

Дигидропиридиновые антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии у женщин: фокус на лерканидипин



Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И.
Учебно-научный медицинский центр УД Президента РФ, г. Москва

В статье обсуждаются особенности течения артериальной гипертензии (АГ) у женщин и обзор исследований, посвященных как монотерапии, так и комбинированного лечения АГ этой категории пациентов с использованием лерканидипина – дигидропиридина III поколения.

Артериальная гипертензия (АГ) является важнейшим фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в России. Распространенность артериальной гипертензии среди взрослого населения составляет 39,5% [1]. По данным эпидемиологических исследований, после 50 лет распространенность АГ у женщин значительно возрастает, достигая у женщин старшей возрастной группы 70–75% [2]. При этом увеличивается риск развития ИБС в 3 раза, мозгового инсульта – в 7 раз. По данным крупномасштабного исследования WHI (Women's Health Initiative), распространенность АГ у женщин в постменопаузе увеличивается с возрастом; при этом степень снижения эффективности антигипертензивной терапии также прямо пропорциональна возрасту пациенток [3].

Артериальная гипертензия у женщин имеет ряд особенностей, например женщины чаще бывают солечувствительными, то есть ограничение ими употребления поваренной соли оказывается более эффективным в плане снижения артериального давления (АД), чем у мужчин. У женщин чаще встречается такой, неблагоприятный в отношении прогноза, вариант АГ как изолированная систоли-

ческая артериальная гипертензия (ИСАГ), когда наряду с повышением систолического АД отмечается нормальное или даже сниженное диастолическое АД (следовательно, у женщин имеется более высокое пульсовое давление, являющееся фактором риска сердечно-сосудистых осложнений), чаще регистрируется вариабельность АД. Причем систолическое АД с возрастом у женщин увеличивается более резко (из-за развивающегося дефицита эстрогенов), и даже умеренная АГ у женщин чаще сопровождается развитием сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с мужчинами [4].

У женщин, страдающих АГ, чаще встречается гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), причем по данным исследования HOT (Hypertension Optimal Treatment), у женщин чаще встречается концентрическая ГЛЖ (у 53% по сравнению с 40% у мужчин), чаще сопровождающаяся развитием сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, нарушения ритма, внезапная смерть [3].

Информированность об имеющейся АГ и охват лечением среди женщин, как правило, выше по сравнению с мужчинами, однако, как

отмечалось выше, эффективность лечения уменьшается с возрастом: если до 50 лет эффективно лечится каждая пятая женщина, то в последующем их число уменьшается до 8% и даже до 1,5% – в старшей возрастной группе. По последним данным [5], эффективность лечения АГ у женщин в России достигает 27% против 18% – у мужчин.

По данным Фремингемского исследования, вклад АГ в риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе является достоверно большим, чем у мужчин того же возраста. Поэтому выбор эффективных антигипертензивных препаратов с хорошо изученным профилем безопасности для лечения женщин чрезвычайно важен.

Европейские и Российские рекомендации по диагностике и лечению АГ [1, 6].

Согласно им, выделяют пять основных классов антигипертензивных препаратов: диуретики, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Дигидропиридиновые АК привлекательны

Таблица 1. Классификация антагонистов кальция (T.Toyo-Oka T., Naylor W.G. Third generation calciumentry blockers. Blood Pressure 1996; 5:206–8).

Химическая структура	I поколение	II поколение		III поколение
		IIa	IIb	
Дигидропиридины	Нифедипин	Нифедипин SR/GITS Фелодипин ER Исрадипин SR	Исрадипин Нимодипин Нисолдипин	Амлодипин Лацидипин Лерканидипин
Фенилалкиламины	Верапамил	Верапамил SR		
Бензотиазепины	Дилтиазем	Дилтиазем SR		

доказанным органопротективным действием, включая кардио- и ангиопротективные эффекты, метаболической нейтральностью, минимумом противопоказаний, что делает их препаратами первого ряда, особенно у пациентов с ИСАГ, с сопутствующей ИБС, атеросклерозом сонных и коронарных артерий. К их несомненным достоинствам относится также сохранение эффективности при одновременном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов. Для лечения АГ рекомендуется применять исключительно АК II–III поколений (продолжительного действия) (табл. 1), которые достоверно снижают риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а по способности снизить риск инсульта даже являются лидерами среди прочих антигипертензивных препаратов (исследования ALLHAT, VALUE). При проведении мета-анализа 13 крупных исследований (включавшего около 104 тыс. пациентов с АГ) также было продемонстрировано достоверное снижение риска развития инсульта при терапии дигидропиридиновыми АК, причем это снижение не было напрямую связано с влиянием на уровень АД [7].

