

Нефропротективные свойства антагонистов кальция: роль лерканидипина

Т.Е.Руденко, И.М.Кутырина

Отдел нефрологии НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

В настоящее время поражение почек является важной не только медицинской, но и социальной проблемой. По данным разных регистров, распространенность хронической болезни почек (ХБП) регистрируется у 6–20% населения, приобретая характер пандемии хронических неинфекционных болезней [1]. В структуре развития ХБП преобладают больные с вторичными нефропатиями в рамках сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии (АГ), системного атеросклероза [1]. Наличие почечного повреждения приводит к снижению качества жизни, сопряжено с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и требует использования высокозатратных методов заместительной почечной терапии в терминальной стадии ХБП [2]. У больных с поражением почек часто обнаруживаются признаки ремоделирования сердца и сосудов, что приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска, усиливающегося по мере снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [3].

В генезе развития нефросклероза рассматривают влияние разных механизмов. Один из основных – это повышение артериального давления (АД), поскольку почка является как органом-мишенью, так и причиной развития АГ [4]. Адекватный контроль АД, по данным крупных контролируемых исследований, позволяет замедлить темп прогрессирования почечной недостаточности [4]. Наличие протеинурии оказывает прямое нефротоксическое действие за счет формирования тубулоинтерстициального фиброза [5]. Наличие липидных нарушений, развивающихся при активности самого почечного заболевания и/или усугубляющихся по мере прогрессирования нефропатии, оказывает самостоятельное повреждающее действие как на почки, так и на сердечно-сосудистую систему [6]. Среди других возможных механизмов развития нефросклероза рассматривают влияние свободных радикалов, воздействие факторов фиброза и воспаления, оксидативного стресса [7]. Все это указывает на необходимость использования препаратов с широким спектром воздействия на многие звенья прогрессирования нефропатии. С другой стороны, поражение почек лимитирует применение некоторых лекарственных препаратов. В этой связи перспективным является совершенствование методов нефропротекции, т.е. активации механизмов, тормозящих прогрессирование нефросклероза.

К настоящему времени в арсенале нефрологов ведущее место занимают препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) и ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) [8]. Среди блокаторов кальциевых каналов (БКК) данными свойствами обладают представители недигидропиридинового ряда – верапамил и дилтиазем. Назначение этих препаратов приводит к устранению вазоконстрикции почечных сосудов, увеличению почечного кровотока, снижению протеинурии, увеличению СКФ, подавлению пролиферации клеток мезангиума и уменьшению перегрузки клеток почечной паренхимы ионами кальция [8]. Применение представителей дигидропиридинового ряда в нефрологической практике ограничено, поскольку эти препараты расширяют только приносящую артериолу, повышая внутриклубочковое давление и усиливая повреждение гломерул. В последнее время накапливаются данные о возможности некоторых представителей БКК дигидропиридинового ряда, в частности лерканидипина, предупреждать прогрессирование нефропатии.

Механизм действия и фармакокинетика лерканидипина

Лерканидипин (препарат Леркамен[®], «Берлин-Хеми/А. Менарини») – антагонист кальциевых каналов III поколения. Механизм его действия связан с обратной блокадой трансмембранного тока ионов кальция через медленные каналы L-типа в гладкомышечных клетках сосудов и кардиомиоцитах, что приводит к системной периферической вазодилатации, снижению общего периферического сосудистого сопротивления и, следовательно, к снижению АД. Лерканидипин обладает высокой липофильностью, с чем связывают постепенное начало и значительную продолжительность действия [9]. Обладая вазоселективными свойствами, он не оказывает отрицательного инотропного действия [10]. Длительность терапевтического действия препарата составляет 24 ч. После приема внутрь лерканидипин всасывается полностью, его рекомендуется принимать за 15 мин до приема пищи, запивая достаточным количеством воды. Связь препарата с белками плазмы крови превышает 98%. Элиминация лерканидипина происходит путем биотрансформации, около 50% принятой дозы экскретируется с мочой. Среднее значение периода полувыведения составляет 8–10 ч. Кумуляции при повторном приеме не наблюдается. Препарат подвергается печеночному метаболизму с участием системы цитохромов печени CYP 3A4, поэтому при назначении препарата совместно с индукторами CYP 3A4 (антидепрессанты, рифампицин) возможно снижение антигипертензивного действия препарата. Наличие двух путей элиминации лерканидипина имеет важное клиническое значение, так как позволяет использовать обычные дозы и режимы приема препарата у больных с умеренными нарушениями функций печени и почек, а также у лиц пожилого возраста. Не рекомендуется применять лерканидипин при снижении клиренса креатинина менее 12 мл/мин (ХБП V стадии). Прием препарата начинают с дозы 10 мг/сут, при необходимости ее увеличение до 20 мг/сут осуществляют через 2 нед от начала терапии.

