
В.П. Вдовиченко¹, Г.М. Бронская², Т.А. Коршак¹, В.В. Гончарук¹, А.Ю. Амбрушкевич¹,
¹Гродненский государственный медицинский университет,
²Гомельский государственный медицинский университет

Дигидропиридиновые антагонисты кальция: от нифедипина к лекарнидипину

Поступила в редакцию 3.11.2009 г.

■ ВВЕДЕНИЕ

Начиная с введения в клиническую практику верапамила несколько десятилетий назад группа антагонистов кальция (АК) динамично развивалась в количественном и качественном отношении, пополняясь с течением лет препаратами с улучшенными фармакокинетическим профилем и фармакодинамическими свойствами. Большинство современных препаратов АК относятся к производным дигидропиридина, прототипом которых является нифедипин. На сегодняшний день АК – это более десятка препаратов с разнообразным клиническим применением, главным образом в кардиологии. В настоящее время международные и отечественные рекомендации предусматривают возможность использования АК в качестве препаратов «первой линии» для лечения артериальной гипертензии, наряду с бета-адреноблокаторами, тиазидными диуретиками, ингибиторами АПФ. Причем использование именно АК считается предпочтительным у больных с систолической артериальной гипертензией и при наличии сопутствующей стенокардии [7, 13, 15].

Механизм действия [13, 15]

Ионы кальция через медленные кальциевые каналы обеспечивают деполяризацию гладкомышечных клеток сосудов и (наряду с ионами натрия, поступающими через быстрые каналы) клеток миокарда, а также автоматизм и проводимость в синусовом и атриовентрикулярных узлах. Соответственно, при блокаде кальциевых каналов будут наблюдаться эффекты, противоположные эффектам деполяризации: а) ослабление сосудов (артерий), б) уменьшение сократимости миокарда и в) уменьшение автоматизма и проводимости в синусовом и атриоvent-

трикулярных узлах. Существуют 4 типа кальциевых каналов, но клиническое значение имеют лишь блокаторы кальциевых каналов L-типа. Таким образом, антагонисты кальция (=блокаторы кальциевых каналов) – это вещества, которые тормозят поступление кальция в гладкомышечные клетки артериальных сосудов, миокардиоцитов, синусового и атриовентрикулярного узлов.

Классификация

Антагонисты кальция, применяемые в кардиологии, подразделяются по химическому строению [15] на:

- а) дифенилалкиламины: верапамил;
- б) бензотиазепины: дилтиазем;
- в) дигидропиридины.

Дигидропиридины, в свою очередь, подразделяются [12, 27] на:

- I поколения: нифедипин;
- II поколения: фелодипин, исрадипин, нисолдипин, нитрендипин, никардипин;
- III поколения: амлодипин, лерканидипин [2].

Существуют и другие классификации блокаторов кальциевых каналов [1]. В данной работе приводится классификация И.Б. Михайлова (2001 г.), известного российского специалиста по гипотензивным средствам, где все АК подразделяются на три поколения следующим образом (классификация приведена с небольшими изменениями):

Первое поколение:

- фенилалкиламины – верапамил;
- дигидропиридины – нифедипин;
- бензотиазепины – дилтиазем.

Второе поколение:

- группа верапамила: галлопамил;
- группа нифедипина: исрадипин, амлодипин, фелодипин, нитрендипин, нимодипин, никардипин, лацидипин;
- группа дилтиазема: клентиазем.

Третье поколение:

- лерканидипин.

Таким образом, данная классификация, выделяя особо лерканидипин, де-факто, подчеркивает, что он является наиболее удачным представителем АК по совокупности фармакологических свойств (с точки зрения соотношения фармакокинетического и фармакодинамического профиля).

Показания к применению антагонистов кальция [13, 15]

В кардиологии антагонисты кальция используются как а) антиангинальные средства (профилактика приступов стенокардии, в том числе вазоспастической), б) антигипертензивные средства, в) антиаритмики при суправентрикулярных тахикардиях (только верапамил и отчасти дилтиазем), г) при болезни Рейно (нифедипин, фелодипин, дилтиазем); д) в лечении субарахноидальных кровоизлияний (нимодипин). Также следует упомянуть важную, но относительно малоисследованную область применения антагонистов кальция – профилактику приступов мигрени. Наиболее известным препаратом для этого показания является

Выбор конкретного вещества из группы антагонистов кальция в кардиологии определяется переносимостью пациентом его вероятных побочных эффектов, длительностью действия (эти факторы в значительной степени определяют комплаентность) и фармако-экономическими факторами.

