

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: ОСОБЕННОСТИ ЛЕРКАНИДИПИНА

Минушкина Л. О.

Лерканидипин — это дигидропиридиновый антагонист кальция 3 поколения, характеризующий высокой вазоселективностью, длительным действием и хорошей антигипертензивной эффективностью. В обзоре рассмотрены основные особенности фармакокинетики и механизма действия препарата. Показано, что лечение лерканидипином характеризуется нефропротективным действием, уменьшает гипертрофию левого желудочка, улучшает эластические свойства сосудов и снижает центральное давление. Симпатическая активация при применении лерканидипина практически отсутствует, что обеспечивает его хорошую переносимость и приверженность больных к лечению.

Российский кардиологический журнал 2015, 2 (118): 110–114

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-02-110-114>

Ключевые слова: лерканидипин, артериальная гипертония.

ФГБУ Учебно-научный медицинский центр УД Президента РФ, Москва, Россия.

Минушкина Л. О. — профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): minushkina@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЧСС — частота сердечных сокращений, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АК — антагонист кальция, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина.

Рукопись получена 03.02.2015

Рецензия получена 05.02.2015

Принята к публикации 12.02.2015

CALCIUM ANTAGONISTS IN ARTERIAL HYPERTENSION TREATMENT: SPECIFICS OF LERCANIDIPINE

Minushkina L. O.

Lercanidipine is a dihydropyridine calcium antagonist of the 3rd generation, with high level of vasoselectivity, long lasting effect and good antihypertensive effectiveness. The review shows the main specifics of pharmacokinetics and mechanism of action of the drug. It is known that lercanidipine supports renoprotection, left ventricle hypertrophy reduction, improvement of elastic properties of the vessels and central blood pressure decrease. Sympathetic activation in lercanidipine is almost absent, that makes up its good tolerability and improves patients' compliance.

Russ J Cardiol 2015, 2 (118): 110–114

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-02-110-114>

Key words: lercanidipine, arterial hypertension.

FSBI Studying-Scientific Medical Centre of the President PA, Moscow, Russia.

Несмотря на наличие большого арсенала средств для снижения артериального давления (АД), эффективный контроль артериальной гипертензии (АГ) остается в настоящее время недостаточным. Имеется 5 классов основных препаратов, используемых в терапии АГ, позволяющих воздействовать на основные звенья патогенеза заболевания [1]. При этом сложной проблемой оказывается выбор и группы препаратов, и конкретного лекарства. Все классы препаратов, относящихся к основным (диуретики, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА)), обладают сходной антигипертензивной эффективностью. Предпочтение конкретному препарату может быть основано на наличии у больного дополнительных показаний. Для АК к таким показаниям относятся изолированная систолическая АГ, пожилой возраст больных, наличие сопутствующей ишемической болезни сердца, атеросклероза. Существенной проблемой при назначении дигидропиридиновых АК является их переносимость. Достаточно велика частота побочных эффектов, связанных с активацией симпатической нервной системы (тахикардия, покраснение лица). Появление претибиальных отеков заставляет часть пациентов отказываться от приема препаратов этой группы. Особенное значение при этом имеет

выбор лекарств с оптимальным спектром не только эффективности, но и переносимости. Лерканидипин (оригинальный лерканидипин производится итальянской фармацевтической компанией Рекордати (Италия) и доступен в аптеках под торговым названием Занидип®) — это дигидропиридиновый АК, относящийся к 3 поколению. Его фармакокинетические свойства определяют хорошую переносимость и дополнительные преимущества, связанные с органопротекцией.

Особенности лерканидипина

Наиболее существенной особенностью лерканидипина является его высокая липофильность. Наличие в химической структуре препарата двух эфирных амино-алкильных групп улучшает его способность проникать через клеточные мембраны и создает дополнительную стабилизацию антигипертензивного эффекта. Фиксация лерканидипина к липидному бислою мембраны гладкомышечных клеток сосудистой стенки обеспечивает длительную блокаду трансмембранных кальциевых каналов при сравнительно небольшом периоде полувыведения препарата.

При изучении особенностей лерканидипина в эксперименте на тканях сердца и сосудов, полученных при операциях трансплантации и аортокоронар-

ного шунтирования, было показано, что афинность лерканидипина к медленным кальциевым каналам L-типа выше, чем у амлодипина и нифедипина. Отрицательный инотропный эффект лерканидипина оказался минимальным среди других АК дигидропиридинового ряда (для лерканидипина 60,3%, для амлодипина 79,1%, для нифедипина 92,4% от исходного). Вазоселективность и длительность блокады кальциевых каналов у лерканидипина также оказалась максимальной [4].