Лерканидипин мягко снижает АД как в дневные, так и в ночные часы, препятствует быстрому росту систолического АД (САД) в ранние утренние часы и росту диастолического АД (ДАД) в первые часы после пробуждения [11]. Препарат не активировывает симпатoadреналовую систему, поэтому его прием не приводит к развитию рефлекторной тахикардии [12]. Лерканидипин зарекомендовал себя как высокоэффективный антигипертензивный препарат при монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами на всех стадиях АГ [13, 14] и в разных клинических ситуациях: у пожилых с изолированной систолической АГ [15], у больных СД типа 2 (СД 2) [16], у женщин в постменопаузе [17].

Нефропротективные свойства лерканидипина

Данные ряда экспериментальных работ свидетельствуют о наличии нефропротективных свойств у лерканидипина. В эксперименте у крыс SHR-линии со спонтанной АГ эффект в отношении снижения САД был сопоставимым для препаратов из группы БКК (лерканидипин, манидипин, нифедипин) и вазодилататора гидралазина [18]. Авторы показали, что назначение лерканидипина приводило к расширению как приносящей, так и выносящей артериол клубочка – основного патологического механизма нефропротекции. Имен-

но за счет изменений внутриклубочковой гемодинамики реализуется нефропротективный эффект препарата. Схожие сосудистые эффекты отмечены у манидипина. У животных, имеющих АГ, по сравнению с контролем отмечались уменьшение пространства между клубочком и его капсулой как следствие гломерулярной гипертрофии, а также увеличение числа мезангиальных клеток. Назначение лерканидипина и манидипина нивелировало эти изменения. Кроме того, все БКК снижали концентрацию альбумина в моче и препятствовали ретенции натрия [18, 19]. При назначении лабораторным животным лерканидипина в субгипотензивной и нормальной дозах отмечено уменьшение объема сосудистого пучка, гиперклеточности мезангия, выраженности тубулоинтерстициального повреждения, коррелирующее с дозой препарата [19]. Выявленные авторами снижение протеинурии и уменьшение выраженности морфологических признаков повреждения почек при назначении субгипотензивных доз лерканидипина могут свидетельствовать о его самостоятельном, независимом от АД нефропротективном эффекте. Кроме того, назначение дигидропиридиновых БКК приводило к уменьшению толщины комплекса интима-медиа и расширению просвета во всех типах (крупные, средние, мелкие) внутрипочечных сосудов у SHR-крыс [20]. Лерканидипин по сравнению с манидипином или нитрокардипином оказывал более выраженное влияние на мелкие артерии диаметром 50–25 мкм, кроме того, он был единственным препаратом, чей вазодилатирующий эффект распространялся на артерии диаметром менее 25 мкм, т.е. терминальные сегменты сосудистого дерева почек [20].