Наряду с амлодипином и лацидипином к антагонистам кальция (АК) III поколения относится препарат лерканидипин, обладающий рядом преимуществ перед прочими АК. Прежде всего следует подчеркнуть более высокую сосудистую селективность лерканидипина по сравнению с амлодипином, фелодипином, лацидипином (рис. 1) [8] и его более высокую липофильность.

Лерканидипин, как и другие АК дигидропиридинового ряда, обратимо связывается с кальциевыми каналами L-типа гладкомышечных клеток сосудов, что сопровожда-

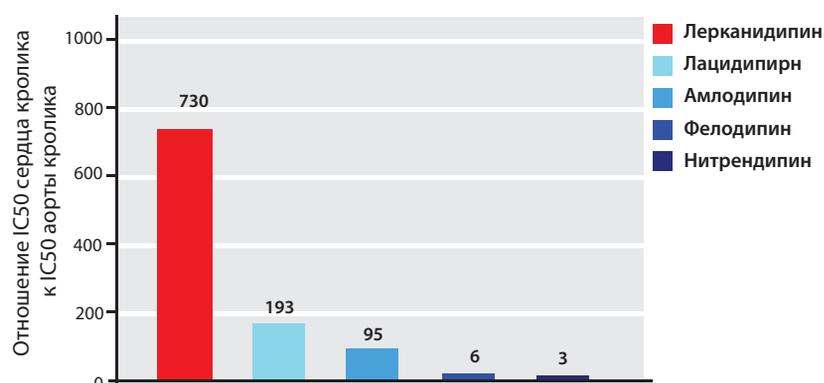


Рисунок 1. Тропность к мембранам сосудов различных дигидропиридиновых антагонистов кальция

ется вазодилатацией, снижением периферического сосудистого сопротивления и снижением АД без существенного повышения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Благодаря высокой липофильности и, соответственно, высокому мембранному коэффициенту распределения (мембранная фармакокинетика), лерканидипин депонируется внутри двойного липидного слоя мембран гладкомышечных клеток сосудов. Способность лерканидипина накапливаться в мембране обеспечивает продолжительную блокаду кальциевых каналов при относительно недолгом периоде циркуляции препарата в крови (2–5 ч.). В результате сосудорасширяющее и, соответственно, антигипертензивное действие препарата зависит именно от концентрации его в клеточной мембране, а не в плазме, как у других АК (с плазменной фармакокинетикой). Антигипертензивный эффект лерканидипина развивается постепенно и сохраняется длительно (коэффициент Т/Р превышает 83%), что обеспечивает эффективность терапии при однократном применении препарата в сутки.

В исследовании ELYPSE изучали антигипертензивную эффективность лерканидипина в дозе 10 мг/сут. у 9059 пациентов с АГ I–II степени [9]. Уже через месяц отмечено снижение систолического АД на $13,5 \pm 11,5$, диастолического АД – на $9,4 \pm 7,7$ мм рт. ст. (рис. 2). Через 3 мес. отмечено нарастание антигипертензивного эффекта и, что очень важно, незначительное, но достоверное ($p < 0,01$) уменьшение ЧСС по сравнению с исходными показателями (как известно, увеличение ЧСС сопровождается увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений).

У лиц с мягкой и умеренной АГ монотерапия лерканидипином в дозе 10 мг/сут. на протяжении 4-х недель приводила к нормализации АД в 72–89% случаев [10], увеличение дозы лерканидипина до 20 мг/сут. достоверно усиливало его антигипертензивный эффект [11].

У больных с тяжелой АГ при назначении лерканидипина 20 мг/сут. через месяц ежедневного приема препарата диастолическое АД снизилось на 22 мм рт. ст. У пожилых пациентов с ИСАГ применение лерканидипина в суточной дозе 10–20 мг в течение

8 нед. позволило достичь снижения систолического АД на 32 мм рт. ст. [12].