Постепенное начало действия и его большая продолжительность позволяют избежать характерной для других дигидропиридиновых АК активации симпатической нервной системы. Это было показано в исследовании с изучением маркеров симпатической активации на фоне терапии фелодипом и лерканидипином. В начале лечения увеличение ЧСС и концентрация норадреналина были отмечены у всех больных, независимо от полученного препарата. Через 8 недель постоянного лечения у больных, получавших фелодипин, сохранялись признаки симпатической активации и нарушения барорецепторной регуляции сердечного ритма. У больных, получавших лерканидипин, ЧСС, уровень норадреналина, состояние барорецепторной регуляции вернулись к исходному уровню [5]. Именно отсутствие выраженной симпатической активации создает условия для существенно лучшей переносимости лерканидипина, по сравнению с другими АК.

Лерканидипин обладает способностью стабилизировать клеточные мембраны тучных клеток, предотвращая их дегрануляцию. Это обуславливает возможный противовоспалительный и антиаллергический эффект препарата. Эффективность лерканидипина по предотвращению воспалительного отека была изучена на экспериментальных животных. Этот эффект оказался дозозависимым и превосходил противовоспалительное действие диклофенака [6]. В исследовании на группе больных с АГ, получавших антигипертензивную терапию лерканидипином в течении 2 месяцев противовоспалительный эффект препарата был подтвержден. Зарегистрировано снижение уровня С-РБ, фибриногена, а также снижение активности периферических полиморфно-ядерных лейкоцитов. Этот показатель отражает активность антиоксидантной защиты и коррелирует с формированием инсулинорезистентности. Таким образом, противовоспалительная активность лерканидипина создает условия для дополнительных органопротективных свойств у больных с АГ [7].

В эксперименте на крысах с индуцированным сахарным диабетом было показано, что назначение животным лерканидипина не только приводит к снижению АД, но и позволяет затормозить развитие эндотелиальной дисфункции. Показано, что на фоне терапии у животных произошла нормализация параметров эндотелий-зависимой вазодилатации. Отмечено умень-

шение активности матриксных металлопротеиназ и нормализация баланса этих ферментов и их тканевых ингибиторов, что говорит об уменьшении выраженности оксидантного стресса [8]. У больных с АГ и сахарным диабетом на фоне терапии лерканидипином отмечено независимое от степени снижения АД снижение уровня маркеров окислительного стресса и снижение уровня матриксной металлопротеиназы [9].

Антигипертензивная эффективность

Для лечения АГ лерканидипин назначается обычно в дозе 10–20 мг однократно в сутки. Такой режим приема удобен для больных и создает предпосылки для хорошей приверженности лечению. Антигипертензивная эффективность лерканидипина хорошо изучена. Среди больных с АГ 1 и 2 степени тяжести, доля хорошо отвечающих на лечение лерканидипином в дозе 10–20 мг/сут, составляет около 68%. Препарат имеет хорошее соотношение пикового и остаточного эффекта — около 0,8 для дозы 10 мг/сут у больных среднего возраста и около 0,77 — у пожилых. Таким образом, обеспечивается достаточный контроль за АД на протяжении всех суток.

Лерканидипин одинаково хорошо контролирует АГ как у молодых, так и у пожилых пациентов, не требуя снижения дозы у более возрастных пациентов. В исследовании AGATE сравнили эффективность лерканидипина у лиц моложе и старше 65 лет. Были проанализированы результаты лечения у 691 больного — 375 моложе 65 лет и 316 — старше. Лерканидипин назначался в дозе 10 мг, при необходимости доза удваивалась или добавлялись препараты других групп. В конце исследования 507 больных получали монотерапию лерканидипином (221 больной — 10 мг/сут, 286 — 20 мг/сут) и 184 комбинированную терапию. Снижение АД оказалось одинаковым у больных моложе и старше 65 лет — систолическое АД снизилось на 17 и 21 мм рт.ст., диастолическое на 10 и 9 мм рт.ст. [10].