Накапливаются данные об успешном применении лерканидипина в нефрологической практике. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании DIAL сравнивали влияние терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и БКК на АД и протеинурию у больных СД 2 в возрасте 40–70 лет [16]. Критериями включения служили наличие микроальбуминурии 20–200 мкг/мин и умеренной АГ (ДАД 85–109 мм рт. ст., САД < 180 мм рт. ст.). После проведения рандомизации 91 пациенту был назначен лерканидипин (10–20 мг/сут) и 89 больным – рамиприл (5–10 мг/сут). В случае недостижения целевых значений АД (ДАД < 85 мм рт. ст.) терапию усиливали за счет присоединения гидрохлортиазида и ателолола. Период наблюдения составил 9–12 мес. Прием лерканидипина и рамиприла приводил к достоверному снижению скорости экскреции альбумина в каждой из исследуемых групп (-17,4±65 и -19,7±52 мкг/мин соответственно) без достоверных различий между ними. При назначении лерканидипина снижение альбуминурии на 50% выявлялось у 34% больных, при приеме рамиприла – у 22,2%. Продемонстрировано достоверное снижение уровней САД и ДАД в каждой из групп без достоверных различий между препаратами. Почти у 2/3 больных, леченных лерканидипином (70,3%) или рамиприлом (77%), к концу наблюдения были достигнуты целевые показатели ДАД. Авторы делают вывод, что влияние лерканидипина на снижение выраженности микроальбуминурии у больных СД 2 не уступает по эффективности препаратам из группы ИАПФ [16].

В двух следующих схожих по дизайну исследованиях оценивали влияние разных доз лерканидипина в отношении АГ и протеинурии при комбинированной терапии с использованием препаратов, блокирующих РААС.

В ZAFRA Study были включены 203 больных с ХБП II–IV стадии (креатинин сыворотки крови более 1,2 мг/дл у женщин, более 1,4 мг/дл у мужчин или клиренс креатинина менее 80 мл/мин) [21]. Средний возраст исследуемых составил 63,9±11,9 года. Среди причин почечной недостаточности лидирующее место занимали сосудистые нефропатии, реже встречались интерстициальные поражения почек, диабетическая нефропатия, хронический гломерулонефрит. Несмотря на проводимую ранее монотерапию ИАПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина, достигнуть рекомендуемых при хронической почечной недостаточности целе-

вых значений АД (ниже 130/85 мм рт. ст.) не удавалось. На этом фоне всем пациентам к терапии был добавлен лерканидипин в дозе 10 мг 1 раз в день. В случае недостижения целевых значений АД через 1–2 мес терапии комбинация усиливалась за счет присоединения 3-го препарата (α - или β -адреноблокатора). Длительность наблюдения составила 6 мес. Протокол исследования был выполнен полностью 175 больным. Данная работа продемонстрировала хороший антигипертензивный эффект терапии лерканидипином в сочетании с препаратами, блокирующими РААС, так как к концу периода наблюдения у подавляющего большинства пациентов (свыше 80%) отмечалось достоверное снижение показателей САД (в среднем -29,8 мм рт. ст.) и ДАД (в среднем -14,5 мм рт. ст.), т.е. на 18 и 15% соответственно. Почти у 1/2 больных был достигнут оптимальный рекомендуемый уровень АД. Кроме того, к концу периода наблюдения выявлено достоверное снижение протеинурии с 3,5 до 2,8 г/сут. Несмотря на то, что показатели креатинина сыворотки крови на фоне терапии не претерпели изменений, отмечено достоверное увеличение клиренса креатинина с 41,8±16,0 мл/мин до 45,8±18,0 мл/мин [21].