В многоцентровом рандомизированном исследовании COHORT сравнили эффективность и переносимость лерканидипина (в дозе 10–20 мг/сут.), амлодипина и лацидипина у 828 лиц старше 60 лет. Во всех трех группах достигнуто сопоставимое снижение АД – на 20/10 мм рт. ст. через 4 нед. и на 30/14 мм рт. ст. – через 6 месяцев терапии [13]. Периферические отеки значительно чаще развивались в группе амлодипина (19%) и чаще приводили к отмене препарата (8,5%) по сравнению с лерканидипином (соответственно 9,0% и 2,1%). Частота других побочных эффектов в группах амлодипина и лерканидипина не отличалась.

В одном из исследований изучалась эффективность лерканидипина у женщин с мягкой и умеренной АГ в период постменопаузы: через 6 мес. монотерапии АД нормализовалось у 49% женщин [14].

Выше уже упоминалось о более частом развитии у женщин по сравнению с мужчинами ГЛЖ. Поскольку ГЛЖ является прогностически неблагоприятным признаком в отношении риска развития ИМ и внезапной смерти, способности антигипертензивных препаратов вызывать ее регресс придается большое значение. Было показано, что по способности обеспечить регресс гипертрофии миокарда левого желудочка у лиц с АГ, лерканидипин превосходит блокатор рецепторов ангиотензина II лозартан (рис. 3) и сопоставим с ингибитором АПФ эналаприлом [15, 16]. Подобно другим АК, лерканидипин улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию, обладает антиатерогенным действием, несвязанным с его антигипертензивной активностью.

В отличие от большинства дигидропиридиновых антагонистов кальция, лерканидипин обладает также и нефропротективным действием. По данным М. Sabbatini и соавт. [17], лерканидипин расширяет не только приносящие, но и выносящие артериолы почечных клубочков, предупреждая тем самым повреждение гломерулярного аппарата у крыс со спонтанной гипертензией. По мнению авторов, именно с этим связано наличие у лерканидипина нефропротективного действия, которое было убедительно продемонстрировано в

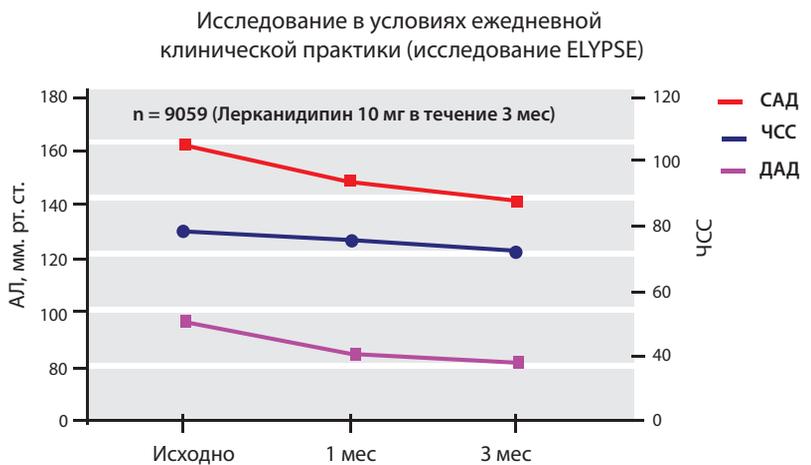


Рисунок 2. Влияние лерканидипина на систолическое и диастолическое АД, ЧСС

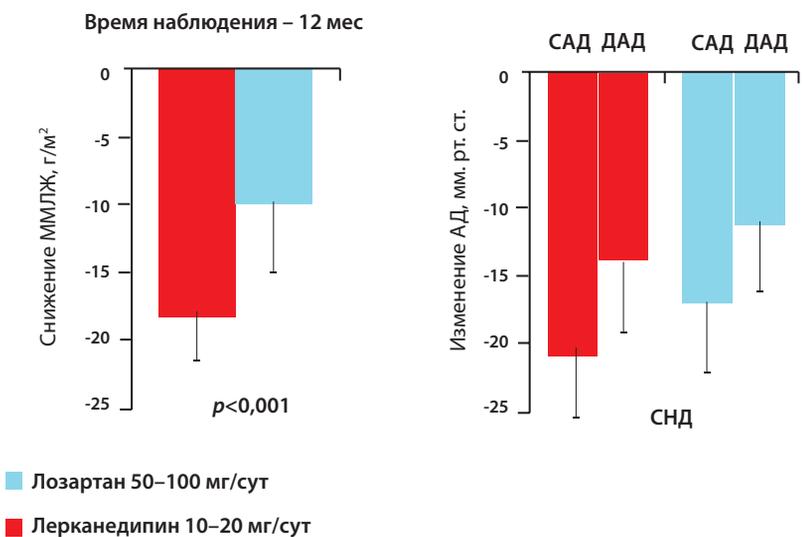


Рисунок 3. Сравнительная противогипертензивная эффективность и влияние на гипертрофию левого желудочка лозартана и лерканидипина

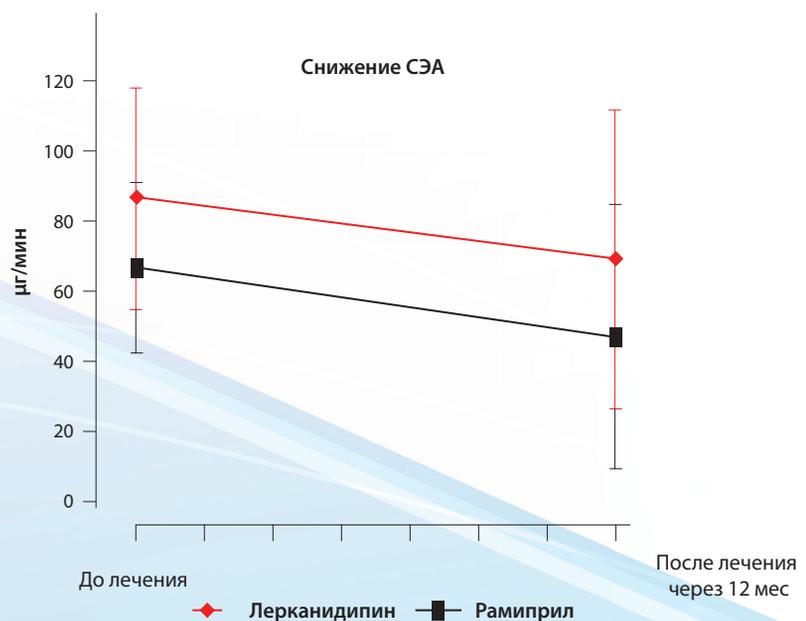


Рисунок 4. Влияние лерканидипина и рамиприла на скорость экскреции альбумина (исследование DIAL)

исследованиях DIAL и ZAFRA.

В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании DIAL [18], в которое были включены 180 больных АГ, имеющих сахарный диабет 2 типа и персистирующую микроальбуминурию, было показано, что лерканидипин (10 мг/сут.) и рамиприл (5 мг/сут.) сопоставимы по способности снижать уровень экскреции альбумина. Лерканидипин вызывал значительное снижение уровня экскреции альбумина по сравнению с исходным уровнем, причем статистически значимых различий по сравнению с рамиприлом не отмечалось (рис. 4).

В исследовании ZAFRA [19] были включены 175 пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) различной этиологии, получавшие ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II, у которых, несмотря на это, сохранялось 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. 5). Таким образом, можно утверждать, что лерканидипин, благодаря своим уникальным нефропротективным свойствам, занимает особое место среди АК дигидропиридинового ряда в лечении диабетической нефропатии и недиабетических заболеваний почек, в том числе у пациентов с ХПН.

