

# PHARMA CLINICS

## LE MÉDICAMENT DU MOIS

### La lercanidipine (Zanidip®)

J.-M. KRZESINSKI (1)

**RÉSUMÉ :** La lercanidipine (Zanidip®) est un nouvel inhibiteur calcique de la famille des dihydropyridines qui se positionne dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Son avantage consiste en une longue demi-vie clinique en raison d'une forte liposolubilité permettant une efficacité sur 24 h en une seule prise. Il s'agit d'une molécule très sélective pour les cellules musculaires lisses vasculaires. La posologie à recommander le plus souvent est de 10 mg/jour; parfois il est nécessaire de passer à 20 mg/jour en une prise. Le rapport vallée/pic est supérieur à 75 %. Il n'y a pas d'adaptation posologique à proposer chez le sujet âgé ou pour des atteintes rénales ou hépatiques légères à modérées. Les effets secondaires sont rares en raison de la très progressive installation de l'abaissement tensionnel et du type de ceux rencontrés avec les autres dihydropyridines.

La lercanidipine répond donc à l'attente de molécules antihypertensives fort bien tolérées et constitue certainement un atout dans le traitement de l'hypertension artérielle.

#### INTRODUCTION

Les antagonistes calciques constituent un groupe varié (phénylalkylamine, benzothiazépine, dihydropyridine) d'agents antihypertenseurs efficaces bloquant les canaux calciques membranaires (1). Les premières générations, à durée d'action courte, ont engendré un certain nombre d'effets secondaires en relation avec l'abaissement tensionnel rapide mais transitoire. Nous avons détaillé il y a plus de 10 ans dans cette même revue les avantages et inconvénients des premiers agents de cette classe (2).

L'intérêt pour ces molécules réside dans le fait qu'elles s'attaquent à corriger l'augmentation des résistances vasculaires notée chez l'hypertendu confirmé. Les molécules à courte durée d'action moins vasosélectives et avec un rapport vallée/pic < 50 % ont été décrites pouvant engendrer des effets cardio-vasculaires délétères (3).

Le médicament du mois (lercanidipine : Zanidip®) appartient à la classe particulièrement bien développée des dihydropyridines, toujours à la recherche d'une molécule mieux tolérée et plus vasosélective. Il est le fruit d'une recherche visant à développer des molécules à longue durée d'action et à effet progressif par une augmentation de la lipophilie. Actuellement, son

(1) Professeur de Clinique, Agrégé de Faculté, Chef de Service Médecine Interne C.H.U. Ourthe-Ambève et Agrégé du Service de Néphrologie et Hypertension Artérielle (Pr. G. Rorive) Département de Médecine Interne, C.H.U. Liège.

#### LERCANIDIPINE (ZANIDIP®)

**SUMMARY :** Lercanidipine (Zanidip®) is a new calcium antagonist belonging to the dihydropyridine family suitable for the first-line treatment of hypertension. This molecule displays a high specificity and selectivity for vascular smooth muscle cells and has, in spite of a short plasma half-life, a long duration of action due to its liposolubility. The usual and once a day dose to treat high blood pressure of any grade is 10 mg, which if needed could be increased to 20 mg once a day. It has a gradual onset of effect on blood pressure, thus leading to a good tolerability and hopefully a better compliance in the treatment of hypertension. No adaptation of the dose is needed in older patients or in patients with moderate renal or liver impairment.

**KEYWORDS :** Lercanidipine - Long acting calcium channel blocker - Hypertension - Tolerance.

unique indication reconnue est l'hypertension artérielle (4).

Le groupe des dihydropyridines constitue une des classes thérapeutiques de première ligne proposées par l'OMS et l'ISH (5) dans le traitement de l'hypertension artérielle, notamment en raison de l'observation de leur effet favorable chez l'hypertendu en terme de prévention cardio-vasculaire (étude HOT où le traitement principal de base était constitué d'une dihydropyridine, ou encore étude SYSTEUR portant sur l'hypertension systolique du patient âgé) (6, 7).

Leurs indications particulières outre l'hypertension artérielle, notamment du sujet âgé avec hypertension artérielle systolique, sont l'angor et l'artériopathie périphérique.

