s vrijednostima arterijskog tlaka (AT) od 140/90 mmHg ili nižim postiže se u 23% pacijenata u SAD-u i Kanadi te svega 5-9% u europskim zemljama¹. Glavni razlog za lošu kontrolu AH je loša suradljivost pacijenata pri uzimanju antihipertenzivnih lijekova. Činitelji koji djeluju na suradljivost pacijenata su: dob, režim doziranja (više lijekova, uzimanje lijeka u više dnevnih doza), cijena i (kao najvažnije) podnošljivost lijeka. Meta-analiza kontroliranih kliničkih ispitivanja u kojima je sudjelovalo 29.000 ispitanika s AH pokazala je da je zbog nuspojava 15,3% ispitanika prestalo uzimati terapiju.

U svakodnevnoj kliničkoj praksi postotak pacijenata koji neadekvatno ili nikako ne uzimaju antihipertenzive znatno je veći. Tako je u jednoj analizi 15.000 hipertoničara u SAD nakon četiri godine terapije svega 44,8% pacijenata starijih od 65 godina uzimalo na početku liječenja propisani kalcijski antagonist. Za diuretike, beta-blokatore i ACE inhibitore te su vrijednosti iznosile 20,5%, 43,0% i 48,2%. Dvije trećine pacijenata koji nisu surađivali pri liječenju prekinulo je terapiju, dok je jedna trećina sama promijenila lijek. Nepridržavanje uputa liječnika rezultiralo je povećanim brojem kontrolnih pregleda, povećanim brojem hospitalizacija i dužim bolničkim liječenjem, što je uzrokovalo povećanje troškova liječenja².

Lerkanidipin (Lercanil[®]), kao novi kalcijski antagonist s dobrim sigurnosnim profilom, omogućuje bolju suradljivost pacijenata u liječenju AH, a time posredno dovodi do manjih ukupnih troškova. To je kalcijski antagonist iz skupine dihidropiridina koji inhibira prolaz kalcija kroz stanične membrane u stanice srčanog mišića i glatkih mišića krvnih žila. Mehanizam njegova antihipertenzivnog djelovanja rezultat je izravnog relaksirajućeg učinka na glatke mišiće krvnih žila s posljedičnim smanjenjem ukupnog perifernog otpora. Iako ima kratki farmakokinetički poluvijek u plazmi, lerkanidipin ima produženi antihipertenzivni učinak zbog dugotrajnog učinka na receptoru i staničnoj membrani. Lerkanidipin nema negativan inotropni učinak zbog svoje visoke vaskularne selektivnosti. Zbog postupnog vazodilatacijskog djelovanja lerkanidipin hidroklorida vrlo su rijetko zabilježeni slučajevi akutne hipotenzije s refleksnom tahikardijom. Lerkanidipin ima i jedinstven učinak na bubrežnu cirkulaciju. Za razliku od drugih dihidropiridinskih kalcijških antagonista koji dilatiraju samo aferentne glomerulske arteriole, lerkanidipin dilatira i eferentne glomerulske arteriole. To znači da je intrakapilarni tlak (kao i intraglomerulski tlak koji dovodi do proteinurije) niži pri primjeni lerkanidipina u odnosu na druge dihidropiridinske kalcijške antagoniste pri ekvipotentnim dozama, što doprinosi njegovu renoprotektivnom učinku³. To je dokazano u DIAL studiji, u kojoj je lerkanidipin u dozi od 10-20 mg uspoređivan s ramiprilom 5-10 mg u pacijenata s dijabetesom te gdje je primjena oba lijeka

Awareness of the importance of arterial hypertension (AH) in the development of cardiovascular disease (CVD), including its treatment, has greatly improved in the last twenty years. During that period, the treatment of AH has included a significant number of new drugs resulting in better treatment and accordingly (along with prevention and other forms of treatment) a reduction in fatalities from CVD. However, cardiovascular mortality remains high, especially in transitional countries such as Croatia.

In spite of numerous antihypertensive drugs, the treatment of AH continues to be inadequate. Proper control of AH showing values of blood pressure (BP) amounting to 140/90 mmHg or lower is achieved in 23% of patients in the USA and Canada and only 5-9% in European countries¹. The main reason for inadequate control of AH is poor cooperation by patients when taking antihypertensive drugs. The factors affecting cooperation by patients are age, dosing schemes (numerous drugs, consumption of drugs in multiple daily doses), price and (the most importantly) drug tolerance. Meta-analysis of controlled clinical studies where 29,000 respondents with AH participated, has shown that due to adverse effects, 15.3% of respondents ceased to take therapy.

In everyday clinical practice, the percentage of patients who inadequately or completely fail to take antihypertensives is significantly greater. For instance, in one such analysis, 15,000 hypertensive patients in the USA following 4 years of therapy resulted in only 44.8% of patients older than 65 years taking the prescribed calcium antagonist at the beginning of treatment. In regards to diuretics, beta-blockers and ACE inhibitors, these values amounted to 20.5%, 43.0% and 48.2% respectively. Two-thirds of patients not cooperating in the treatment abandoned the therapy, while one third of patients changed a drug. Non-adherence to medical instructions resulted in an increase in the number of medical check-ups, an increase in the number of hospitalizations, and longer hospital treatments, resulting in increased medical costs².

Lercanidipine (Lercanil[®]), the new calcium antagonist showing a good safety profile, results in better patient cooperation during AH treatment, and therefore also leads to lower cumulative costs. This is the calcium antagonist from the group of dihydropyridines that inhibits calcium from passing through cell membranes into the heart muscle and smooth muscle of blood vessels. The mechanism for its antihypertensive action results from a direct relaxing effect on the smooth muscles of blood vessels with a consequential reduction in total peripheral resistance. Even though it possesses a short pharmacokinetic half-life in plasma, lercanidipine has an extended antihypertensive effect due to a long-term effect on the receptor and cell membrane. Lercanidipine has no negative inotropic effect due to its high vascular selectivity. Due to the gradual vasodilatation effect of lercanidipine hydrochloride, there are very few recorded cases of acute hypertension with reflexive tachycardia. Lercanidipine has a unique effect on renal circulation. Unlike some other dihydropyridine calcium antagonists that dilate only afferent glomerular arterioles, lercanidipine also dilates efferent glomerular arterioles. This means that intracapillary pressure (as well as intraglomerular pressure that leads to proteinuria) is lower when lercanidipine is administered in comparison to other dihydropyridine calcium antagonists in the equipotent doses, leading to its nephroprotective effect³. This is proven in the DIAL study, where lercanidipine in doses of 10-20 mg is comparable to 5-10 mg of ramipril in diabetic patients and



dovela do značajne redukcije albuminurije, bez statistički značajne razlike u učinkovitosti⁴.

Antihipertenzivni učinak lercanidipina dokazan je u velikom broju kliničkih ispitivanja u kojima je uspoređivan s drugim antihipertenzivima u pacijenata s blagom do umjerenom AH, pacijenata s rezistentnom i teškom AH te u osoba starije životne dobi. U dvostruko slijepoj studiji uspoređivani su antihipertenzivni učinci 10 mg lercanidipina, 10 mg felodipina te 30 mg nifedipina dugog djelovanja. U ispitivanju je sudjelovalo 250 pacijenata s dijastoličkim AT 95-110 mmHg. Na kraju ispitivanja (nakon 8 tjedana), broj pacijenata s dobro reguliranim AT (< 140/90 mmHg) je bio podjednak u sve tri skupine, ali je broj ispitanika koji su napustili studiju zbog nuspojava bio najmanji u skupini koja je liječena lercanidipinom (0,9%) u odnosu na 3,8% u nifedipinskoj te 4,5% u felodipinskoj skupini. Ova studija, uz druge, potvrdila je dobru podnošljivost lercanidipina u odnosu na druge dihidropiridinske kalcijске antagoniste⁵.

Uključivanjem lercanidipina na Dopunsku listu lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje naši bolesnici su dobili mogućnost liječenja novim dihidropiridinskim kalcijским antagonistom dugog djelovanja s vrlo povoljnim farmakološkim profilom, posebno malim brojem nuspojava te dokazanim učinkom u liječenju AH. Njegova glavne prednosti pri odabiru kalcijskog antagonista za liječenje AH su: povoljan učinak na glomerulsku cirkulaciju, dokazano nefroprotektivno djelovanje u pacijenata s dijabetesom, visoka vazoselektivnost te izrazito dobar sigurnosni profil.

Received: 1st Apr 2009

E-mail: aleksandar.knezevic@zd.htnet.hr

Literature

- 1) Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. *JAMA* 2003;289:2363-9.
- 2) Conlin PR, Gerth WC, Fox J, Roehm JB, Boccuzzi SJ. Four-year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan versus other antihypertensive drug classes. *Clin Ther* 2001;23:1999-2010.
- 3) Messerli FH. Calcium antagonists in hypertension: from hemodynamics to outcomes. *Am J Hypertens* 2002;15:94S-97S.
- 4) Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A, Grazioli V, Lapolla A, Fioretto P, et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *DIAL study (Diabete, Ipertensione, Albuminuria, Lercanidipina)*. *Diab Nutr Metab* 2004;17:259-66.
- 5) Romito R, Pansini MI, Perticone F, Antonelli G, Pitzalis M, Rizzon P. Comparative effect of lercanidipine, felodipine and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: the lercanidipine in adults (LEAD) study. *J Clin Hypertens* 2003;5:249-53.

Uputa autorima

Kardio list (ISSN tiskanog izdanja 1846-0836; ISSN mrežnog izdanja 1846-3231) je dvojezični časopis Hrvatskog kardiološkog društva koji izlazi osam do deset puta godišnje kao mjesečno ili dvomjesečno izdanje. Svim zainteresiranim čitateljima omogućen je otvoreni pristup objavljenim priložima na hrvatskom i engleskom jeziku.

Uredništvo *Kardio lista* putem elektroničke pošte na adresu kardio@kardio.hr prima sljedeće kategorizirane ili razne priloge iz područja kardiologije na hrvatskom i/ili engleskom jeziku: znanstvene i stručne radove, pregledne radove, kratka i prethodna priopćenja, izlaganja i sažetke sa skupova, vijesti, prikaze knjiga, pisma uredniku i ostale priloge. Regularna duljina teksta, napisanog prema uputama International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (www.icmje.org) i pohranjenog u obliku *ime_dokumenta.doc* ili *ime_dokumenta.rtf* iznosi do najviše 4.500 znakova s razmacima, osim cjelovitih, kategoriziranih članaka koji mogu biti duljine do 9.000 znakova. Kategorizacija priloga vrši se prema Uputama za uredništva časopisa koje su dostupne na portalu znanstvenih časopisa Republike Hrvatske "Hrčak" (<http://hrcak.srce.hr>). Svi kategorizirani prilozi trebaju se sastojati od sažetka (maksimalno do 250 riječi), ključnih riječi (do 5 riječi), teksta članka koji može uključivati tablice i/ili slikovne prikaze te odjeljka literatura.

Uredništvo ima pravo kraćenja tekstova. Svi objavljeni članci predstavljaju stavove i mišljenje njihovih autora koji preuzimaju punu odgovornost za sve što je iznešeno u radu, bez odgovora na recenziju. Objavljeni materijal smije biti reproduciran uz pisanu suglasnost izdavača.