У больных пожилого возраста лерканидипин выглядит особенно привлекательным, поскольку, снижая АД, он улучшает мозговой кровоток (рис. 6) [20]; в этом отношении лерканидипин подобен нимодипину, назначаемому неврологами при субарахноидальных кровоизлияниях. А по способности уменьшать отношение толщины стенки церебральной артерии к ее просвету лерканидипин в экспериментальном исследовании на крысах со спонтанной гипертензией превзошел такие антигипертензивные препараты, как гидралазин, манидипин, нимодипин [21]. Важна еще и очень хорошая переносимость лерканидипина у пожилых пациентов. Во всяком случае, частота побочных эффектов у пожи-

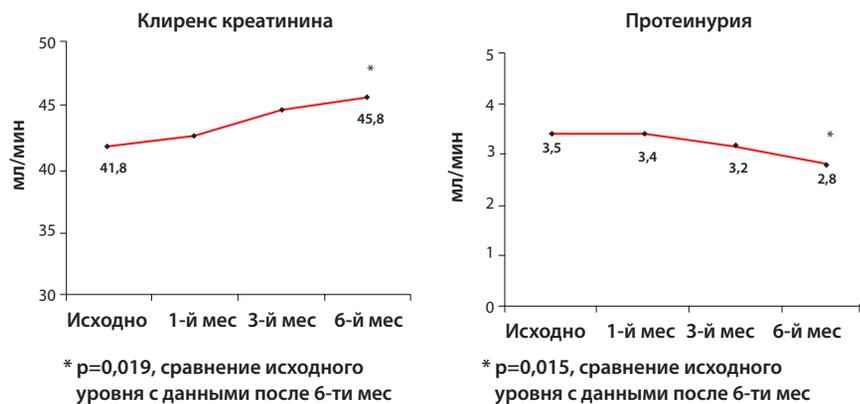


Рисунок 5. Влияние лерканидипина на функцию почек и протеинурию у больных ХПН в исследовании ZAFRA

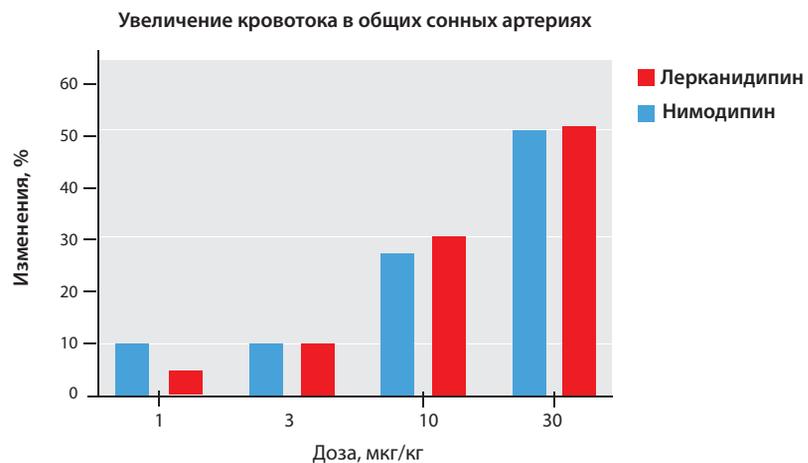


Рисунок 6. Влияние на кровоток в общих сонных артериях лерканидипина и нимодипина

лых (5,4%) и более молодых пациентов (6,6%) достоверно не отличалась [22].

Лерканидипин не ухудшает липидный и углеводный виды обмена, более того в исследовании М. Cafiero и соавт. [23] при назначении лерканидипина в дозе 10–20 мг 355 больным с умеренной АГ через 12 мес. число больных с отклонением от нормы уровня глюкозы, общего холестерина и креатинина достоверно уменьшилось (рис. 7).

Известно, что при применении антигипертензивных препаратов у женщин чаще выявляются побочные эффекты. По данным исследования TOMHS (Treatment Of Mild Hypertension Study) [24], у женщин зарегистрировано в 2 раза больше нежелательных явлений, чем у мужчин. У женщин чаще развиваются гипокалиемия и гипонатриемия на фоне терапии диуретиками, сухой кашель на фоне приема ингибиторов АПФ, отеки голеней на фоне терапии

антагонистами кальция. Отеки голеней нередко приводят к отказу женщин от продолжения терапии дигидропиридиновыми антагонистами кальция.

Хорошая переносимость лерканидипина была продемонстрирована в целом ряде исследований. В исследовании С. Borghi и соавт. [25] перевод пациентов, получавших такие АК как амлодипин, нифедипин GITS и фелодипин, на терапию лерканидипином в дозе 10–20 мг/сут. привел к достоверному снижению частоты головных болей, приливов и отеков голеней через 4 недели терапии. При возврате к предыдущей терапии возвращались и ранее выявляемые побочные эффекты (рис. 8), что, несомненно, свидетельствует о лучшей переносимости лерканидипина по сравнению с вышеперечисленными АК. Лерканидипин хорошо переносился и в вышеупомянутом исследовании М. Cafiero с соавт. [26]. Только у 5,6% больных препа-

рат был отменен из-за развития побочных эффектов. Через 12 мес. приверженность к проводимой терапии составила более 80%. И, наконец, в упоминавшемся ранее исследовании ELYPSE [9] отмечено уменьшение частоты побочных эффектов через 3 месяца от начала терапии лерканидипином (рис. 9).

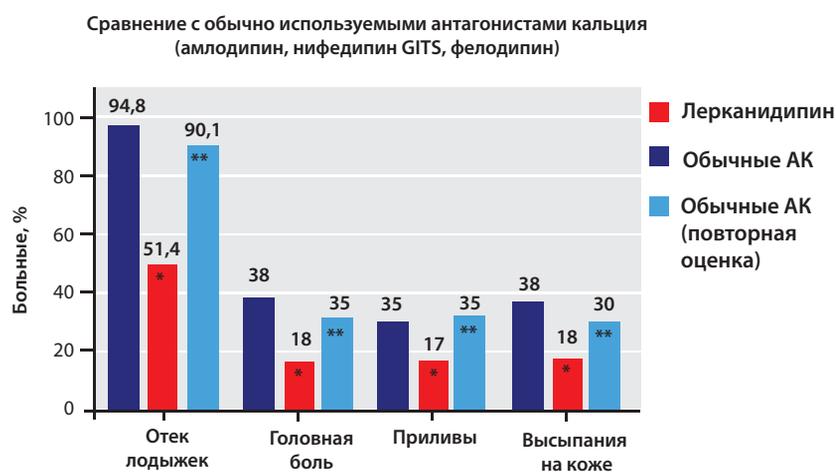
По данным мета-анализа 20 клинических плацебо-контролируемых исследований, включавших около 1800 больных АГ, нежелательные явления встречались у 11,8% больных, получавших лерканидипин (10–20 мг/сут., n=1317), и у 7% больных на плацебо (n=227). Доля больных, отказавшихся от продолжения терапии, в обеих группах не отличалась. Причем, если лечение лерканидипином сразу начинали с дозы 20 мг, частота побочных эффектов оказывалась выше, а если стартовой дозой была доза 10 мг, но позже дозу увеличивали до 20 мг, побочные эффекты регистрировались значительно ниже.

Прекрасная переносимость лерканидипина в суточной дозе 10 мг была отмечена в многоцентровом 6-недельном исследовании, включавшем 32 345 больных мягкой и умеренной АГ с сопутствующими ИБС, сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточностью и дислипидемией. По завершении исследования была отмечена крайне низкая частота развития побочных реакций (покраснение лица – 0,3%, периферические отеки – 0,14%, сердцебиение – 0,06% [27].

Поскольку женщины в постменопаузальном периоде особенно подвержены развитию отеков голеней и стоп (нередко являющихся причиной отказа от приема антагонистов кальция), интересны результаты исследования R. Fogari с соавт. [28]. Авторы в своем исследовании использовали известный закон: тело, погруженное в воду, вытесняет объем жидкости, равный объему погруженного тела, то есть был исключен субъективизм в оценке выраженности претибиальных отеков. Оказалось, что при погружении в воду ног больных, получавших лерканидипин, объем вытесненной воды гораздо меньше по сравнению с больными, получавшими нифедипин GITS. В исследовании P. Lund-Johansen с соавт. [29] были получены сходные результаты: объем нижних конечностей на лерканидипине изменился в гораздо меньшей степени по сравнению с амлодипином; достоверно реже выявлялись отеки голеней и стоп (9,8% против 33,3%). В результате в группе амлодипина



Рисунок 7. Уменьшение доли пациентов с отклонением от нормы уреатинина, глюкозы и холестерина крови через 12 мес терапии лерканидипином



*p<0,001 в сравнении с обычными антагонистами кальция;
† p<0,01 в сравнении с лерканидипином