#### PHARMACOLOGIE

Les propriétés de la lercanidipine sont d'une part, un degré très élevé de sélectivité vasculaire; d'autre part, un coefficient de partition élevé dans les membranes vasculaires permettant un effet antihypertenseur prolongé (> 24 heures) malgré une demi-vie plasmatique courte (2-5 h). Lors de son administration orale, la molécule se concentre dans la double couche lipidique membranaire des cellules musculaires lisses vasculaires, à proximité des récepteurs des canaux calciques. A partir de ce "réservoir", la lercanidipine est lentement libérée vers son site de liaison : les canaux calciques de type L dépendant du potentiel de membrane (8) (fig.1).

L'effet antihypertenseur est progressif, permettant de réduire ainsi au minimum les effets

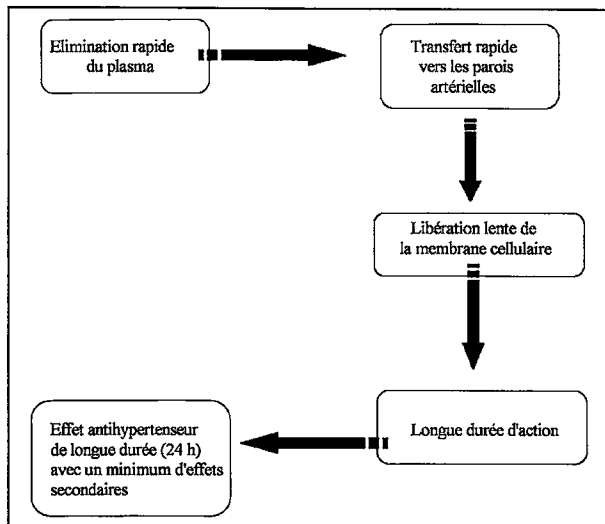


Fig. 1. Principe du mécanisme de libération contrôlée membranaire d'un médicament : le cas de la lercanidipine.

secondaires classiques des dihydropyridines (oedème des chevilles, flush, tachycardie).

Outre l'effet antihypertenseur, on a pu démontrer une augmentation du débit coronaire liée à une réduction des résistances coronaires de manière dose-dépendante avec un effet anti-angineux.

Chez l'animal, des effets anti-oxydants ont été observés de même que des propriétés anti-athéroscléreuses.

## EFFICACITÉ CLINIQUE

L'efficacité antihypertensive de la molécule en monothérapie a été démontrée par comparaison avec un placebo. La dose efficace est de 10 mg en une seule prise journalière. Si la réponse est inadéquate, cette dose peut être portée à 20 mg, toujours en prise unique. Il n'y a pas de modification significative de la fréquence cardiaque. L'abaissement progressif de pression artérielle se maintient pendant tout le nyctémère avec un rapport vallée/pic au-delà de 75 % (fig. 2).

Tant dans l'hypertension légère à modérée que sévère, la molécule est aussi efficace que les autres antihypertenseurs classiquement utilisés dans les études comparatives : aténolol, captopril, nifédipine à libération prolongée, amlodipine, hydrochlorothiazide.

L'effet antihypertenseur ne s'accompagnant pas d'hypotension orthostatique, la molécule est généralement bien tolérée chez les patients âgés. Il n'y a pas d'échappement thérapeutique.

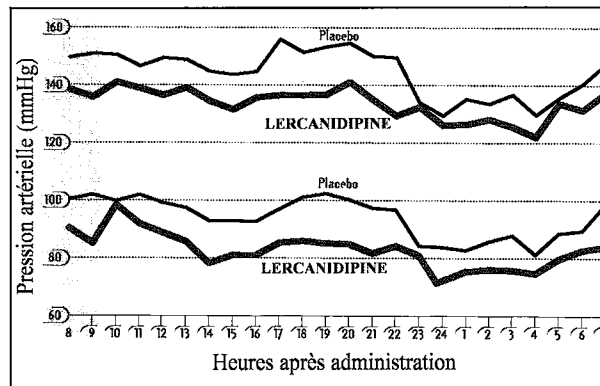


Fig. 2. Action antihypertensive de la lercanidipine (Zanidip®) sur le nyctémère, comparaison avec le placebo.

## PHARMACOCINÉTIQUE

La lercanidipine est totalement absorbée après prise orale et métabolisée dans le foie où la molécule est principalement transformée en métabolite non actif. Le métabolisme de premier passage est important mais saturable, la biodisponibilité augmentant avec la dose.

La liaison aux protéines plasmatiques est très élevée (> 98 %). Les pics plasmatiques sont atteints après environ 2 heures. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 2 à 5 heures, mais l'activité thérapeutique est prolongée en raison d'une forte liaison à l'intérieur des membranes lipidiques dans la double couche, d'où la molécule sera relibérée de façon constante. Il n'y a pas d'accumulation en cas d'administration répétée.

La pharmacocinétique reste inchangée chez les patients âgés ou cirrhotiques, ou encore insuffisants rénaux jusqu'à une clairance de créatinine de 10 ml/min. Par contre, chez le patient hémodialysé, une réduction de posologie est nécessaire (9).

## TOLÉRANCE

Sur le plan de la tolérance, on retrouve des effets secondaires classiquement notés avec les dihydropyridines, mais avec une plus faible incidence en raison du caractère progressif d'installation de l'effet antihypertenseur. Il n'y a pas de tachycardie réflexe. Sur le plan métabolique, la molécule est tout à fait neutre (glycémie et lipidogramme inchangés).

## INTERACTION MÉDICAMENTEUSE

La lercanidipine peut être associée aux autres classes thérapeutiques de l'hypertension. Il convient, comme avec d'autres antagonistes cal-

ciques, de surveiller le taux de digoxine lorsque ce traitement est requis. En cas d'utilisation de cimétidine conjointement à la lercanidipine, pour une posologie supérieure à 800 mg de cet inhibiteur anti-H<sub>2</sub>, la prudence s'impose en raison d'une possibilité d'augmentation de biodisponibilité, et donc, d'effet hypotenseur de l'antagoniste calcique.

Aucune information n'est disponible actuellement lors de la prise de cyclosporine et la prudence reste de mise dans ce contexte.

#### EN CONCLUSION

La lercanidipine, nouvel antagoniste calcique de type dihydropyridine, par sa grande lipophilie, se stocke après administration orale dans les membranes cellulaires du muscle lisse vasculaire et par sa libération progressive, elle engendre un effet antihypertenseur très progressif pendant une période prolongée (> 24 h). Le rapport effet vallée/effet pic est optimal aux doses classiquement utilisées dans l'hypertension (10 et parfois 20 mg/jour en prise unique). Il n'y a pas d'effet inotrope négatif.

Les effets secondaires typiques de la classe des dihydropyridines sont retrouvés, mais avec une très faible incidence.

La lercanidipine est aussi efficace que les autres traitements antihypertenseurs. Son indication principale est l'hypertension artérielle légère, modérée ou sévère. Les propriétés anti-angoreuses et anti-oxydantes sont en cours d'étude.

Cet antagoniste de troisième génération a certainement sa place dans notre arsenal thérapeutique de l'hypertension artérielle qui nécessite ce type de molécule pour obtenir un effet antihypertenseur de longue durée avec un minimum d'effet secondaire, dans l'espoir d'améliorer la compliance thérapeutique de l'hypertendu souvent encore insuffisamment contrôlé.

#### RÉFÉRENCES

1. Triggle DJ. — Sites, mechanisms of action, and differentiation of calcium channel antagonists. *Am J Hypertens*, 1991, 4, 422S-429S.
2. Krzesinski J-M, Rorive G. — Mise au point sur les antagonistes calciques dans le traitement de l'hypertension artérielle. *Rev Med Liege*, 1988, 43, 310-320.
3. International Society of Hypertension (ad hoc subcommittee of the liaison committee of the World Health Organisation and the International Society of Hypertension). — Effects of calcium antagonists on the risks of coronary heart disease, cancer and bleeding. *J Hypertens*, 1997, 15, 105-115.
4. Mancia G, Omboni S, Zanchetti A. — Clinical advantages of lipophilic dihydropyridines. *Blood Pressure*, 1999, 7 (suppl 2), 23-26.
5. Guidelines Subcommittee - 1999 World Health Organisation. — International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens*, 1999, 17, 151-183.
6. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al, for the HOT Study Group. — Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*, 1998, 351, 1755-1762.
7. Staessen J, Fagard R, Thijs L et al. — Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet*, 1997, 350, 757-764.
8. Testa R, Leonardi A, Tajana A et al. — Lercanidipine (Rec 15/2375): a novel 1,4-dihydropyridine calcium antagonist for hypertension. *Cardiovasc Drug Reviews*, 1997, 15, 187-219.
9. Barchielli M, Dolfini E, Farina P et al. — Clinical pharmacokinetics of lercanidipine. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1997, 29, S1-S15.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J-M. Krzesinski, Service de Médecine Interne, CHU Ourthe-Ambiève, 4130 Esneux.