флунаризин (в СНГ применяется очень похожий на него по химическим и фармакологическим свойствам циннаризин). Обнаружение профилактической активности при мигрени у прототипа дигидропиридинов – нифедипина делает логичным предположение о наличии подобной активности и у дигидропиридинов II и III поколений. Антагонисты кальция обладают примерно равной эффективностью при монотерапии гипертонии I и II стадий и не уступают в этом отношении другим гипотензивным средствам, в частности бета-адреноблокаторам и диуретикам. Сочетание двух заболеваний у одного пациента – артериальной гипертензии и стенокардии (в том числе вазоспастической) делает антагонисты кальция препаратами выбора. Все антагонисты кальция безопасны при лечении пациентов (в том числе пожилых) с коморбидными состояниями, такими как астма, гиперлипидемия, сахарный диабет и дисфункция почек. В отличие от бета-блокаторов антагонисты кальция не влияют на пробы с нагрузкой, метаболически нейтральны – не нарушают в крови уровень липидов, мочевой кислоты или электролитов.

Фармакокинетика лерканидипина [14, 15, 18]

Все дигидропиридиновые антагонисты кальция (ДАК) хорошо всасываются при приеме внутрь. Никардипин может назначаться также и внутривенно. При приеме внутрь ДАК подвергаются интенсивному пресистемному метаболизму в печени (кроме амлодипина), что обуславливает сравнительно невысокую биодоступность большинства веществ. Продолжительность действия дигидропиридинов (кроме лерканидипина) определяется периодом полувыведения из плазмы. Наиболее продолжительный период полувыведения имеет амлодипин (30-50 ч). Лерканидипин уникален тем, что в отличие от всех других антагонистов кальция, обладая высокой липофильностью, накапливается в мышечном слое артерий. Из-за этого, несмотря на короткий период плазменного полувыведения (примерно 10 ч), он оказывает фармакологическое действие, сопоставимое по продолжительности с амлодипином. Так, лерканидипин, имея продолжительность действия более 24 ч, назначается подобно амлодипину 1 раз в сутки. Пища повышает всасывание лерканидипина, поэтому для более точной дозировки его следует принимать на пустой желудок. Высокую липофильность объясняют наличием в структуре лерканидипина боковой двойной фенилалкиловой цепи. Метаболизируется лерканидипин микросомальными ферментами печени до неактивных метаболитов и выводится почти поровну через кишечник и почки (в пропорции 56/44%). Такая элиминация создает преимущества в дозировании этого вещества у стариков и при печеночной недостаточности, а именно – не требуется коррекции дозы. Уменьшение дозировки требуется лишь при выраженной почечной недостаточности (для сравнения, амлодипин не требует коррекции дозы при почечной недостаточности, но зато требует уменьшения дозировок и у пожилых людей и при нарушении функции печени). Все ДАК характеризуются высокой степенью связи с белками плазмы, что создает возможность лекарственных взаимодействий из-за конкуренции за связь с белками (например, с непрямыми антикоагулянтами, фенитоином) [4-7].