Рисунок 8. Переносимость лерканидипина в сравнении с другими дигидропиридиновыми антагонистами кальция (амлодипин, нифедипин GITS, фелодипин)



Рисунок 9. Частота побочных эффектов до и после 3-месячного лечения лерканидипином

Таблица 2. Доказанная эффективность лерканидипина в особых ситуациях

Пожилые пациенты с изолированной систолической гипертензией
Больные АГ со стенозирующим поражением сонных артерий или с высоким риском развития мозгового инсульта
Больные АГ и ИБС
Пациенты с АГ и СД или метаболическим синдромом
Больные АГ с систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса меньше 40%)
Больные, принимающие нестероидные противовоспалительные препараты, например, в связи с деформирующим остеоартрозом;
Пациенты с реноваскулярной гипертензией

частота отмены препарата из-за развития отеков составила 6,8%, в то время как в группе лерканидипина не было зарегистрировано ни одного такого случая.

Лерканидипин хорошо себя зарекомендовал и в составе комбинированной терапии. При недостаточной эффективности ателолола, эналаприла или комбинации гидрохлортиазида с амилоридом, назначение в дополнение к этим препаратам лерканидипина в дозе 10 мг/сут. уже через 4 нед. позволило достичь целевого уровня диастолического АД у 76% больных. Через 12 нед. число больных, достигших целевого уровня диастолического АД, увеличилось до 92% [30]. Лерканидипин может быть добавлен к любому другому антигипертензивному препарату с целью добиться усиления эффекта. Есть основания считать очень хорошей комбинацию лерканидипина с ингибиторами АПФ, так как в этом случае помимо повышения эффективности антигипертензивной терапии можно рассчитывать на взаимное уменьшение выраженности возможных нежелательных эффектов. Лерканидипин способен уменьшить выраженность сухого кашля благодаря снижению гиперреактивности бронхов, а ингибитор АПФ, в свою очередь, уменьшить отеки стоп и голеней, которые потенциально могут появляться при использовании любого антагониста кальция из-за присущего им артериолярного вазодилатирующего эффекта, возникающего за счет расширения посткапиллярных венул, приводящего к снижению гидростатического давления в капиллярах. За рубежом уже несколько лет с успехом применяется официальная комбинация

лерканидипина и эналаприла.

В Австралии страховыми компаниями была ретроспективно изучена общая смертность среди больных АГ, получавших дигидропиридиновые АК (амлодипин, фелодипин, нифедипин и лерканидипин) в виде моно- или комбинированной терапии [31]. Через 4 года общая смертность в группах нифедипина, амлодипина и фелодипина оказалась значительно выше по сравнению с лерканидипином. 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 изолированной систолической АГ периндоприла, ателолола, лерканидипина или тиазидного диуретика бендрофлуазида обнаружили снижение центрального пульсового давления в группе периндоприла, лерканидипина и диуретика, в то время как ателолол на центральное пульсовое давление влияния не оказывал. Лерканидипин также снижал индекс аугментации (снижение индекса означает уменьшение жесткости аорты), в то время как ателолол его повышал [32].

На основании вышесказанного можно сделать вывод, что антагонист кальция третьего поколения лерканидипин является высокоэффективным, длительно действующим антигипертензивным препаратом для лечения АГ любой стадии и степени тяжести. Он обладает органопротекторными свойствами, метаболически нейтрален, прекрасно переносится и может успешно применяться как в

качестве монотерапии, так и в комбинации с любыми другими (кроме дигидропиридиновых антагонистов кальция) антигипертензивными препаратами как у мужчин, так и у женщин. А поскольку лерканидипин не только эффективно снижает АД, но и обладает лучшей среди всех антагонистов кальция дигидропиридинового ряда переносимостью и удобен в применении (соответствие девизу «Один день – одна таблетка»), при его назначении есть основания рассчитывать на более высокий уровень приверженности пациентов к назначенной терапии.

У некоторых категорий больных АГ использование лерканидипина, как и других АК дигидропиридинового ряда, может быть предпочтительнее использования антигипертензивных препаратов других классов (табл. 2). «Нишей» для лерканидипина можно также считать пациентов с неудовлетворительным контролем АД при терапии препаратами других классов, при плохой переносимости других АК, женщин в пери- и постменопаузальном периоде.