По антигипертензивной эффективности лерканидипин не уступает другим препаратам из группы дигидропиридиновых АК. В одном из исследований на фоне терапии лерканидипином ДАД снизилось с 96 ± 4 до 83 ± 6 мм рт.ст., ($p < 0,0001$); на фоне фелодипина с 96 ± 4 до 82 ± 5 мм рт.ст., ($p < 0,0001$). Снижение САД составило 18 мм рт.ст. в группе лерканидипина и 19 мм рт.ст. в группе фелодипина [11].

Лерканидипин по своей антигипертензивной эффективности не уступает и препаратам других основных групп, используемых при лечении АГ. В целом в различных сравнительных исследованиях было показано, что лерканидипин в дозе 10 мг/сут по антигипертензивному эффекту соответствует 50 мг каптоприла в сутки, 20 мг эналаприла в сутки, 50 мг атенолола в сутки или 16 мг кандесартана [14].

К числу наиболее рациональных комбинаций для лечения АГ относят сочетание АК и блокатора ренин-

ангиотензиновой системы. Эффективность лерканидипина в комбинированной терапии АГ была изучена в открытом сравнительном исследовании, где к лерканидипину при недостаточной его эффективности добавляли тиазидный диуретик, или бета-адреноблокатор или иАПФ или БРА. Комбинированная терапия с включением препаратов любого класса создавала дополнительный антигипертензивный эффект, достоверно не отличающийся между группами. При комбинировании лерканидипина с иАПФ или сартаном отмечалось более выраженное, чем в других группах, снижение уровня триглицеридов и уровня глюкозы натощак [15]. В другом исследовании сравнили антигипертензивную эффективность лерканидипина в дозе 10 мг, периндоприла в дозе 4 мг и комбинации лерканидипина 5 мг и периндоприла 2 мг. При приеме комбинированной терапии отмечено более значимое снижение САД и ДАД, отсутствие значимой динамики ЧСС и наименьшая частота побочных эффектов [16].

В исследовании с неинвазивной оценкой центрального давления было показано, что лерканидипин как монотерапии, так и в комбинированной терапии с иАПФ достоверно снижал центральное САД и ДАД и способствовал улучшению структуры сосудистой стенки. Комбинации с тиазидным диуретиком была менее эффективной [17].

Органопротективные свойства лерканидипина

Известно, что дигидропиридиновые АК не обладают столь же выраженными нефропротективными свойствами, как, например, иАПФ. Они могут повышать гидростатическое давление в почечных клубочках, вызывать феномен гиперфилтрации и повреждать клеточные мембраны. Лерканидипин за счет выраженной липофильности воздействует как на афферентную, так и на эфферентную артериолу и способствует снижению внутриклубочкового давления. Нефропротективное действие было доказано в исследовании DIAL (diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina) в котором лерканидипин по антипротеинурическому действию не уступил иАПФ рамиприлу [18].

Лерканидипин может быть эффективен и в лечении больных с реноваскулярной АГ. У 55 больных со стенозом почечной артерии после проведения процедуры реваскуляризации был назначен лерканидипин в дозе 10-20 мг/сут. Оценивался уровень контроля АД, почечная функция, параметры сосудистой жесткости. Контрольное обследование было проведено через 3 и через 6 месяцев после процедуры. Контроль АД оставался хорошим на протяжении всего периода наблюдения, произошло снижение потребности больных в дополнительных антигипертензивных препаратах. Отмечалось достоверное улучшение почечной функции — снижение протеинурии и увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Через 6 месяцев зарегистрировано снижение скорости распространения пульсовой волны.

Осложнения в виде отеков нижних конечностей зарегистрировано у 1 больного [19].

Лерканидипин показал свою безопасность у больных со снижением СКФ. В одном из исследований лерканидипин назначался больным с сахарным диабетом, АГ и снижением СКФ ниже 70 мл/мин для контроля за АД. Все больные получали терапию иАПФ (67,4%) или БРА (32,6%), но не достигали хорошего контроля за АД. При назначении лерканидипина у половины больных было достигнуто значимое снижение АД, у 27% больных АД нормализовалось. Побочные эффекты в виде отеков не фиксировались ни у одного из больных. Уровень креатинина крови достоверно не изменился, а СКФ возросла — с 40 до 45 мл/мин. Уровень протеинурии существенно не изменился [20].

Лерканидипин не только обладает свойствами нефропротекции, но и влияет на состояние других органов-мишеней при АГ. На фоне терапии лерканидипином показано уменьшение массы миокарда левого желудочка. При этом, уменьшение гипертрофии левого желудочка достоверно не коррелировало со степенью снижения среднесуточных значений АД по данным суточного мониторирования. Наиболее значимым параметром, определявшим динамику массы миокарда левого желудочка, был индекс гладкости снижения АД и соотношение максимального и остаточного эффекта препарата по данным мониторирования [22].

Терапия лерканидипином может способствовать также улучшению состояния сосудистой стенки. На группе из 59 больных с изолированной систолической АГ в возрасте старше 60 лет сравнили влияние препаратов 4 разных фармакологических групп (лерканидипин, атенолол, бендрофлуметиазид и периндоприл) на показатели сосудистой жесткости. Периферическое систолическое и пульсовое давление снижалось одинаково при лечении всеми препаратами. Центральное пульсовое АД снижалось во всех группах, за исключением группы атенолола. Уменьшение индекса аугментации было отмечено только при лечении лерканидипином. Скорость распространения пульсовой волны достоверно не изменилась к 10 неделе лечения ни в одной из групп [23].

На фоне лечения лерканидипином отмечается более выраженная нормализация параметров сосудистого сопротивления, чем на фоне лечения гипотиазидом. Эти результаты были получены при сравнении периферического сосудистого сопротивления, измеренного с помощью плетизмографии [24].

У лерканидипина есть свойства нейропротектора, что может быть особенно важно при лечении больных пожилого возраста. В исследовании на группе из 467 пожилых больных с АГ изучили влияние терапии лерканидипином на состояние интеллектуально-мнестических функций. Больные получали лечение в течение 6 месяцев. Необходимый контроль за АД был

достигнут у 68% больных. Когнитивную функцию оценивали с помощью тестов MMSE и TMT. За 6 месяцев было достигнуто снижение АД с 154,4/95,3 мм рт.ст. до 134,8/80,7 мм рт.ст. Отмечено достоверное улучшение состояния когнитивных функций, наиболее выраженное у тех больных, для которых удалось добиться адекватного снижения АД [25].

Переносимость. Побочные эффекты

Лерканидипин как правило хорошо переносится больными. Частота отказов от лечения этим препаратом не велика. Наиболее частыми побочными эффектами терапии были отеки (5,1%), головные боли (3,3%), покраснение лица (2,5%) и слабость (1%). При этом только 1,7% больных отказались от лечения из-за непереносимости препарата [26].

Лерканидипин переносится больными лучше, чем другие дигидропиридиновые АК. В исследовании ELLE у больных с АГ старше 65 лет сравнили эффективность лерканидипина 10-20 мг/сут, лацидипина 2-4 мг/сут и нифедипина GITS 30 мг/сут. Снижение САД и ДАД оказалось одинаковым. Частота развития нежелательных побочных эффектов терапии оказалась меньшей у больных, получавших лерканидипин (19,4%), по сравнению с группой нифедипина (28,4%) и лацидипина (27,1%). Особенно существенной оказалась разница в частоте возникновения отеков —

2,8% в группе лерканидипина, 7,5% в группе лацидипина и 10,1% в группе нифедипина [27].

В исследовании LEAD у более молодых больных сравнили эффективность лерканидипина 10 мг/сут фелодипина 10 мг/сут и нифедипина GITS 30 мг/сут. При этом не отмечено достоверных различий в снижении уровня АД. ЧСС существенно не изменилась во всех трех группах. Частота развития отеков оказалась ниже в группе лерканидипина (5,5%) по сравнению с группой фелодипина (13%) и нифедипина (6,6%) [28].

В небольшом исследовании методом биоимпедансометрии сравнили динамику объема внутри и внеклеточной жидкости на фоне лечения двумя дигидропиридиновыми АК — лерканидипином 10 мг/сут и амлодипином 5 мг/сут. Существенных различий по общему объему жидкости по всей группе не отмечалось, однако клинически отмечено развитие отеков у 7 больных в группе амлодипина. В группе лерканидипина таких больных не было. Среди больных с развившимся отеком отмечено достоверное увеличение общего объема жидкости как за счет внеклеточного, так и за счет внутриклеточного содержимого последнего [29].

В группе женщин с перименопаузой изучили риск развития отеков при лечении амлодипином и лерканидипином. Наличие отеков оценивали пальпа-

Занидип®-РЕКОРДАТИ

лерканидипин

Новый антагонист кальция III поколения



- Самая высокая степень безопасности ^{1,2}
- Эффективный контроль АД 24 часа ^{3,4}
- Рекомендован пациентам с сопутствующими заболеваниями ⁵

Безупречная эффективность
Доказанная безопасность

1. Zandip Approved Product Information May 2003
2. Leonetti G. High Blood Press. 1999;8:92-101
3. Meredith PA. Exp Opin Invest Drugs 1999;8(7):1043-1062

4. De Giorgio LA. et al. Curr Ther Res 1999;60(10):511-520
5. McClellan KJ. & Jarvis B. Drugs 2000 Nov;60(5):1123-1140
6. AMS 2011 (среди препаратов Recordati)

цией нижних конечностей и количественным измерением объема голеней. Оба препарата одинаково снижали АД. Увеличение объема голеней было существенно более выраженным при лечении амлодипином (60,4 мл) по сравнению с лечением лерканидипином (5,3 мл). При пальпации в группе амлодипина отеки были выявлены у 66% женщин, а в группе лерканидипина у 22%. Более выраженной оказалась и клиническая симптоматика (чувство тяжести, боли, усталость в ногах) [30].

Сравнение эффективности и частоты побочных эффектов при лечении лерканидипином и нифедипином GITS было выполнено так же путем мета-анализа исследований, опубликованных с 1966 по 2012гг. Оба препарата оказывали сравнимый антигипертензивный эффект, согласно тем исследованиям, которые содержали объективный контроль за АД в виде суточного его мониторинга. Для лерканидипина наблюдалась выраженная дозозависимость антигипертензивного действия, что создает условия для индивидуализации терапии. Частота периферических отеков составила 2,5 слу-

чая на 100 леченых для лерканидипина и 6 случаев на 100 больных для нифедипина GITS [31].

Хорошая переносимость лерканидипина обеспечивает высокую приверженность больных к лечению этим препаратом. В открытом исследовании на группе из 347 больных с АГ оценивалась приверженность к антигипертензивной терапии на протяжении 24 месяцев наблюдения. При этом приверженность к лерканидипину оказалась существенно выше, чем приверженность к другим препаратам данной группы (59,3% vs. 46,6%) [33].

Таким образом, лерканидипин — это дигидропиридиновый АК III поколения, характеризующий высокой вазоселективностью, большой длительностью действия и хорошей антигипертензивной эффективностью. Применение лерканидипина может способствовать нейро-, нефро- и ангиопротекции. Хорошая переносимость и низкий риск развития побочных эффектов, а также удобный режим приема препарата создают предпосылки для высокой приверженности больных лечению этим препаратом.