Фармакодинамика и клиническая фармакология леркадипина

ДАК обладают сильным периферическим сосудорасширяющим (артериолярная вазодилатация) действием. По выраженности сосудорасширяющего действия эта подгруппа лидирует среди антагонистов кальция. Это приводит к снижению артериального давления и снижению постнагрузки на сердце. При этом не наблюдается клинически значимого снижения сократимости миокарда и прямого влияния на автоматизм и проводимость в сердце, что полезно у больных с исходной брадикардией и нарушениями атриовентрикулярной проводимости. До самого последнего времени лучшими считались ДАК III поколения – амлодипин, который по сравнению с нифедипином обладает более выраженным и избирательным сосудорасширяющим действием. Однако новый представитель III поколения ДАК – лерканидипин по вазоселективности превосходит его, и все прочие антагонисты кальция. При этом его отрицательное инотропное действие (то есть угнетение сократимости миокарда) настолько незначительно, что не имеет клинического значения. Лерканидипин – эффективный гипотензивный препарат, сопоставимый по эффективности с другими современными гипотензивными средствами всех четырех основных классов. К примеру, его эффективность при хроническом назначении в дозе 5-30 мг, принимаемой один раз в сутки, оценивалась при проведении ряда контролируемых клинических исследований у больных с различной степенью артериальной гипертензии и сравнивалась с другими широко известными и популярными в клинике гипотензивными средствами. Препаратами сравнения служили другие ДАК пролонгированного действия (нифедипин, амлодипин, фелодипин), верапамил, бета-адреноблокаторы (атенолол), диуретики (гидрохлортиазид), ингибиторы АПФ (эналаприл, каптоприл) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (кандесартан, ирбесартан) и др. [5, 19]. Так, например, в одном из последних обширных исследований, охватывающем 16000 больных [5] с артериальной гипертензией (АГ) I и II стадий, как систолическое (САД), так и диастолическое артериальное давление (ДАД) значительно понижалось после 12-недельного курса лечения лерканидипином (10-20 мг/день). При этом у 64% пациентов давление снижалось (ДАД было ниже 90 мм рт.ст.) после 12-недельного курса лечения, а у еще у 32% больных оно полностью нормализовалось. В дозе 10-20 мг/день после 2-16-недельного курса лерканидипин по величине снижения САД и ДАД соответствовал лечению пролонгированными препаратами (SR) нифедипина 20-40 мг 2 раза в день, амлодипином 10 мг/день, фелодипином 10-20 мг/день, пролонгированным препаратом нифедипина (GITS) 30-60 мг 1 раз в день или верапамилем SR 240 мг/день. При 4-недельном курсе лечения лерканидипин 10 мг/день по гипотензивному действию соответствовал каптоприлу (25 мг 2 раза в день), атенололу 50 мг/день и гидрохлортиазиду 12,5 мг/день. У пожилых пациентов (старше 60 лет) с АГ I, II стадиями или изолированной систолической гипертензией гипотензивный эффект лерканидипина 5-30 мг/день соответствовал подобной эффективности амлодипина (5-10 мг/день) и нифедипина GITS (30-60 мг/день). Есть также данные об успешном применении лерканидипина у больных с АГ III стадии или резистентной к иному

лечению, у больных с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа и у постменопаузных женщин с АГ I и II стадиями [5, 17].

В более раннем контролируемом исследовании на 132 пациентах гипотензивного действия леркадипина в дозе 10-20 мг/день [18] отмечена его высокая эффективность. При дозе 10 мг/день: снижение АД – у 66% больных, нормализация – у 54%; при дозе 20 мг/день: 86 и 63% соответственно, причем без возникновения рефлекторной тахикардии. Обнаружена одинаковая клиническая эффективность лерканидипина (10 мг/день при 4-недельном и более продолжительном курсе лечения) и кандесартана (16 мг/день), ирбесартана (150 мг/день), эналаприла (20 мг/день) у пациентов с АГ I и II стадиями.

В клиническом исследовании ELYPSE [6] 9059 пациентов с АГ I и II стадиями получали лерканидипин (10 мг/день) в течение 12 недель. Средний возраст больных был 63 года; женщины составляли 58% пациентов; II стадия АГ – у 56%; 69% больных ранее принимали иное антигипертензивное лечение, причем 14% из них имели побочные реакции при этом лечении. Лечебный эффект развился уже к концу 4-й недели исследования ELYPSE, затем он возрастал лишь незначительно. К концу исследования 64% имели ДАД менее 90 мм рт.ст., полная нормализация АД была достигнута у 32% больных. Однако в подгруппе диабетиков (n=1269) нужное снижение АД (менее 130/85 мм рт.ст.) было достигнуто только у 16,4% пациентов.

В мультицентровом исследовании LEAD [27] сравнивались эффекты трех ДАК – лерканидипина (10 мг/день), фелодипина (10 мг/день) и 30 мг/день нифедипина GiTS – на АД у 250 больных с АГ I и II стадиями. После 4 недель лечения доза при необходимости удваивалась. После 8-недельного курса лечения различий в эффективности гипотензивного действия не наблюдалось. Различия были лишь в частоте побочных эффектов – наименьшая отмечена у леркадипина.

В исследовании ELLE [10] сопоставлялось влияние на АД лерканидипина и нифедипина GiTS у больных старше 65 лет. При лечении АГ в течение 24 недель обнаружено аналогичное гипотензивное действие на ДАД в группах лерканидипина (5 мг/сутки) и нифедипина GiTS (30 мг/сутки). Оно выражалось в снижении АД в среднем на 18,3 и 17,7 мм рт.ст. соответственно. Как и в других исследованиях, частота побочных реакций при назначении лерканидипина была меньше, чем при назначении нифедипина GiTS.

Согласно полученным при длительном (1 год) назначении лерканидипина (10-20 мг/сутки) данным, эффективность лечения АГ несколько возрастала к концу годового наблюдения [8].

Терапевтическая ценность лерканидипина (10-20 мг/сутки) в лечении АГ при отсутствии его влияния на ЧСС и внутрисердечную проводимость продемонстрирована при лечении в течение 160 дней пожилых пациентов с изолированной систолической гипертензией [20].

Дополнительными преимуществами при лечении АГ лерканидипином при назначении его в дозах 10-20 мг/день являются: уменьшение гипертрофии миокарда левого желудочка [5, 19] после лечения им в течение 6-12 месяцев; антиатеросклеротический эффект (он не связан с его основным механизмом действия) и антиоксидантное действие [9, 24, 27]. Лерканидипин у больных с АГ улучшал эндотелийзависимую ва-

В исследовании COHORT [28] у 828 больных с АГ в возрасте 60 лет и старше, предпринятом с целью сравнения лечебных и побочных эффектов ДАК II и III поколений, обнаружено, что леркадипин, обладая одинаковой с амлодипином эффективностью, вызывал значительно меньше побочных реакций (см. ниже) и, поэтому, существенно повышал комплаентность при лечении гипертонии.

вадилатацию за счет восстановления биодоступности NO и предотвращения гиперполяризации. На фоне введения препарата в плазме крови наблюдалось снижение липопероксидов, изопростанов и малонового диальдегида, что, возможно, объясняется антиоксидантными свойствами лерканидипина [27].

Практически важным результатом проведенных клинических испытаний лерканидипина при лечении АГ в течение 48 недель следует считать отсутствие влияния лерканидипина на ЧСС и содержание норадренина в плазме крови [11]. Исходя из необходимости пожизненного лечения АГ, отсутствие при лечении лерканидипином активации симпатоадреналовой системы (САС) указывает на безопасность долгосрочной терапии [11]. Отсутствие активации САС (изменений ЧСС, колебаний величины АД, а также содержания катехоламинов – эpineфрина и норадренина в плазме крови) выявлено и при лечении лерканидипином (10 или 20 мг/день) в течение 2 недель пациентов (n=25) со стабильной стенокардией. Лерканидипин в обеих исследованных дозировках вызывал положительную динамику клинических показателей: уменьшение количества приступов стенокардии, снижение потребления нитроглицерина, повышение толерантности к физической нагрузке по результатам нагрузочных тестов и уменьшение проявлений ишемии миокарда по данным холтеровского мониторирования. Важным результатом этого исследования явился и тот факт, что применение лерканидипина, в дозе как 10, так и 20 мг/сутки, не сопровождалось активацией симпатоадреналовой системы [4]. Поскольку АГ и дислипидемии являются основными факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии, представляется важным, чтобы антигипертензивная терапия не провоцировала дополнительные нарушения липидного обмена. В специально проведенных клинических исследованиях 24-недельный прием лерканидипина или не оказывал значимого влияния на такие важные биохимические показатели, как общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицериды, аполипопротеины А и В, или даже несколько снижал общий холестерин и уровень мочевой кислоты плазмы [21, 25].

Побочные эффекты

В целом, у АК частота побочных реакций невысока и лишь немногие пациенты прекращают из-за них прием препаратов, однако именно группа дигидропиридинов лидирует по частоте побочных реакций. Антагонисты кальция вызывают отечность нижних конечностей (типичная локализация – лодыжки) из-за расширения прекапилляров и вызванной повышением гидростатического давления диффузии жидкости в окружающие ткани [13]. Как известно, традиционные дигидропиридиновые производные вызывают повышение тонуса симпатической нервной системы, проявляющейся рефлекторной тахикардией (прежде всего, у нифедипина короткого действия). Из-за этой тахикардии после назначения препаратов нифедипина короткого действия у больных ИБС возможно увеличение работы сердца и зафиксирован дозозависимый рост показателя смертности вследствие инфаркта миокарда [12, 13, 15]. По этой причине применение препаратов короткодействующих дигидропиридинов или прекращено совсем или существенно ограничено

[12, 15]. Поэтому широкое использование в клинике лерканидипина способно устранить основные препятствия, ограничивавшие применение традиционных ДАК – частые побочные эффекты и, как следствие, плохую комплаэнтность, особенно среди пациентов пожилого возраста [10, 16, 18, 22, 28]. Это особенно важно, так как именно этот контингент пациентов особенно хорошо поддается лечению АК [13, 15]. Частота побочных эффектов, равно как и эффективность лерканидипина у пациентов, не имеют отличий как в старческом, так и в более молодом возрасте [18, 20]. Лерканидипин вызывал отечность нижних конечностей примерно в 3 раза реже, чем амлодипин (9,8 и 33,3% соответственно) при лечении АГ у постменопаузных женщин [17]. Дополнительным преимуществом можно считать отсутствие психических побочных реакций, в частности тревожности, при лечении лерканидипином и благоприятные изменения психосоматического состояния, что было выявлено при 6-месячном наблюдении за 538 больными обоего пола (средний возраст – 61 год) в ходе выполнения исследовательской программы LERCAPSICO [3]. Попутно подтверждены высокая эффективность и хорошая переносимость гипотензивного лечения лерканидипином. В упоминавшейся выше исследовательской программе ELYPSE [6] побочные эффекты были отмечены у 6,5% больных, причем лишь < 1% требовали отмены препарата. При приеме лерканидипина наиболее часто встречались: головная боль (2,9%), отечность лодыжек (1,2%), покраснение лица (1,1%) и тахикардия (0,6%). Подтверждением улучшенного профиля безопасности лерканидипина является тот факт, что при одинаковом гипотензивном действии 10 мг амлодипина и 20 мг лерканидипина первый вызвал более частую отечность нижних конечностей [23]. Хорошая переносимость отмечена и в процессе длительного (до 1 года) лечения лерканидипином [8]. Следует отметить, что выраженность и частота возникновения побочных реакций при назначении лерканидипина носили дозозависимый характер. В большинстве случаев нежелательная симптоматика исчезала без каких-либо последствий, либо после коррекции дозы или отмены лерканидипина, а иногда даже при продолжении терапии. В исследовании ELLE [10] сравнивалась частота отечности нижних голени среди разных ДАК. Соответствующие показатели были: 2,8% – в группе лерканидипина, 7,5% – в группе лацидипина и 10,1% – в группе нифедипина. Похожие результаты были получены в контролируемом исследовании COHORT [28] с участием 828 пациентов с АГ пожилого возраста (более 60 лет), при сравнении переносимости амлодипина и лерканидипина. Оценка касалась в первую очередь наиболее частого побочного эффекта, возникающего при назначении длительнодействующих дигидропиридиновых АК, – отечности нижних конечностей. При сопоставимом гипотензивном действии этих веществ частота побочных эффектов у лерканидипина была существенно меньше.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные клинические испытания новейшего представителя антагонистов кальция группы дигидропиридинов – лерканидипина – доказали его высокую эффективность и подтвердили, что на сегодняшний день он является наиболее безопасным АК. Это создает рациональную основу широкого применения лерканидипина у самых различных кон-

Подводя итоги результатам вышеописанных исследований, следует отметить, что при одинаковой клинической эффективности в лечении АГ и стенокардии сопоставимых доз лерканидипина и традиционных ДАК, лерканидипин вызывает значительно меньше побочных эффектов [18] (табл. 1).

Таблица 1

Частота побочных эффектов (в %) лерканидипина и некоторых других ДАК* [6, 12, 18, 24, 26]

Вещество	Частота побочных эффектов, требующих отмены препарата	Отечность нижних конечностей	Головная боль	Тахикардия	Гиперемия лица
Нифедипин*	?	10,0-30,0	15,8-19,0	>3,0	> 4,0
Амлодипин	1,5	10,8	7,3	4,5	2,6
Фелодипин	3,0	13,0	14,7	2,5	6,9
Лерканидипин	<1	1,2	2,9	0,6	1,1

Примечание: * пролонгированные препараты

пациентов больных, включая людей пожилого и старческого возраста, постменопаузных женщин, пациентов с сопутствующей патологией печени, почек, дислипидемией и сахарным диабетом II типа, в следующих случаях:

- в качестве препарата выбора для лечения артериальной гипертензии (в I и II стадии в качестве монотерапии, в III стадии – как компонент комбинированной терапии);
- при изолированной систолической гипертензии;
- для профилактики стабильной стенокардии.

Уникальные особенности лерканидипина позволяют существенно расширить сферу применения антагонистов кальция, а именно:

1. профилактика мигрени. Проведенные ранее исследования установили, что антагонисты кальция, включая ДАК, обладают свойством предупреждать приступы мигрени. Однако высокая частота побочных эффектов делала невозможным их широкое применение при этой патологии [13]. Лерканидипин как вещество с прекрасной переносимостью, возможно, окажется первым ДАК для широкого применения у больных с мигренью, особенно при сочетании ее с АГ и стенокардией;
2. болезнь Рейно. Дигидропиридиновые производные применяются при болезни Рейно [15]. Учитывая хорошую переносимость лерканидипина, можно предположить, что он имеет преимущества при лечении этого заболевания перед другими антагонистами кальция;
3. хроническая сердечная недостаточность (ХСН). До настоящего времени антагонисты кальция считались бесполезными или даже вредными (из-за угнетения сократимости миокарда) у больных с хронической сердечной недостаточностью [15]. Отсутствие у лерканидипина влияния на частоту сердечных сокращений, сократимость миокарда и активации симпатической системы, даже при длительном применении, позволяет предположить, что лерканидипин может стать первым антагонистом кальция, с успехом применяющимся для лечения ХСН;
4. комплексное лечение атеросклероза. Учитывая тот факт, что атеросклероз, как правило, протекает на фоне кардиологической пато-

логии, представляется практически важным выбирать для лечения вещества, способные лечить основное кардиологическое заболевание и одновременно благоприятно влиять на липидный профиль крови. Таким современным гипотензивным и антиангинальным веществом, пригодным для широкого использования в клинике в качестве препарата выбора, в настоящее время является только лерканидипин. Дополнительным преимуществом является его антиоксидантное действие [20, 24].

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Малышев Ю.П. Блокаторы кальциевых каналов. – СЕЕА (<http://www.euroviane.net>).
2. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. – М.: Бином, 2002. – 925 с.
3. Abellan Aleman J, Martinez Garcia JF, Merino Sanchez J, Gil Guillen V, Latorre Hernandez J, Fernandez Montero F, Navarro Lima A; Grupo de Investigaciones del Estudio LERCAPSICO. Evaluation of psychosomatic symptomatology in hypertensive patients treated with lercanidipine (LERCAPSICO study). *An Med Interna*. 2003 Jun;20(6):287-91.
4. Acanfora D, Trojano L, Gheorghide M, et al. A randomized, double-blind comparison of 10 and 20 mg lercanidipine in patients with stable effort angina: effects on myocardial ischemia and heart rate variability. // *Am J Ther*. 2002, Vol. 9(5), P. 444-453.
5. Bang L., Chapman T., Goa K. Lercanidipine – a review of its efficacy in management of hypertension // *Drugs*, 2003, Vol. 22, P. 2449-2472.
6. Barrios V, Navarro A, Esteras A, Luque M, Romero J, Tamargo J, Prieto L, Carrasco JL, Herranz I, Navarro-Cid J, Ruilope LM; Investigators of ELYPSE Study (Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad). Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE Study. Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad. *Blood Press*. 2002;11(2):95-100.
7. Borghi C, Prandin MG, Dormi A, Ambrosioni E; Study Group of the Regional Unit of the Italian Society of Hypertension. Improved tolerability of the dihydropyridine calcium-channel antagonist lercanidipine: the lercanidipine challenge trial. *Blood Press Suppl*. 2003 May; Suppl.1:14-21.
8. Cafiero M., Giasi M. Long-term (12-month) treatment with lercanidipine in patients with mild to moderate hypertension. // *J Cardiovasc Pharmacol*, 1997, Vol. 29 (Suppl 2), S.45-S.49.
9. Cominacini L, Fratta Pasini A, Garbin U, Pastorino AM, Davoli A, Nava C, Campagnola M, Rossato P, Lo Cascio V. Antioxidant activity of different dihydropyridines. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Mar 21;302(4):679-84.
10. Cherubini 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, Vol. 3, P. 203-212.

11. 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, Vol. 16(7), P. 596-599.
12. Glowne leki kardiologiczne. Tom III, MAKO PRESS, Warszawa, 1999, s.139-155.
13. Brunton, L. Laurence. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics/ L. Laurence Brunton, John S. Lazo, Keith L. Parker. 11th Ed, N.Y.: McGraw-Hill, 2006., P. 823-899.
14. Herbette L, 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 Press*, 1998, Suppl 2, P. 10-17.
15. Katzung B. G. Basic & Clinical Pharmacology, 9th Ed., McGraw-Hill, 2004, p. 192-201.
16. Kostis JB. Treatment of hypertension in older patients: an updated look at the role of calcium antagonists. *Am J Geriatr Cardiol*. 2003 Sep-Oct;12(5):319-27.
17. Lund-Johansen P, Stranden E, Helberg S, Wessel-Aas T, Risberg K, Ronnevik PK, Istad H, Madsbu S. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or amlodipine// *J Hypertens*. 2003 May;21(5):1003-10.
18. K.Makarounas – Kirchmann, S. Glover Koudounas, Paolo Ferrari. Results of meta –analysis comparing the tolerability of lercanidipine and other dihydropyridine calcium channel blockers. // *Clinical Therapeutics*. 2009, Vol. 3(8): P. 1652 -1663.
19. McGellan K, Jarvis B. Lercanidipine. A review of its use in hypertension// *Drugs*, 2000, Vol.60 (5), P.1123-1140.
20. Millar-Craig M, Shaffu B, Greenough A, Mitchell L, McDonald C. Lercanidipine vs lacidipine in isolated systolic hypertension. *J Hum Hypertens*. 2003 Nov; 17(11):799-806.
21. Notarbartolo A., Rengo F., Scafidi V., Acanfora D. Long-term effects of lercanidipine on the lipoprotein and a lipoprotein profile of patients with mild to moderate essential hypertension.// *Curr Ther Res*, 1999, Vol.60 (4), P. 228-236.
22. Poncelet P, Ribstein J, Goullard L, Bassous M, Gres CS, Clerson P. 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.
23. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Nuti M, Menegato A, Balbarini A, Mariani M. Heterogeneous effect of calcium antagonists on leg oedema: a comparison of amlodipine versus lercanidipine in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2003 Oct;21(10):1969-73.
24. Physicians' Desk Reference. 53 ed., 1999, P. 581-584, 2399-2400, 2404-2406.
25. Robles NR, Canelada JA, Iglesias M, Angulo E, Lopez Acedo A, Diaz Olea E, Cidoncha F, Guerras M, Fuentes J, Garrido J, Lapie J, Pena J, Aguilar A, Hidalgo. Evaluation of lercanidipine in the general practice setting. *An Med Interna*. 2003 Jun;20(6):282-6.
26. Romito R., Pansini M., Perticone 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 Hyprtens*, 2003, Vol. 5(4), P. 249-253.
27. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. et al. Calcium antagonist treatment by lercanidipine prevents hyperpolarisation in essential hypertension.// *Hypertension*, 2003, Vol. 41 (4), P. 950-955.
28. Zanchetti A. Emerging data on calcium-channel blockers: the COHORT study// *Clin Cardiol*, 2003, Vol. 26 (Suppl. 2), P. II 17-20.