

Антагонист кальция лерканидипин при артериальной гипертензии

Г.А.Барышникова, С.А.Чорбинская, И.И.Степанова

ФГБУ Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации

Резюме. В статье представлены результаты исследований по изучению эффективности и безопасности антагониста кальция III поколения лерканидипина в лечении артериальной гипертензии. Лечение лерканидипином приводит к выраженному достоверному снижению систолического и диастолического артериального давления без существенного влияния на частоту сердечных сокращений. Препарат обладает органопротективным действием, уменьшает гипертрофию левого желудочка, улучшает функцию почек и оказывает антипротеинурическое действие. Лерканидипин хорошо переносится, реже вызывает периферические отеки по сравнению с другими антагонистами кальция.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, антагонисты кальция, лерканидипин.

Calcium antagonist lercanidipine in hypertension

G.A.Baryshnikova, S.A.Chorbinskaya, I.I.Stepanova

Educational Research Medical Center, Office of the President of the Russian Federation

Summary. The article presents the results of studies on the effectiveness and safety of a III generation calcium antagonist lercanidipine in the treatment of hypertension. Lercanidipine treatment leads to a marked significant reduction in systolic and diastolic blood pressure without producing a significant effect on heart rate. The drug has organ-protective effect, reduces left ventricular hypertrophy, improves kidney function and has antiproteinuric action. Lercanidipine is well tolerated, less likely to cause peripheral edema compared with other calcium antagonists.

Key words: hypertension, antihypertensive therapy, calcium antagonists, lercanidipine.

Сведения об авторах

Барышникова Галина Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. семейной медицины ФГБУ УНМЦ УД Президента РФ

Чорбинская Светлана Алексеевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. семейной медицины ФГБУ УНМЦ УД Президента РФ

Степанова Ирина Ираклиевна – канд. мед. наук, доц. каф. семейной медицины ФГБУ УНМЦ УД Президента РФ

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения, что обусловлено высокой распространенностью (в России АГ страдают около 40% взрослого населения). АГ отличает способность вызывать поражение органов-мишеней (сердце, почки, сосуды) и увеличивать частоту развития таких тяжелых осложнений, как инфаркт миокарда, инсульт, хроническая сердечная недостаточность, ухудшение функции почек вплоть до развития терминальной почечной недостаточности. При эффективном лечении АГ достоверно снижаются риск сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистая смертность, т.е. достигается основная цель лечения АГ. Европейские и Российские рекомендации [1, 2] выделяют 5 основных классов антигипертензивных препаратов (АГП):

диуретики, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). В Великобритании и в недавно пересмотренных рекомендациях в США оставили для лечения неосложненной АГ 4 класса АГП, исключив β-адреноблокаторы [3]. При выборе тактики ведения больного, помимо уровня артериального давления (АД), необходимо учитывать наличие и характер имеющихся факторов риска, а также ассоциированных с АГ заболеваний (ишемической болезни сердца – ИБС, cerebrovascular заболеваний, сахарного диабета – СД, заболеваний почек) и состояний (беременность), поражение органов-мишеней, эффективность и переносимость выбранного препарата у пациента в прошлом, т.е. терапия должна быть индивидуализирована.

Фактор толерантности к ХС дигидропиридиновых АК	
Препарат	Фактор толерантности к ХС*
Лерканидипин	63 218
Амлодипин	5544
Исрадипин	62
Нимодипин	62
*Рассчитан как обратная величина ($\times 10^{-3}$) зависимости коэффициента распределения от содержания ХС в клеточной мембране (L.Herbette).	

на. При одинаковом арсенале АГП эффективность лечения АГ в России (21,5%) существенно ниже по сравнению со странами Западной Европы (57%) и США (около 50%) [2, 3].

Дигидропиридиновые АК на протяжении многих лет были и остаются препаратами 1-го ряда, особенно у пациентов с изолированной систолической гипертензией (ИСАГ), с сопутствующей ИБС, атеросклерозом сонных и коронарных артерий. К их несомненным достоинствам относятся метаболическая нейтральность, сохранение эффективности при одновременном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов, отсутствие синдрома отмены и влияния на сексуальную функцию у мужчин.