Целью другого исследования (n=68) являлась оценка антипротеинурического эффекта больших доз лерканидипина у больных с нормальным и умеренным нарушением функции почек при сочетанном применении с препаратами, блокирующими РААС [22]. У пациентов, включенных в исследование, регистрировалось АД 152±15/86±11 мм рт. ст., они получали ИАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина, однако не достигали рекомендованных для протеинурической нефропатии значений АД (ниже 130/80 мм рт. ст.), имели протеинурию (более 500 мг/сут), уровень креатинина сыворотки крови – 1,69±1,02 мг/дл, СКФ – 43,5±10,6 мл/мин. У 41% больных был СД 2. После добавления 20 мг лерканидипина клинические параметры мониторировали через 1, 3 и 6 мес. К концу периода наблюдения отмечалось достоверное снижение цифр САД и ДАД (в среднем -16,8/-9,3 мм рт. ст.), при этом рекомендуемые целевые значения отмечены у 42% больных. За 1-й месяц наблюдения и далее ежеквартально АД снизилось на 7,4, 10,4 и 10,8% соответственно. Уровни креатинина и СКФ оставались стабильными. Выявлено достоверное снижение протеинурии с 1,63±1,3 до 1,09±1,26 г/сут за период наблюдения: к 1-му месяцу лечения – на 23%, и сохраняющееся до конца исследования, к 3-му месяцу – на 37%; через полгода – на 33% [22].

Сравнивая две последние работы, можно констатировать, что при использовании небольших доз лерканидипина (10 мг) антипротеинурический эффект становился заметным только через полгода лечения, тогда как удвоение дозы препарата приводило к быстрому и значимому снижению протеинурии. Поскольку в работе при использовании 20 мг лерканидипина антипротеинурический эффект был более выражен, чем влияние на АД, авторы предполагают дозозависимое его влияние на протеинурию, схожее с таковым у препаратов, блокирующих РААС [21, 22]. Однако эти предположения требуют дальнейшего уточнения.

Органопротективные (плейотропные) свойства лерканидипина

Отмечены антиатеросклеротические и антиишемические эффекты лерканидипина. У крыс с индуцированной реноваскулярной АГ назначение лерканидипина оказывало антигипертензивный эффект, улучшало эндотелийзависимую вазодилатацию, оказывало антиоксидантный эффект, сопряженный со снижением активности матриксной металлопротеиназы-2 в аорте [23], подавляло пролиферацию гладкомышечных клеток сонных артерий [24]. У животных лерканидипин снижал периферическое сосудистое сопротивление в конечностях, увеличивал кровоток в сонных и позвоночных артериях, предупреждал развитие структурных изменений внутримозговых сосудов и коры головного мозга [25, 26].

По данным ряда клинических работ, у пациентов с АГ отмечено улучшение процессов микроциркуляции в

сосудах сетчатки [27], обратное развитие гипертрофии левого желудочка сердца [28] и снижение индекса аугментации – маркера жесткости аорты при назначении лерканидипина [29]. У больных АГ и при сочетании ее с СД назначение препарата приводило к снижению активности матричных металлопротеиназ-9 в сыворотке крови и подавляло оксидативный стресс, ингибируя образование свободных форм кислорода [30].

Обращает на себя внимание улучшение показателей липидного обмена, проявляющееся достоверным снижением уровней холестерина и триглицеридов у больных с протеинурией и начальным нарушением функции почек при применении лерканидипина [21, 22]. Продемонстрирована его способность подавлять процессы окисления липопротеидов низкой плотности у пациентов с АГ и СД [31]. Отмечен его нейтральный эффект на углеводный обмен у больных СД 2 [32].

Переносимость препарата

В большинстве клинических исследований показана хорошая переносимость препарата [15, 33, 34]. Большинство побочных эффектов (головная боль, приливы, отеки лодыжек) было обусловлено его вазодилаторными эффектами. При сравнении с другими БКК (фелодипином, нифедипином GITS) лерканидипин реже вызывал отеки голеней [33, 35, 36]. В исследовании COHORT у пожилых больных в течение 2-летнего наблюдения случаи отмены амлодипина, лерканидипина и лацидипина из-за развития побочных эффектов составляли 16, 11 и 8% соответственно; отеки голеней отмечались в 19, 9 и 4% случаев соответственно [35]. У этой же категории больных в исследовании ELLE продемонстрирована наименьшая частота побочных эффектов лерканидипина по сравнению с лацидипином и нифедипином GITS [36]. Важно отметить отсутствие постуральной гипотензии, что связывают с постепенным развитием антигипертензивного эффекта лерканидипина.