В России лерканидипин представлен под торговым названием Леркамен[®] (компания «Берлин-Хеми/А. Менарини»). Леркамен[®] выпускается в таблетках по 10 и 20 мг, по 28 штук в упаковке. Стартовая доза Леркамена составляет 10 мг 1 раз в сутки, при необходимости через 2 нед. (по достижении максимального антигипертензивного эффекта) дозу можно увеличить до 20 мг 1 раз в сутки. Несомненно, и врачей и пациентов обрадует информация о снижении стоимости Леркамена, что сделает его доступным для большинства больных.

Список литературы.

1. Рекомендации РМОАГ/ВНОК по диагностике и лечению артериальной гипертонии (IV пересмотр), 2010/
2. Burt V.I., Whelton P. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. NHANES III Hypertension. 1995; 25 (3):305–13.
3. Wassertheil-Smoller S., Anderson G., Psaty B.M. et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. Hypertension. 2000; 36:780–789.
4. Оганов Р.Г. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. 11 (4):101–104.
5. Оганов Р.Г. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (1):8–12.
6. Европейские рекомендации 2009.
7. 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 Sep; 17 (9):817–22.
8. 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; 51:709–714.
9. 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.
10. Bang L.M., Chapman T.M., Goa K.L. Lercanidipine: a review of its efficacy in the management of hypertension. Drugs. 2003; 63:2449–72.
11. Paterna S., Licata A., Arnone S. et al. Lercanidipine in two different dosage regimens as a sole treatment for severe essential hypertension. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1997; 29: Suppl. 2: S50–53.
12. Barbagallo M., Barbagallo S.G. Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension. Aging Clin. Exp. Res. 2000; 12:5:375–379.
13. Zanchetti A. Emerging data on calcium-channel blockers: the COHORT study. Clin Cardiol. 2003; 26: Suppl. 2: 17–20.
14. Herrera J., Ghais Z., Gonzalez L. Antihypertensive treatment with a calcium channel blocker in postmenopausal women: prospective study in a primary health care setting [abstract no. P0680]. J Hypertens. 2002; 20: Suppl. 4: S162.
15. Fogari R., Mugellini A., Corradi L. et al. Efficacy of lercanidipine vs losartan on left ventricular hypertrophy in hypertensive type 2 diabetic patients [abstract No. P1.191]. J. Hypertens. 2000; 18: Suppl. 2: S65.
16. Sanchez A., Sayans R., Alvarez J.L. et al. Left ventricular hypertrophy regression after a short antihypertensive treatment with lercanidipine vs. enalapril [abstract no. 12]. Fourth European Meeting on Calcium Antagonists; 1999; Oct 27–29; Amsterdam.
17. 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.
18. 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):259–66.
19. Robles N.R., Ocon J., Gomez C.F. et al. Lercanidipine in Patients with Chronic Renal Failure: The ZAFRA study. Ren Fail. 2005; 27 (1):73–80.
20. Sironi G., Colombo D., Greto L. et al. Regional vasodilating effects of lercanidipine in dogs. ISHR XVI World Congress, 1998.
21. Sabbatini M., Tomassoni D., Amenta F. Influence of treatment with Ca²⁺ antagonist on cerebral vasculature of spontaneously hypertensive rats. Mechanisms of Ageing and Development. 2001; 122:795–809.
22. 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. 8:92–101.
23. Cafiero 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.
24. Grimm R.H., Grandits G.A., Cutler J.A. et al. Relationships of quality-of-life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). Arch Intern Med. 1997; 157 (6):638–48.
25. Borghi C., Prandin M.G., 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: S.155.
26. Cafiero 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.
27. 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: S.236.
28. Fogari R., Malamani G.D., 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.
29. Lund-Johansen P., Stranden E., Helberg S. et al. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or amlodipine. J. Hypertens. 2003; 21:1003–1010.
30. 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.
31. Ortiz M., Calcino G. Inferred Mortality Differences between Dihydropyridine Antihypertensives. Hypertension. 2009; 53:1116.
32. Mackenzie I.S., McEniery C.M. et al. Comparison of the Effects of Antihypertension Agents on Central Blood pressure and Arterial Stiffness in Isolated Systolic Hypertension. Hypertension. 2009; 54:409–413.