Кроме классификации АК по химическому строению (дигидропиридиновые и недигидропиридиновые), их разделяют на препараты I (короткодействующие), II и III поколения (продолжительного действия). Короткодействующие АК следует применять только при неотложных состояниях, например для купирования гипертонического криза, и не следует применять для длительного приема при АГ, поскольку они способны повысить риск ишемии миокарда в результате повышения активности симпатoadреналовой системы в ответ на быстрое и мощное сосудорасширяющее действие. Напротив, АК продолжительного действия снижают риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а по способности снизить риск инсульта даже являются лидерами среди прочих АГП (исследования ALLHAT, VALUE). Согласно результатам метаанализа 13 крупных исследований (около 104 тыс. пациентов, страдающих АГ) при терапии дигидропиридиновыми АК достоверно снижается риск развития инсульта, причем это снижение не было напрямую связано с влиянием на уровень АД [4].

Наряду с амлодипином и лацидипином к АК III поколения относится препарат лерканидипин, обладающий рядом преимуществ перед прочими АК, — прежде всего наиболее высокой сосудистой селективностью по сравнению с такими АК, как амлодипин, фелодипин, лацидипин (рис. 1) [5].

Лерканидипин, как и другие АК дигидропиридинового ряда, обратимо связывается с кальциевыми каналами L-типа гладкомышечных клеток сосудов, что сопровождается вазодилатацией, снижением периферического сосудистого сопротивления и снижением АД без существенного повышения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Благодаря высокой липофильности лерканидипин депонируется внутри двойного липидного слоя мембран гладкомышечных клеток сосудов (мембранная фармакокинетика), обеспечивая продолжительную блокаду кальциевых каналов при относительно недолгом периоде циркуляции препарата в плазме крови (2–5 ч). В результате сосудорасширяющее и, соответственно, антигипертензивное действие препарата зависит от концентрации его в клеточной мем-

бране, а не в плазме крови, как у других АК (плазменная фармакокинетика).

Лерканидипин по сравнению с другими дигидропиридиновыми АК обладает еще одной уникальной особенностью, а именно наибольшим фактором толерантности к холестерину — ХС (см. таблицу), это означает, что даже при очень высоком уровне ХС в сосудистой стенке обеспечивается блокирующее действие лерканидипина на кальциевые каналы [6], тем самым сохраняется его антигипертензивное действие, в то время как антигипертензивная эффективность других АК при атеросклеротическом поражении сосудов может снижаться.

Антигипертензивный эффект лерканидипина развивается постепенно и сохраняется длительно (отношение остаточного эффекта к максимальному — коэффициент Т/Р — превышает 83%), что в значительной степени объясняет его хорошую переносимость.

В исследовании ELYPSE изучали антигипертензивную эффективность лерканидипина в дозе 10 мг/сут у 9059 пациентов с АГ 1–2-й степени [7]. Уже через 1 мес отмечено снижение систолического АД (САД) на $13,5 \pm 11,5$; диастолического АД (ДАД) — на $9,4 \pm 7,7$ мм рт. ст. (рис. 2). Через 3 мес отмечены нарастание антигипертензивного эффекта и, что очень важно, незначительное, но достоверное ($p < 0,01$) уменьшение ЧСС по сравнению с исходным уровнем. Этому есть объяснение: по данным R.Fogari и соавт. [8], при длительном лечении лерканидипином (10–20 мг/сут), в отличие от лечения нифедипином GITS (30–60 мг/сут), не наблюдалось увеличения плазменной концентрации норадреналина, т.е. лерканидипин не повышает активность симпатической нервной системы (рис. 3). Следует напомнить, что рефлекторная тахикардия, которую вызывают короткодействующие дигидропиридиновые АК, может увеличить потребность миокарда в кислороде, что крайне нежелательно при сопутствующей ИБС.

У лиц с мягкой и умеренной АГ монотерапия лерканидипином в дозе 10 мг/сут на протяжении 4 нед приводила к нормализации АД в 72–89% случаев, увеличение дозы лерканидипина до 20 мг/сут достоверно усиливало его антигипертензивный эффект [9]. Двойные слепые перекрестные исследования показали, что у пациентов с мягкой и умеренной АГ прием лерканидипина в течение 2–16 нед в суточной дозе 10–20 мг дает такой же антигипертензивный эффект, как и нифедипин GITS в дозе 30–60 мг 1 раз в сутки, верапамил SR 240 мг 1 раз в сутки [10, 11]. По данным суточного мониторирования лерканидипин в дозе 10 мг/сут через 16 нед лечения снижал ДАД так же, как и нифедипин замедленного высвобождения в дозе 20 мг 2 раза в сутки, но превосходил такие препараты, как амлодипин (10 мг/сут), верапамил SR (240 мг/сут), фелодипин (10 мг/сут) [10–12].

Эффективность и хорошая переносимость лерканидипина у пожилых больных была продемонстрирована в многоцентровом рандомизированном исследовании COHORT, в котором сравнили эффективность и переносимость лерканидипина (в дозе 10–20 мг/сут), амлодипина и лацидипина у 828 лиц старше 60 лет. Во всех трех группах было достигнуто сопоставимое снижение АД: на 20/10 мм рт. ст. через 4 нед и на 30/14 мм рт. ст. — через 6 мес терапии. Периферические отеки значительно чаще развивались в группе амлодипина (19%) и чаще приводили к отмене препарата (8,5%) по сравнению с лерканидипи-

Рис. 1. Тропность к мембранам сосудов разных дигидропиридиновых АК.

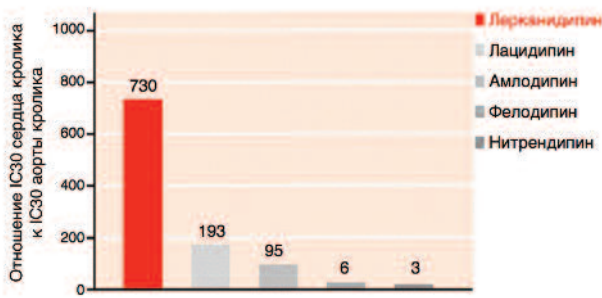


Рис. 2. Влияние лерканидипина на САД, ДАД, ЧСС в исследовании ELYPSE (в условиях ежедневной клинической практики).

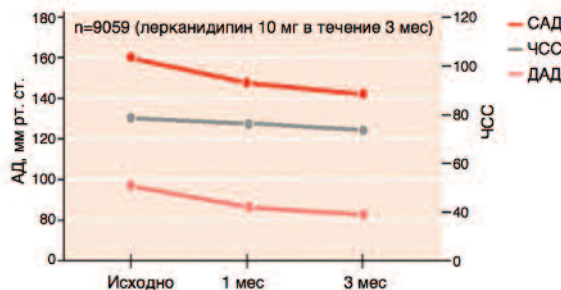


Рис. 3. Влияние разных дигидропиридиновых АК на уровень норадреналина в плазме крови в сравнении с плацебо исходно, через 6 и 12 ч.

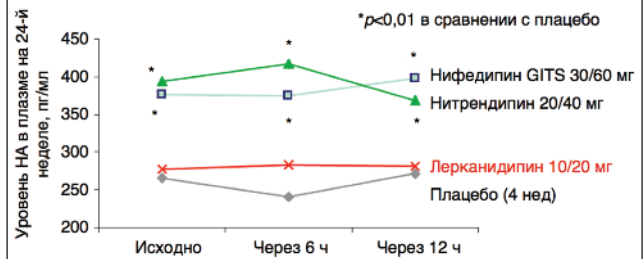


Рис. 4. Влияние на кровоток в общих сонных артериях лерканидипина и нимодипина.



ном (соответственно 9,0 и 2,1%). Частота других побочных эффектов в группах амлодипина и лерканидипина не отличалась [13]. У больных пожилого возраста при назначении лерканидипина также привлекает его способность, снижая АД, улучшать мозговой кровоток подобно нимодипину (рис. 4) [14]. А по способности уменьшать отношение толщины стенки церебральной артерии к ее просвету лерканидипин в экспериментальном исследовании на крысах со спонтанной гипертензией превзошел такие АГП, как гидралазин, манидипин, нимодипин [15]. Была подтверждена также очень хорошая переносимость лерканидипина у пожилых пациентов: частота побочных эффектов у пожилых (5,4%) и более молодых лиц (6,6%) не отличалась [16].

Переносимость высоких доз лерканидипина (20 мг/сут) в сравнении с нифедипином GITS (60 мг/сут) и амлодипином (10 мг/сут) была изучена у больных с метаболическим синдромом в исследовании V.Barrios и соавт. [17]. Частота побочных эффектов в группе лерканидипина оказалась значительно ниже (60,1% против 73,1%; $p=0,003$) по сравнению с группой амлодипина/нифедипина GITS.

Отличная переносимость лерканидипина у пожилых больных была продемонстрирована и в многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании ELLE, в котором авторы сравнили эффективность и безопасность лерканидипина (5–20 мг/сут), нифедипина GITS (30–60 мг/сут) и лацидипина (2–4 мг) у 324 больных старше 65 лет [18]. Было показано, что лерканидипин, не уступая указанным ранее АК по антигипертензивной эффективности (рис. 5), превосходит их по переносимости. В открытом исследовании с участием 3175 больных АГ с разным уровнем сер-

дечно-сосудистого риска была отмечена высокая антигипертензивная эффективность лерканидипина у всех больных, и особенно у пациентов с максимальным сердечно-сосудистым риском [19]. В исследовании LERSAMIG [20] была продемонстрирована высокая эффективность лерканидипина независимо от наличия или отсутствия у пациентов избыточной массы тела.

В ряде исследований сравнивались антигипертензивная эффективность и безопасность лерканидипина с β -адреноблокаторами, диуретиками, ИАПФ, БРА. По антигипертензивной эффективности лерканидипин в дозе 10–20 мг/сут не уступал представителям других классов АГП [21–23].

Лерканидипин обладает доказанным органопротективным действием. По способности обеспечить регресс гипертрофии миокарда левого желудочка у лиц с АГ лерканидипин превосходит БРА лозартан (рис. 6), сопоставим с ИАПФ эналаприлом [24, 25]. Подобно другим АК лерканидипин улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию, обладает антиатерогенным действием, не связанным с его антигипертензивной эффективностью.

Действие на почки лерканидипина отличается от действия других дигидропиридиновых АК. Классические дигидропиридиновые АК преимущественно расширяют приносящие (афферентные) артериолы, увеличивая клубочковую гипертензию, подчас способствуя прогрессированию нефропатии [26]. В исследовании MARVAL у 332 больных СД типа 2 экскреция альбумина в группе валсартана снизилась на 44%, в группе амлодипина – всего на 8% [27].

Нифедипин и фелодипин могут степень протеинурии даже увеличивать [28, 29].

Рис. 5. Сравнительная эффективность лерканидипина, лацидипина и нифедипина GITS в отношении снижения САД и ДАД в исследовании ELLE.

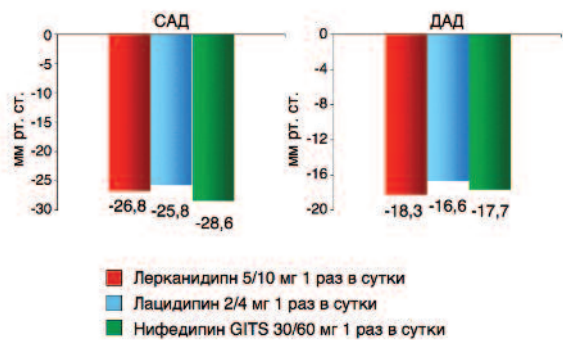


Рис. 6. Сравнительная антигипертензивная эффективность и влияние на гипертрофию левого желудочка лозартана и лерканидипина.

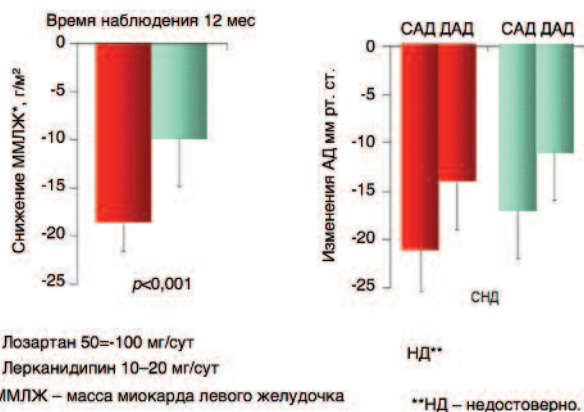


Рис. 7. Влияние лерканидипина и рамиприла на скорость экскреции альбумина (исследование DIAL).

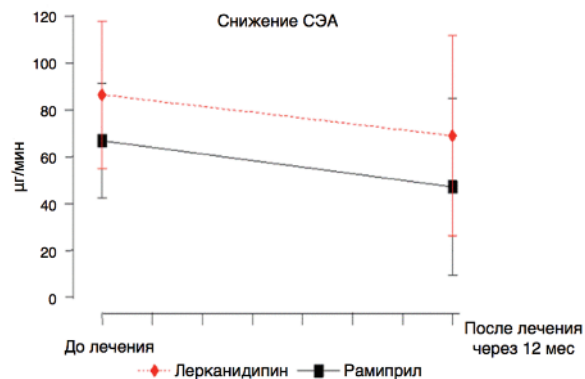
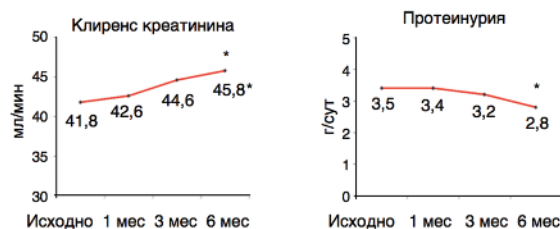


Рис. 8. Влияние лерканидипина на функцию почек и протеинурию у больных с ХПН в исследовании ZAFRA.



Сравнение исходного уровня с данными после 6 мес: * $p=0,019$, ** $p=0,015$.

Совсем другие результаты были получены в рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании DIAL [30], в котором сравнивали лерканидипин (10 мг/сут) и рамиприл (5 мг/сут) по способности снижать уровень экскреции альбумина и АД у 180 больных СД типа 2 и персистирующей микроальбуминурией. Лерканидипин вызывал значительное снижение уровня экскреции альбумина по сравнению с исходным, причем статистически значимых различий по сравнению с рамиприлом не отмечалось (рис. 7).

В исследовании ZAFRA [31] были включены 175 пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) разной этиологии, получавшие ИАПФ или БРА, у которых сохранялись повышение АД и протеинурия. Через 6 мес после присоединения лерканидипина в дозе 10 мг/сут увеличилось число больных с целевым уровнем АД, снизилась протеинурия, улучшилась функция почек (рис. 8), т.е. было продемонстрировано дополнительное нефропротективное действие лерканидипина при добавлении к блокаторам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, обладающим мощной нефропротективной активностью.

Уникальные нефропротективные свойства лерканидипина связаны с его способностью расширять не только приносящие, но и выносящие артериолы, снижая внутриклубочковое давление, предупреждая повреждение клубочков [32].

Лерканидипин не ухудшает липидный и углеводный виды обмена, более того, в исследовании M.Caf-

fiero и соавт. [33] при назначении лерканидипина в дозе 10–20 мг 355 больным с умеренной АГ через 12 мес число пациентов с отклонением от нормы уровня глюкозы, общего ХС и креатинина достоверно уменьшилось (рис. 9). Только у 5,6% больных лерканидипин был отменен из-за развития побочных эффектов, – неудивительно, что через 12 мес более 80% больных оказались приверженными проводимой терапии.

Очень хорошая переносимость лерканидипина была продемонстрирована в интересном по дизайну исследовании C.Borghì и соавт. [34]. Первоначально больным АГ были назначены такие АК, как амлодипин, нифедипин GITS, фелодипин с последующей оценкой частоты развития побочных эффектов. Перевод через 4 нед пациентов на терапию лерканидипином в дозе 10–20 мг/сут привел к достоверному снижению частоты головных болей, приливов и отеков голеней. При возврате предыдущей терапии увеличивалась частота ранее выявляемых побочных эффектов (рис. 10), что, несомненно, свидетельствует о лучшей переносимости лерканидипина по сравнению с ранее перечисленными АК.

Интерес представляют также результаты исследования R.Fogari и соавт. В своем исследовании авторы использовали известный закон: «тело, погруженное в воду, вытесняет объем жидкости, равный объему погруженного тела», т.е. был исключен субъективизм в оценке выраженности претибиальных отеков. Оказалось, что при погружении в воду ног больных, получавших лерканидипин, объем вытесненной воды го-

Рис. 9. Уменьшение доли пациентов с отклонением от нормы уровня креатинина, глюкозы и ХС крови через 12 мес терапии лерканидипином.

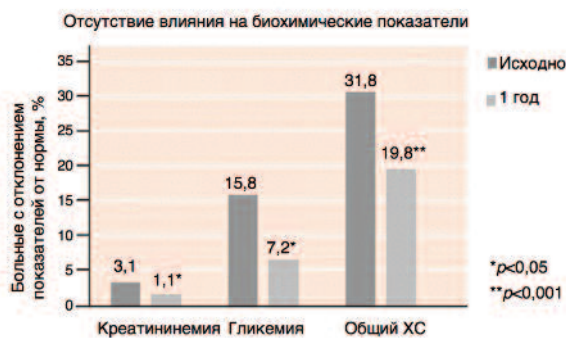


Рис. 10. Переносимость лерканидипина в сравнении с другими дигидропиридиновыми АК (амлодипин, нифедипин GITS, фелодипин).



Рис. 11. Влияние на коронарный кровоток и коронарное сопротивление дигидропиридиновых АК лерканидипина и нитрендипина.

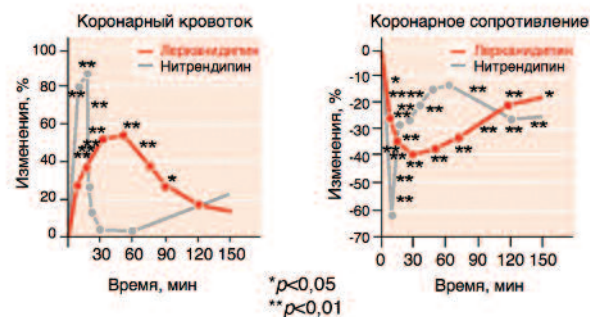
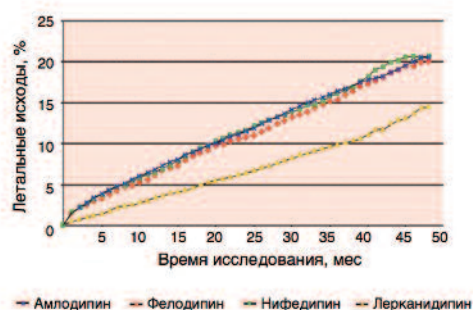


Рис. 12. Влияние 4-летнего приема лерканидипина и других дигидропиридиновых АК на общую смертность (Австралийское исследование).



раздо меньше по сравнению с больными, получавшими нифедипин GITS [35].

В исследовании P.Lund-Johansen и соавт. были получены сходные результаты: выраженность отеков голеней у женщин, получавших лерканидипин, объем нижних конечностей на лерканидипине изменились в гораздо меньшей степени по сравнению с амлодипином, достоверно реже выявлялись отеки голеней и стоп: 9,8% против 33,3%, и если в группе амлодипина частота отмены препарата из-за развития отеков составила 6,8%, то в группе лерканидипина не было зарегистрировано ни одного такого случая [36].

С целью усиления эффекта лерканидипин может быть добавлен к любому другому АГП. У больных АГ с недостаточной эффективностью атенолола, эналаприла или комбинации гидрохлортиазида с амлодипидом назначение в дополнение к этим препаратам лерканидипина в дозе 10 мг/сут позволило достичь целевого уровня ДАД через 4 нед у 76% больных, через 12 нед — у 92% больных [37].

Очень хорошей комбинацией лерканидипина является комбинация с ИАПФ, так как в этом случае, помимо повышения эффективности антигипертензивной терапии, можно рассчитывать на улучшение переносимости терапии: лерканидипин способен уменьшить выраженность сухого кашля (благодаря снижению гиперреактивности бронхов), а ИАПФ (смешанный вазодилататор) позволяет уменьшить отеки стоп и голеней.

В суточной дозе 10 мг лерканидипин прекрасно переносится: по завершении многоцентрового 6-не-

дельного исследования, включавшего 32 345 больных мягкой и умеренной АГ с сопутствующими ИБС, СД, хронической сердечной недостаточностью, дислипидемией частота побочных реакций оказалась крайне низкой (покраснение лица — 0,3%, периферические отеки — 0,14%, сердцебиение — 0,06%) [38]. Причем, если стартовой дозой лерканидипина избиралась доза 20 мг, частота побочных эффектов оказывается выше, а если стартовой дозой были 10 мг, и лишь спустя какое-то время дозу увеличили до 20 мг, частота побочных эффектов ниже почти в 2 раза.

У больных со стенокардией помимо антигипертензивного эффекта можно рассчитывать на антиишемическое действие лерканидипина, который обладает способностью улучшать коронарный кровоток (прямое сосудорасширяющее действие в сочетании с ослаблением вазоконстрикторного действия эндотелина-1). Кроме того, уменьшая общее периферическое сопротивление, лерканидипин не только снижает АД, но и уменьшает напряжение стенки левого желудочка, снижая тем самым потребность миокарда в кислороде. В эксперименте продемонстрирована его способность снижать коронарное сопротивление (рис. 11) и улучшать постстенотическую коронарную перфузию [39].

G.Specchia и соавт. проанализировали результаты шести рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований, в которых изучалось влияние лерканидипина на сердечно-сосудистую систему у больных со стабильной стенокардией [40]. Было подтверждено отсутствие нежелательного повыше-

ния активности симпатической нервной системы либо повышения потребности миокарда в кислороде, не было зарегистрировано резкого снижения АД. В то же время уменьшилось число больных с признаками ишемии миокарда или приступами стенокардии при проведении тестов с физической нагрузкой, на основании чего авторами был сделан вывод о безопасности использования лерканидипина у больных со стабильной стенокардией.

В Австралии по инициативе страховых компаний была ретроспективно изучена общая смертность больных АГ, получавших дигидропиридиновые АК (амлодипин, фелодипин, нифедипин и лерканидипин) в виде моно- или комбинированной терапии [41]. Через 4 года общая смертность в группах нифедипина, амлодипина и фелодипина оказалась на 75% выше по сравнению с лерканидипином (рис. 12). Следует отметить, что больные, получавшие лерканидипин, значительно реже отказывались от продолжения терапии. Одной из возможных причин лучшего влияния лерканидипина на прогноз может быть влияние на центральное пульсовое давление. S.Isla и соавт. при назначении в течение 10 нед пациентам старше 60 лет с ИСАГ периндоприла, атенолола, лерканидипина или тиазидного диуретика бендрофлуазиды обнаружили снижение центрального пульсового давления в группе периндоприла, лерканидипина и диуретика, в то время как атенолол на центральное пульсовое давление влияние не оказывал. Причем лерканидипин снижал индекс аугментации (повышение индекса аугментации означает увеличение жесткости аорты), в то время как атенолол его повышал [42].

На основании всего сказанного можно сделать вывод, что АК III поколения лерканидипин является высокоэффективным длительнодействующим АГП для лечения АГ любой стадии и степени тяжести.

Лерканидипин обладает органопротекторными свойствами и может успешно применяться как в качестве монотерапии, так и в комбинации с любыми другими (кроме дигидропиридиновых АК) АГП.

Лерканидипин обладает лучшей среди всех АК дигидропиридинового ряда переносимостью (побочные реакции, связанные с активацией симпатoadrenalной системы, и периферические отеки наблюдаются значительно реже по сравнению с другими представителями данного класса препаратов), что позволяет рассчитывать на более высокий уровень приверженности пациентов назначенной терапии, что, в свою очередь, является залогом увеличения числа больных с достигнутым целевым АД при долгосрочной антигипертензивной терапии.

Статья представляет собой независимое авторское мнение и не спонсируется компанией «Берлин-Хеми/А.Менарини».

Литература

1. Рекомендации РМОАГ/ВНОК по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). 2010.
2. Mancini G, Fagard R, Narkiewicz K et al. Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 1925–38.
3. James PA, Oparil S, Carter BL et al. Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311: 507–20.

4. Angeli F et al. Calcium channel blockade to prevent stroke in hypertension: a meta-analysis of 13 studies with 103 793 subjects. *Am J Hypertens* 2004; 17 (9): 817–22.
5. Angelico P, Guarneri L, Leonardi A et al. Vascular-selective effect of lercanidipine and other 1,4-dihydropyridines in isolated rabbit tissues. *J Pharmacol* 1999; 51: 709–14.
6. Herbette LG, Vecchiarelli M, Sartani A, Leonardi A. Lercanidipine: Short Plasma Half-Life, Long Duration of Action and High Cholesterol Tolerance. Updated Molecular Model to Rationalize its Pharmacokinetic Properties. *Blood Pres Suppl* 1998; 2: 10–7.
7. Barrios V, Navarro A, Esteras A et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE study. *Blood Press* 2002; 11 (2): 95–100.
8. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A et al. Differential effects of lercanidipine and nifedipine GITS on plasma norepinephrine in chronic treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16 (7): 596–9.
9. Bang LM, Chapman TM, Goa KL. Lercanidipine: a review of its efficacy in the management of hypertension. *Drugs* 2003; 63: 2449–72.
10. Policicchio D, Magliocca R, Malliani A. Efficacy and tolerability of lercanidipine in patients with mild to moderate essential hypertension: a comparative study with slow-release nifedipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 2): S31–35.
11. Cavallini A. Effects of antihypertensive therapy with lercanidipine and verapamil on cardiac electrical activity in patients with hypertension: a randomized, double-blind pilot study. *Curr Ther Res* 2000; 61 (7): 477–87.
12. De Giorgio LA, Orlandini F, Malasoma P et al. Double-blind, crossover study of lercanidipine versus amlodipine in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension. *Curr Ther Res* 1999; 60: 511–20.
13. Zanchetti A. Emerging data on calcium-channel blockers: the COHORT study. *Clin Cardiol* 2003; 26 (Suppl. 2): II 17–20.
14. Sironi G, Colombo D, Greto L et al. Regional vasodilating effects of lercanipine in dogs. ISHR XVI World Congress 1998.
15. Sabbatini M, Tomassoni D, Amenta F. Influence of treatment with Ca^{2+} antagonists on cerebral vasculature of spontaneously hypertensive rats. *Mechanisms of Ageing and Development* 2001; 122: 795–809.
16. Leonetti G. The safety profile of antihypertensive drugs as the key factor for the achievement of blood pressure control: current experience with lercanidipine. *High Blood Press* 8; p. 92–101.
17. Barrios V, Escobar C, De la Figuera M et al. 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 (5): 723–8.
18. Cberubini A, Fabris F, Ferrari E et al. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: the ELderly and Lercanidipine (ELLE) study. *Arch Gerontol Geriatr* 2003; 3: 203–12.
19. 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.
20. Barrios V, Calderon A, Navarro A et al. Lercanidipine effectiveness and tolerability profile is not influenced by overweight or body fat increase. The LERZAMIG study. *J Hypertens* 2004; 17 (9): 823–7.
21. Sangiorgi BG, Putignano E, Calcara L, Barbagallo M. Efficacy and tolerability of lercanidipine vs. captopril in patients with mild to moderate hypertension in a double-blind controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 2): S36–S39.
22. Morisco C, Trimarco B. Efficacy and tolerability of lercanidipine in comparison and in combination with atenolol in patients with mild to moderate hypertension in double-blind controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 2): S26–S30.
23. Aranda P, Aranda FT, Bianchi JL et al. Therapeutic efficacy and tolerability of lercanidipine versus candesartan, alone or in combination, in mild-moderate essential hypertensives (abstract). *J Hypertens* 2000; 18 (Suppl. 2): S152.

24. Fogari R, Mugellini A, Corradi L et al. Efficacy of lercanidipine vs losartan on left ventricular hypertrophy in hypertensive type 2 diabetic patients (abstract P1.191). *J Hypertens* 2000; 18 (Suppl. 2): S65.
25. Sanchez A, Sayans R, Alvarez JL et al. Left ventricular hypertrophy regression after a short antihypertensive treatment with lercanidipine vs. enalapril (abstract 12). *Fourth European Meeting on Calcium Antagonists Amsterdam* 1999.
26. Dworkin LD. Effects of calcium channel blockers on experimental glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: S21–27.
27. Viberti G. Microalbuminuria Reduction With Valsartan in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Blood Pressure – Independent Effect. Wheeldon and for the Microalbuminuria Reduction With Valsartan (MARVAL) Study Investigators. *Circulation* 2002; 106: 672–8.
28. Kloke HJ et al. Meta-analysis of changes in albuminuria and arterial pressure in hypertensive patients with proteinuria in studies where patients received nifedipine, any other DHP CCB, a non-DHP CCB, or an ACE inhibitor. *Kidney Int* 1998; 53: 1559–73.
29. Herlitz H, Harris K, Rislis T et al. The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: the Nepros Study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2158–65.
30. 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 (diabetes, ipertensione, albuminuria, lercanidipina). *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17 (5): 259–66.
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.
32. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R et al. Effect of calcium antagonists on glomerular arterioles in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2000; 35 (3): 775–9.
33. Caffiero M, Giasi M. Long-term (12-month) treatment with lercanidipine in patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 2): S45–49.
34. Borgbi C, Prandin MG, Dormi A. The use of lercanidipine can improve the individual tolerability to dihydropyridine calcium blockers in hypertensive patients (abstract). *J Hypertens* 2000; 18 (Suppl. 2): S155.
35. Fogari R, Malamani GD, 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. *Curr Ther Res* 2000; 61 (12): 850–62.
36. Lund-Johansen P, Strandén E, Helberg S et al. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or amlodipine. *J Hypertens* 2003; 21: 1003–10.
37. Rengo F, Romis L. Activity of lercanidipine in double-blind comparison with nitrendipine in combination treatment of resistant essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 2): S54–58.
38. 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.
39. Sironi G, Montagna E, Greto L et al. Haemodynamic effects of lercanidipine in anaesthetized open-chest dogs. *Arzneim-Forsch Drug Res* 1996; 46: 256–61.
40. Specchia G, Saccaggi SP, Ghezzi C. Cardiovascular safety of lercanidipine in patients with angina pectoris: a review of six randomized clinical trials. *Curr Ther Res* 2001; 62: 3–15.
41. Ortiz M, Calcino G. Inferred mortality differences between dihydropyridine antihypertensives. *Hypertension* 2009; 53: 1116.
42. Mackenzie IS, Carmel M, McEniery CM et al. Comparison of the Effects of Antihypertension Agents on Central Blood pressure and Arterial Stiffness in Isolated Systolic Hypertension. *Hypertension* 2009; 54: 409–13.

*