Литература

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2013; 31: 1281-57.
- Meredith PA. Lercanidipine: a novel lipophilic dihydropyridine calcium antagonist with long duration of action and high vascular selectivity. *Expert Opin Investig Drugs*. 1999 Jul; 8(7): 1043-62.
- Reddy GS, Nayak UY, Deshpande PB, Mutalik S. Gastroretentive Pulsatile Release Tablets of Lercanidipine HCl: Development, Statistical Optimization, and In Vitro and In Vivo Evaluation. *ScientificWorldJournal*. 2014; 2014: 421931.
- Brixius K, Gross T, Tossios P, et al. Increased vascular selectivity and prolonged pharmacological efficacy of the L-type Ca²⁺ channel antagonist lercanidipine in human cardiovascular tissue. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2005 Sep; 32(9): 708-13.
- Grassi G, Seravalle G, Turri C, et al. Short-versus long-term effects of different dihydropyridines on sympathetic and baroreflex function in hypertension. *Hypertension*. 2003 Mar; 41(3): 558-62.
- Vasigar P, Batmanabane M. Anti-inflammatory activity of calcium channel blocker lercanidipine hydrochloride. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013 Oct; 4(4): 238-42.
- Farah R, Khamisy-Farah R, Shurtz-Swirski R. Calcium channel blocker effect on insulin resistance and inflammatory markers in essential hypertension patients. *Int Angiol*. 2013 Feb; 32(1): 85-93.
- Mackenzie IS, McEnery CM, Dhakam Z, et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 2009 Aug; 54(2): 409-13.
- Martinez ML, Lopes LF, Coelho EB, et al. Lercanidipine reduces matrix metalloproteinase-9 activity in patients with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006 Jan; 47(1): 117-22.
- 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 Cardiol Angeiol (Paris)*. 2004 Jun; 53(3):123-30.
- Wu Y, Xu M, Wang H, et al. Lercanidipine hydrochloride versus felodipine sustained-release for mild-to-moderate hypertension: a multi-center, randomized clinical trial. *Curr Med Res Opin*. 2015 Jan; 31(1): 171-6.
- Thuc Sinh C, Van Minh H, Van Huy T. Effects of lercanidipine versus amlodipine in hypertensive patients with cerebral ischemic stroke. *Curr Med Res Opin*. 2015 Jan; 31(1): 163-70.
- Millar-Craig M, Shaffu B, Greenough A, et al. Lercanidipine vs lacidipine in isolated systolic hypertension. *J Hum Hypertens*. 2003 Nov; 17(11): 799-806.
- McClellan KJ, Jarvis B. Lercanidipine: a review of its use in hypertension. *Drugs*. 2000 Nov; 60(5): 1123-40.
- Cicero AF, Gerocarni B, Rosticci M, Borghi C. Blood pressure and metabolic effect of a combination of lercanidipine with different antihypertensive drugs in clinical practice. *Clin Exp Hypertens*. 2012; 34(2): 113-7.
- Yang Z. Efficacy and safety evaluation of perindopril-lercanidipine combined therapy in patients with mild essential hypertension. *Curr Med Res Opin*. 2015 Jan; 31(1): 183-6.
- De Ciuceis C, Salvetti M, Rossini C, et al. Effect of antihypertensive treatment on microvascular structure, central blood pressure and oxidative stress in patients with mild essential hypertension. *J Hypertens*. 2014 Mar; 32(3): 565-74.
- 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 Oct; 17(5): 259-266.
- Peng M, Jiang XJ, Dong H, et al. Can lercanidipine improve renal function in patients with atherosclerotic renal artery stenosis undergoing renal artery intervention? *Curr Med Res Opin*. 2015 Jan; 31(1): 177-82.
- Robles NR, Pastor L, Manjón M, et al. Lercanidipine in diabetic patients with renal failure. *Nefrologia*. 2004; 24(4): 338-43.
- Topal C, Erkok R, Sayarlioglu H, Comparative effects of carvedilol and lercanidipine on ultrafiltration and solute transport in CAPD patients. *Ren Fail*. 2009; 31(6): 446-51.
- Campo C, Saavedra J, Segura J, et al. Correlations of smoothness index and trough-to-peak ratio with left ventricular mass index changes induced by lercanidipine in hypertensive patients. A pilot trial. *Minerva Med*. 2005 Oct; 96(5): 365-71.
- Mackenzie IS, McEnery CM, Dhakam Z, et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 2009 Aug; 54(2): 409-13.
- Grassi G, Quarti-Trevano F, Scopelliti F, et al. Effects of long-term lercanidipine or hydrochlorothiazide administration on hypertension-related vascular structural changes. *Blood Press*. 2006; 15(5): 268-74.
- Tisaira-Sánchez J, Roma J, Camacho-Azcargorta I, et al. Assessment of cognitive function in patients with essential hypertension treated with lercanidipine. *Vasc Health Risk Manag*. 2006; 2(4): 491-87.
- Barrios V, Escobar C, Navarro A, et al. Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: The LAURA study. *Int J Clin Pract*. 2006 Nov; 60(11): 1364-70.
- Cherubini A, Fabris F, Ferrari E, 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 Nov-Dec; 37(3): 203-12.
- Romito R, Pansini MI, Peticone F, 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 (Greenwich)*. 2003 Jul-Aug; 5(4): 249-53.
- Sansanayudh N, Wongwiwatthanakut S, Veerayuthvilai S. Comparison of changes of body water measured by using bioelectrical impedance analysis between lercanidipine and amlodipine therapy in hypertensive outpatients. *J Med Assoc Thai*. 2010 Nov; 93 Suppl 6: S84-92.
- 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 May; 21(5): 1003-10.
- Elliott HL, Meredith PA. Therapeutic equivalence in the treatment of hypertension: Can lercanidipine and nifedipine GITS be considered to be interchangeable? *World J Cardiol*. 2014 Jun 26; 6(6): 507-13.
- Makarounas-Kirchmann K, Glover-Koudounas S, Ferrari P. Results of a meta-analysis comparing the tolerability of lercanidipine and other dihydropyridine calcium channel blockers. *Clin Ther*. 2009 Aug; 31(8): 1652-63.
- Prandin MG, Cicero AF, Veronesi M, et al. Persistence on treatment and blood pressure control with different first-line antihypertensive treatments: a prospective evaluation. *Clin Exp Hypertens*. 2007 Nov; 29(8): 553-62.