По данным клинических исследований у больных с протеинурией и умеренным нарушением функции почек были выявлены хорошая переносимость препарата и низкая частота побочных эффектов (отеки, головная боль и др.) [21, 22].

Исследователи отмечают, что у больных, получающих заместительную почечную терапию посредством перитонеального диализа, БКК нового поколения усиливают процессы ультрафильтрации через брюшину и вызывают такое осложнение, как хилезный перитонит [37]. В исследовании, выполненном на базе Тайваньского центра диализа, почти у 1/2 больных, получающих лерканидипин, было отмечено развитие хилоперитонеума, сопровождающегося повышенным содержанием холестерина и триглицеридов в диализате и сыворотке крови [37]. Авторы связывают это с высокой липофильностью препарата, его способностью действовать на гладкомышечные клетки желудочно-кишечного тракта и на лимфатические сосуды. Обсуждается генетическая или этническая предрасположенность к развитию хилезного перитонита, поскольку данное осложнение при использовании БКК чаще регистрировалось у больных из азиатского региона (Тайвань, Япония, Корея), возможно, из-за полиморфизма гена кальциевых каналов.

Таким образом, представленные данные экспериментальных и клинических исследований позволяют сделать вывод о наличии у лерканидипина (препарата Леркамен®, «Берлин-Хеми/А. Менарини») не только антигипертензивного, но и самостоятельного нефропротективного эффекта. Препарат хорошо переносится и может быть использован в комбинации с ИАПФ у больных с поражением почек.

Литература

1. Швецов МЮ. Современные принципы диагностики и лечения болезни почек. Методич. руководство для врачей. Коломна, 2010.
2. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Нефрология. 2012; 16 (1): 89–115.
3. Locatelli F, Marcelli D, Conte F et al. Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl. 5): 69–80.

4. Кутырина ИМ, Швецов МЮ. Возможности лечения почечной артериальной гипертензии. Качество жизни. Медицина. 2006; 4 (15): 78–89.
5. Бобкова ИН. Клеточно-молекулярные механизмы нефротоксического действия протеинурии: роль в прогрессировании хронического гломерулонефрита, пути воздействия. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007.
6. Руденко ТЕ, Кутырина ИМ, Швецов МЮ. Состояние липидного обмена при хронической болезни почек. *Клин. нефрология*. 2012; 2: 14–21.
7. Нефрология: национальное руководство. Под ред. НАМухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
8. Мухин НА, Козловская ЛВ, Шилов ЕМ. Рациональная фармакотерапия в нефрологии. Руководство для практикующих врачей. М.: Литтлера, 2006.
9. Herbert L, Vecchiarelli M, Leonardi A et al. Lercanidipine: short plasma half-life, long duration of action. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 1): S19–24.
10. Angelico P, Guameri L, Leonardi A et al. Vascular-selective effect of lercanidipine and other 1,4-dihydropyridines in isolated rabbit tissues. *J Pharm Pharmacol* 1998; 51: 709–14.
11. Macchiarulo C, Pieri R, Mitolo DC et al. Antihypertensive effects of six calcium antagonists: evidence from Fourier analysis of 24-hour ambulatory blood pressure recordings. *Curr Ther Res* 2001; 62 (4): 236–53.
12. Bianchi G, Passoni A, Griffini PL et al. Effects of a new calcium antagonist, Rec 15/2375 on cardiac contractility of conscious rabbits. *Pharmacol Res* 1989; 21 (2): 193–200.
13. Barrios V, Navarro A, Estévez A et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE study. *Blood Press* 2002; 11 (2): 95–100.
14. Borgbi C, Santi F. Fixed combination of lercanidipine and enalapril in the management of hypertension: focus on patient preference and adherence. *Patient preference and adherence* 2012; 6: 449–55.
15. Barbaggio M, Barbaggio SG. Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension. *Aging Clin Exp Res* 2000; 12: 375–9.
16. Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DAL Study (Diabete, Iperensione, Albuminuria, