

6. Klein S., MD, Allison D. B., PhD, Heymsfield S. B., MD, Kelley D. E., MD, Leibel R. L., MD, Nonas C., MS. Waist Circumference and Cardiometabolic Risk. *Diabetes Care* In Press, published online March 14, 2007.
7. Kono S. Anthropometric indices as predictors for diabetes risk: epidemiological findings and their implications. În: *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2009, vol. 4 nr 2, p. 99-101.
8. Lago R., Premranjan P., Nesto R. Diabetes and hypertension. În: *Nature clinical practice Endocrinology & Metabolism.* 2007, vol. 3, nr 10, p. 667.
9. Lima N. Și alții. Prevalence of insulin resistance and related risk factors for cardiovascular disease in patients with essential hypertension. În: *American Journal of Hypertension.* 2009, vol. 22, nr 1, p. 106-111.
10. Reddy A., Gajula S., Brietzke S. Insulin Secretory and Insulin Resistance Defects in Type 2 Diabetes Mellitus. În: *Endocrinology.* 2007, vol. 6, part 3, p.1-11.
11. Redinger Richard N., MD. The Pathophysiology of Obesity and Its Clinical Manifestations. În: *Gastroenterology & Hepatology Volume 3, Issue 11 November 2007.*
12. Ruhm C. Current and Future Prevalence of Obesity and Severe Obesity in the United States. În: *Forum for Health Economics & Policy, Berkeley Electronic Press.* 2007, vol. 10, nr 2, p. 1086-1086.
13. Sweeting Helen N., Measurement and Definition of Obesity In Childhood and Adolescence: A field guide for the uninitiated. Review. În: *Nutritional Journal* 6, October 2007, p. 32.

## **LERCANIDIPINA: ASPECTE DE EFICIENȚĂ ANTIHIPERTENSIVĂ ȘI PLEIOTROPISM**

**Valeriu Revenco, Marcel Abraș**

Catedra Cardiologie, USMF "N. Testemițanu"

### **Summary**

#### ***Lercanidipine: issues of antihypertensive efficiency and pleiotropism***

In this article have been discussed the antihypertensive efficacy of lercanidipine, a new dihydropyridine calcium channel blocker of the third generation, compared with other CCBs and other antihypertensive agents. Its main advantage over first- and second-generation CCBs is less incidence of adverse effects, such as reflex tachycardia and peripheral edema. The improved tolerability profile of lercanidipine might help to partly overcome the problem of the poor adherence to antihypertensive therapy. Recent data suggest that lercanidipine have some pleiotropic renoprotective, antioxidant, antihypertrophic properties, could improve insulin resistance in diabetic patients and in patients with metabolic syndrome.

### **Rezumat**

În acest articol a fost pusă în discuție eficacitatea antihipertensivă a lercanidipinei, unui nou blocant al canalelor de calciu dihidropiridinic de a treia generație, în comparație cu alți BCC și alte remedii antihipertensive. Avantajul său principal versus BCC de prima și a doua generație este incidența mai mică de efecte adverse, cum ar fi tahicardia reflexă și edemul periferic. Profilul său de tolerabilitate ameliorat ar putea ajuta parțial la depășirea problemei de aderență scăzută la tratament antihipertensiv. Datele recente sugerează că lercanidipina posedă anumite proprietăți pleiotrope nefroprotective, antioxidante, antihipertrofice, ar putea îmbunătăți rezistența la insulină la pacienții diabetici și la pacienții cu sindrom metabolic.

### **Introducere**

Conform ultimului Ghid privind Managementul Hipertensiunii Arteriale al Societății Europene de Hipertensiune și Societății Europene de Cardiologie, blocanții canalelor de calciu (BCC) sunt remedii de elecție utilizate în HTA pentru categoriile de pacienți: vârstnici, rasă afro-

americană, cu sindrom metabolic, diabet zaharat, sarcină, ateroscleroză asimptomatică, hipertrofie ventriculară stângă, angină pectorală, boală arterială periferică [20], eficacitatea lor antihipertensivă înaltă fiind adesea compromisă prin reacțiile adverse, care afectează negativ complianța pacientului la tratamentul indicat. Tolerabilitatea, alături de eficacitate și accesibilitate, este una dintre determinantele obligatorii ale complianței la tratament. Astfel, diminuarea incidenței de efecte adverse este însoțită de creșterea ratei de complianță la tratament. Cercetările farmacologice recente au fost direcționate spre elaborarea noilor BCC cu profil de tolerabilitate ameliorat [14].

*Lercanidipina* este un BCC dihidropiridinic vasoselectiv de generația a III-a cu efect vasodilatativ sistemic datorat acțiunii inhibitorii la nivelul canalelor de calciu de tip-L (“long-lasting”), situate în membranele celulelor musculare netede vasculare cu contribuție efectivă la cuplarea excitație-contrație [24]. Posedă capacități înalt lipofile care determină o instalare lentă și treptată a efectului și o durată de acțiune mai îndelungată comparativ cu alte dihidropiridine [25]. În studii clinice lercanidipina a fost bine tolerată, a demonstrat o incidență totală de efecte adverse mai redusă (studiile TOLERANCE, ELLE) [4,10], care prezintă rezultatul efectului îndelungat de blocare vasoselectivă a intrării de calciu, fără activare simpatică a tahicardiei reflexe și fără efect inotrop negativ. Eficacitatea a fost evaluată în studii noncomparative (stidiile ELYPSE, LAURA etc.) [6,3] și comparative cu alte BCC (COHORT, LEAD) și diferite medicamente antihipertensive [1,18,19,32]. Rezultatele arată că lercanidipina este cel puțin la fel de eficace ca alte medicamente antihipertensive. Lercanidipina, de asemenea, s-au dovedit a fi utilă la pacienți cu hipertensiune arterială severă sau rezistentă, la vârstnici și pacienți cu diabet zaharat sau sindrom metabolic [1,2].

*Eficacitatea antihipertensivă și profilul de tolerabilitate.* Lercanidipina s-a prezentat în cadrul studiilor clinice drept un remediu antihipertensiv potent, eficacitatea căruia corespunde imperativului de control tensional adecvat la pacienții cu hipertensiune arterială de gradul I și II, fiind totodată bine tolerat în monoterapie sau în tratament combinat. Mai multe studii de scară largă au arătat că lercanidipina este eficace la pacienții cu hipertensiune arterială și boli concomitente sau factori de risc. Astfel de dovezi au fost prezentate de studiul ELYPSE (*Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad*): 9059 pacienți în vârstă de 63±11 ani, cu HTA gradul I sau II și o gamă de factori suplimentari de risc, cum ar fi obezitatea, hipercolesterolemia, tabagismul și diabetul zaharat, cărora medicii curanți le-au indicat BCC dihidropiridinic (inclusiv 1267 pacienți - 14% au prezentat reacții adverse la alte preparate antihipertensive) au administrat timp de 3 luni lercanidipină 10 mg o dată pe zi. Reduceri semnificative ale TA sistolice și diastolice, indiferent de ansamblul de factori de risc, au fost atinse la 1 lună, cu scăderi ușoare suplimentară la 2 luni, menținute la 3 luni. La sfârșitul studiului valorile-țintă ale TA diastolice au fost atinse la 64% dintre pacienți și ale TA sistolice la 32%. Însă, în subgrupul cu diabet zaharat (n = 1269) un control adecvat al TA (<130/85) a fost atins în doar 16,4%. Incidența globală a evenimentelor adverse a fost de 6,5%, dintre care cele mai frecvente au fost cefaleea (2,9%), edemul gleznelor (1,2%), înroșirea feței (1,1%) și palpitații cardiace (0,6%). Rata de retragere a fost <1%. Aceste date confirmă o eficacitate și tolerabilitate bună în practica clinică de zi cu zi [6].

Constatări similare au fost realizate într-un studiu observațional de 6 săptămâni cu 32345 de pacienți cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată și boli concomitente, cum ar fi diabetul zaharat, cardiopatia ischemică și insuficiența cardiacă [23].

Studiul LAURA (*estudio del comportamiento de LercA-nidipino segUn niveles de Riesgo cArdiovascular*) a urmărit eficacitatea și tolerabilitatea lercanidipinei în funcție de nivelul de risc cardiovascular într-un eșantion larg de populație hipertensivă. 3175 de pacienți cu hipertensiune arterială esențială ușoară și moderată, tratată sau netratată, cu diferite profiluri de risc cardiovascular global (mic, moderat, înalt, foarte înalt), în vârstă de 63±10 ani incluși în acest studiu multicentric, prospectiv, deschis, non-comparativ, au administrat lercanidipină (10 mg/zi într-o singură priză, titrată până la 20 mg/zi) timp de 6 luni. La fiecare vizită de urmărire (la 1, 3, 6 luni) s-a apreciat o scădere statistic semnificativă a TA sistolice și diastolice

comparativ cu valorile inițiale, cu atât mai evidentă cu cât riscul cardiovascular este mai important. Cele mai frecvente efecte adverse au fost edemele (5,1%), cefaleea (3,3%), bufeuri (2,5%) și astenia (1%). Doar 1,7% dintre pacienți au întrerupt tratamentul antihipertensiv din cauza evenimentelor adverse. Tolerabilitatea lercanidipinei a fost independentă de grupul de risc cardiovascular [3].

*Studii comparative cu alte BCC la pacientul vârstnic.* Generația a III este recunoscută a fi cel mai efectiv și bine tolerat subgrup de BCC dihidropiridinici, datorită timpului mai prelungit de înjumătățire plasmatică, păstrându-se în concentrații plasmatiche suficiente peste 24 ore. Efectele adverse tipice – tahicardia, palpitațiile cardiace, flushing-ul și edemele la glezne apar semnificativ mai rar comparativ cu primele două generații de dihidropiridine [26]. Studiile comparative cu referire la lercanidipină și alte dihidropiridine de generația a III – amlodipină și lacidipină au fost derulate în scopul aprecierii eficacității antihipertensive, dar și a tolerabilității și în final a complianței la noul preparat. Totodată, lercanidipina și-a demonstrat eficacitatea certă la pacienții vârstnici cu hipertensiune arterială ușoară și moderată.

Studiul COHORT (numit pentru grupul mare de participanți), cu o durată de 2 ani, multicentric, dublu-orb, randomizat, cu grupuri paralele, a inclus 828 pacienți hipertensivi în vârstă de  $\geq 60$  ani, cu TA sistolică 160-210 mmHg și/sau TA diastolică 96-115 mmHg după o perioadă de 14 zile fără remediu antihipertensiv, după care au fost randomizați în trei grupuri: lercanidipină 10-20 mg/zi, amlodipină 5-10 mg/zi și lacidipină 2-4 mg/zi. Rezultatele studiului au demonstrat o tolerabilitate clinică superioară a lercanidipinei și lacidipinei versus amlodipină, indiferent dacă au fost administrate în monoterapie sau în combinație cu alte remedii antihipertensive (enalapril, atenolol, hidroclorotiazid), manifestată prin rata edemelor semnificativ diminuată și respectiv prin creșterea complianței la tratament. Analiza corelativă a evidențiat conexiuni certe dintre tolerabilitate, complianță și eficacitate antihipertensivă în atingerea valorilor-țintă de TA [37].

Studiul multicentric LEAD (*The Lercanidipine in Adults Study*), dublu-orb, cu grupuri paralele a comparat efectul asupra tensiunii arteriale și frecvenței cardiace a trei BCC dihidropiridinici la 250 de pacienți cu hipertensiune arterială ușoară și moderată (tensiune arterială diastolică  $\geq 95$  și  $\leq 109$  mmHg). Pacienții au fost supuși terapiei cu lercanidipină 10 mg/zi sau felodipină 10 mg/zi sau nifedipină (formulare terapeutică gastrointestinală) 30 mg/zi, cu dublarea dozelor la 4 săptămâni în lipsa efectului antihipertensiv adecvat. După 8 săptămâni de tratament nu au fost documentate diferențe semnificative privitor la controlul antihipertensiv sau creșterea exagerată a frecvenței cardiace în repaos sau stres. Incidența reacțiilor adverse a fost elocvent mai redusă în grupurile cu lercanidipină și nifedipină comparative cu felodipina, incidența edemelor pentru lercanidipină a fost 5,5% versus felodipină 13% și nifedipină 6,6%. Grupul cu lercanidipină a prezentat cei mai buni indicatori de complianță la tratament [32].

Într-un alt studiu deschis, care a inclus 756 de pacienți, lercanidipina 10-20 mg/zi timp de 8 săptămâni a redus tensiunea arterială într-o măsură similară la pacienții cu vârsta sub și peste 65 ani [27]. Rapoartele a 3 studii cu pacienți de cel puțin 60 de ani arată, că lercanidipina produce reduceri semnificative ale tensiunii arteriale sistolice, diastolice și pulsatile în această populație de pacienți [8,22,31].

**Efecte benefice suplimentare.** Deși controlul TA este important, ghidurile clinice menționează drept obiectiv de abordare al pacientului cu hipertensiune arterială nu doar tratamentul antihipertensiv propriu-zis, dar și identificarea leziunilor cauzate de hipertensiune arterială și protecția organelor-țintă, precum și reducerea riscului cardiovascular, morbidității și mortalității asociate [11,21]. În acest context, ansamblul de efecte benefice suplimentare – pleiotrope, menționate la BCC dihidropiridinici cu durată lungă de acțiune, reprezintă actualmente obiect de cercetare în cadrul numeroaselor studii clinice.

*Efectul nefroprotector.* Efectul nefroprotector al BCC dihidropiridinice (amlodipină, nisoldipină, nitrendipină) și diminuarea proteinuriei au fost sugerate de studiile comparative cu IEC (enalapril ramipril, cilazapril) în SYST-EUR, ALLHAT etc., existând totuși și rezultate contradictorii la acest capitol (AASK).

Cateva studii clinice au examinat rolul lercanidipinei la pacienții cu afecțiuni renale cronice și/sau proteinurie. Studiul ZAFRA (*Zanidip en Función Renal Alterada*) este cel mai cunoscut studiu în care a fost abordat acest subiect. Studiul a inclus 203 pacienți (20% diabetici), cu un clearance al creatininei sub 70 ml/min și o tensiune arterială mai mare decât valorile-țintă în pofida tratamentului cu inhibitori ACE (63,4%) sau blocante AT-II (36,6%). Au fost adăugate 10 mg de lercanidipină și pacienții au fost urmăriți timp de 6 luni. S-a apreciat descreșterea autentică a valorilor tensionale sistolice și diastolice, ameliorarea clearance-ului creatininei și micșorarea proteinuriei diurne, fără a dezvolta reacții adverse la tratament de tip edeme periferice [30].

*Microalbuminuria și hipertensiunea arterială* sunt factori de risc pentru dezvoltarea nefropatiei diabetice la pacienții cu diabet zaharat tip 2. Studiul DIAL (*Diabete, Ipertensione, Albuminuria, Lercanidipine*) multicentric, randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele a evaluat acțiunea antihipertensivă și efectul asupra ratei de excreție a albuminei după 9-12 luni de tratament cu BCC lercanidipina 10-20 mg/zi sau IEC ramipril 5-10 mg/zi la 277 pacienți cu HTA ușoară sau moderată și diabet zaharat tip 2 cu microalbuminurie persistentă. Studiul a demonstrat că tratamentul cu lercanidipină în dozele utilizate nu agravează albuminuria la categoria evaluată de pacienți, fiind documentată o reducere semnificativă a ratei de excreție a albuminei fără diferențe statistice elocvente între cele două grupuri, același raport de forțe păstrându-se în privința eficacității antihipertensive și tolerabilității [12].

*Diabetul zaharat.* Alături de eficiența antihipertensivă relevantă a lercanidipinei și reducerea excreției de albumină la pacientul diabetic, este menționată lipsa oricărei acțiuni malefice asupra glucozei sau rezistenței la insulină. Într-un studiu randomizat, dublu-orb, la 40 de pacienți cu hipertensiune arterială și diabet zaharat tip 2 monoterapia cu lercanidipină 10 sau 20 mg/zi a fost eficientă fără să afecteze în mod negativ homeostazia glucozei [36]. Mai mult decât atât, lercanidipina 10 mg/zi a demonstrat o reducere similară a rezistenței la insulină la comparația cu telmisartan 80 mg/zi la 20 de pacienți cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată [33].

*Sindromul metabolic.* Conform recomandărilor Societății Europene de Hipertensiune tratamentul combinat IEC sau BRA plus BCC este recomandat pacienților cu hipertensiune arterială și sindrom metabolic în scopul asigurării unui control adecvat al valorilor tensionale [29]. Pe lângă acestea, există date cu referire la efectul de ameliorare a rezistenței la insulină exercitat de BCC dihidropiridinice cu acțiune prelungită la pacienții cu sindrom metabolic [35,17].

În studiul TOLERANCE (*The Tolerabilidad de LERcanidipino 20 mg frente a Amlodipino y Nifedipino en CondicionEs normales de uso*) a fost apreciată tolerabilitatea dozelor mari de lercanidipină 20 mg/zi versus nifedipină prezentare gastrointestinală 60 mg/zi și amlodipină 10 mg/zi în tratamentul hipertensiunii arteriale în practica clinică de zi cu zi. Subgrupul cu hipertensiune arterială și sindrom metabolic a inclus 337 de pacienți. La această categorie de pacienți a fost observat un profil de tolerabilitate semnificativ mai favorabil pentru lercanidipină, cu o incidență de reacții adverse (edem, înroșirea feței și cefalee) de 60,1% vs 73,1% cu celelalte dihidropiridine [5].

*Alte efecte benefice.* Lercanidipina, de asemenea, poate avea beneficii la pacienții cu hipertensiune și boală aterosclerotică avînd proprietatea de a pătrunde în membranele celulare în prezența nivelului crescut de colesterol [15]. Au fost bine descrise (in vitro, pe animale, studii clinice) efectele antioxidante, care determină vasodilatația și reducerea oxidării lipoproteinelor cu densitate mică [7,16,28]. La fel, a fost descrisă regresia hipertrofiei ventriculare stîngi cu lercanidipină la pacienții cu hipertensiune arterială, cu sau fără diabet zaharat [13,34]. Într-un studiu mic, lercanidipina a exercitat o acțiune vasodilatatorie prelungită la nivel de microcirculație, unde ar putea proteja împotriva afectării hipertensive a organelor țintă [9].

## Concluzii

Hipertensiunea arterială este o patologie care necesită implicarea modificării stilului de viață și tratamentului medicamentos pe parcursul întregii vieți. Pentru atingerea unui control

tensional cert este oportună o aderență excelentă la tratament. Utilizarea de medicamente antihipertensive cu o eficacitate antihipertensivă înaltă la diverse categorii de pacienți și un profil de tolerabilitate favorabil sunt importante pentru ameliorarea aderenței la tratament. Lercanidipina este un antagonist de calciu de a treia generație cu o eficacitate antihipertensivă dovedită în monoterapie și în terapie combinată. Principalul său avantaj față de BCC de primă și secundă generație este incidența mai mică de efecte adverse, în special al edemului periferic. Sunt necesare studii clinice suplimentare care ar demonstra proprietățile benefice suplimentare nefroprotectorii, antioxidante, antihipertrofice, de ameliorare a rezistenței la insulină etc. ale lercanidipinei, după cum a fost sugerat de studiile experimentale și studiile clinice mici. În prezent, utilizarea de medicamente antihipertensive performante, cum ar fi lercanidipina ar putea reprezenta un pas important în a spori complianța la terapie a pacienților cu hipertensiune arterială și stări patologice asociate.

### **Bibliografie**

1. Agrawal R., Marx A., Haller H. Efficacy and safety of lercanidipine versus hydrochlorothiazide as add-on to enalapril in diabetic populations with uncontrolled hypertension. *J. Hypertens.* 2006;24:185–192.
2. Bang L.M., Chapman T.M., Goa K.L. Lercanidipine: A review of its efficacy in the management of hypertension. *Drugs.* 2003;63:2449-2472.
3. Barrios V., Escobar C., Navarro A., Barrios L., et al. Lercanidipine is an effective and well tolerated antihipertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: the LAURA study. *Int. J. Clin. Pract.* 2006;60:1364–1370.
4. Barrios V., Honorato J., Llisterri J.L., Calderon A., et al. Comparative tolerability of lercanidipine with other calcium channel blockers: the TOLERANCE study. *J. Clin. Hypertens.* 2006;8(Suppl. A):A74.
5. Barrios V., Escobar C., De la Figuera M. High doses of lercanidipine are better tolerated than other dihydropyridines in hypertensive patients with metabolic syndrome: results from the TOLERANCE study. *Int. J. Clin. Pract.* 2008;62:723-728.
6. Barrios V., Navarro A., Esteras A., et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE Study: Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad. *Blood Press.* 2002;11(2):95-100.
7. Bellosta S., Bernini F. Lipophilic calcium antagonists in antiatherosclerotic therapy. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2000;2:76–81.
8. Calvo C., Hermida R.C., Navarro A. Treatment of elderly hypertensive patients: preliminary results from the Zanycal study *Am. J. Hypertens.* 2002;15:110A.
9. Cesarone M.R., Incandela L., Ledda A., et al. Pressure and microcirculatory effects of treatment with lercanidipine in hypertensive patients and in vascular patients with hypertension. *Angiology.* 2000;51:S53–63.
10. Cherubini A., Fabris F., Ferrari E., Cucinotta D., et al. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine, and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: the Elderly and Lercanidipine (ELLE) study. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2003;37:203-212.
11. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560–2572.
12. Dalla Vestra M., Pozza G., Mosca A., et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina). *Diabetes. Nutr. Metab.* 2004;17(5):259-266.
13. Fogari R., Mugellini A., Corradi L., et al. Efficacy of lercanidipine vs losartan on left ventricular hypertrophy in hypertensive type 2 diabetic patients. *J. Hypertens.* 2000;18(Suppl 2):s65.

14. Gasser R., Köppel H., Klein W.: Lercanidipine, a new third generation C-antagonist in the treatment of hypertension. *J. Clin. Basic Cardiol.* 1999;2:169–174.
15. Herbette L.G., Vecchiarelli M., Sartani A., et al. Lercanidipine: short plasma half-life, long duration of action and high cholesterol tolerance. Updated molecular model to rationalize its pharmacokinetic properties. *Blood Press Suppl.* 1998;2:10–17.
16. Incandela L., Belcaro G., Cesarone M.R., et al. Oxygen-free radical decrease in hypertensive patients treated with lercanidipine. *Int. Angiol.* 2001;20:136–140.
17. Israili Z.H., Lyoussi B., Hernández-Hernández R. et al. Metabolic syndrome: treatment of hypertensive patients. *Am. J. Ther.* 2007;14(4):386-402.
18. James I.G., Jones A., Davies P. A randomised, double-blind, double-dummy comparison of the efficacy and tolerability of lercanidipine tablets and losartan tablets in patients with mild to moderate essential hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2002;16:605–610.
19. Leonetti G., Magnani B., Pessina A.C. for the COHORT Study Group: Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am. J. Hypertens.* 2002;15:932-940.
20. Mancia G., Rosei E.A., Cifkova R., et al. 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 of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension.* 2007;25:1105-1187.
21. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Journal of Hypertension.* 2009;27(11):2121-2158.
22. Martell N., Lopez-Eady M.D., Castro P., et al. Modifications of the pulse pressure in elderly hypertensives treated with lercanidipine. *J. Hypertens.* 2004;22(Suppl 2):S121.
23. Marx A., Lichtenthal A., Milbredt C., et al. Effect of antihypertensive therapy with a new third generation calcium antagonist lercanidipine on patients with concomitant diseases. *J. Hypertens.* 2004;22(Suppl 2):S236.
24. McClellan K.J., Jarvis B. Lercanidipine: a review of its use in hypertension. *Drugs.* 2002;60:1123–1140.
25. Meredith P.A. Lercadinidipine: a novel lipophilic dihydropyridine calcium antagonist with long duration of action and high vascular selectivity. *Exp. Opin. Invest. Drugs.* 1999;8:1043–1062.
26. Messerli F.H.: Calcium antagonists in hypertension: From hemodynamics to outcomes. *Am. J. Hypertens.* 2002;15(7 pt 2):94S–97S.
27. Poncelet P., Ribstein J., Goullard L., et al. Efficacy and acceptability of lercanidipine are not age dependent in patients with essential hypertension: the AGATE study. *Ann. Cardio.l Angeiol. (Paris)*, 2004;53:123–130.
28. 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;72:302–307.
29. Redon J., Cifkova R., Laurent S., et al. The metabolic syndrome in hypertension: European society of hypertension position statement. *J. Hypertens.* 2008;26(10):1891-1900.
30. Robles N.R., Ocon J., Gomez C.F., et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Ren. Fail.* 2005;1:73–80.
31. Roma J., Sobrino J., Soler-Amigo J., et al. Treatment with lercanidipine during six months in hypertensive elderly patients (more than sixty years). *J. Hypertens.* 2004;20(Suppl 4):S391.
32. Romito R., Pansini M.I., Peticone F., Antonelli G., et al. Comparative effect of lercanidipine, felodipine, and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: the Lercanidipine in Adults (LEAD) study. *J. Clin. Hypertens.* 2003;5:249-253.

33. Sarafidis P., Lasaridis A., Hatzistavri L., et al. The effect of telmisartan and lercanidipine on blood pressure and insulin resistance in hypertensive patients. *Rev. Clin. Pharmacol. Pharmacokinet. Int.* 2004;18:60–66.
34. Seravalle G., Stella M.L., Foglia G., et al. Temporal profile of antihypertensive drug-induced regression of cardiac and vascular structural alterations in hypertension. *J. Hypertens.* 2002;20:S190.
35. Takishita S. Usefulness of long-acting Ca antagonist in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Nippon Rinsho.* 2006;64(Suppl 9):607-610.
36. Viviani G.L. Lercanidipine in type II diabetic patients with mild to moderate arterial hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2002;40:133–139.
37. Zanchetti A. Emerging Data on Calcium-Channel Blockers: The COHORT Study *Clin. Cardiol.* 2003;26 (Suppl. II):II-17–II-20.

## **PATOLOGIA CARDIACĂ ÎN DISTROFIILE MUSCULARE DEGENERATIVE**

**Valeriu Revenco, Radu Darciuc, Xenia Leahova**

Catedra Cardiologie, USMF “Nicolae Testemițanu”

### **Summary**

#### ***Cardiac pathology in degenerative muscular dystrophies***

Muscular dystrophies represent hereditary degenerative diseases affecting skeletal muscles. Some of them are associated with cardiovascular complications (dilated cardiomyopathy and/or cardiac arrhythmias). Such patients require a comprehensive approach for early diagnosis of cardiac pathology and initiation of appropriate treatment. After the presentation of a short literature review, a case of a patient with Limb-Girdle Muscular Dystrophy is analysed, who in addition to neurological pathology has cardiac complications. The therapeutic management of such a patient is discussed.

### **Rezumat**

Distrofiile musculare (DM) sunt boli degenerative ereditare care afectează mușchii scheletici. Unele dintre ele sunt asociate cu complicații cardiovasculare (cardiomiopatia dilatativă și/sau aritmii cardiace). Pacienții respectivi necesită o abordare multilaterală cu diagnosticarea precoce a patologiei cardiace și inițierea tratamentului adecvat. După un scurt review al literaturii este descris cazul clinic al unei paciente cu distrofie musculară forma centurilor (Limb-Girdle Muscular Dystrophy), care pe lângă patologia neurologică are complicații cardiace. Este discutat managementul terapeutic al unui astfel de pacient.

### **Actualitatea**

Distrofiile musculare (DM) sunt boli degenerative ereditare care afectează mușchii scheletici. Spre deosebire de atrofiile musculare neurogene (spinale sau neuropatice) inervația mușchilor afectați este îndemnă în DM. La baza procesului morbid se află disfuncții complexe ale fibrei musculare striate, datorate alterărilor morfo-funcționale ale diferitelor componente ale acesteia.<sup>[1,2]</sup> Deși există mici variațiuni, toate tipurile de distrofie musculară au în comun slăbiciunea musculară progresivă ce tinde să apară dinspre proximal spre distal.<sup>[3]</sup>

Confirmarea diagnosticului specific privind forma de DM, se poate realiza în majoritatea cazurilor utilizând metode imunohistochemice și analiza genetică.<sup>[4]</sup> Stabilirea unui diagnostic de acuratețe al tipului, subtipului precum și al eventualelor forme evolutive de DM, are o deosebită importanță în cazul acestor maladii (severe în marea lor majoritate) și lipsite încă de soluții terapeutice eficiente.

Tipurile majore de distrofie musculară sunt: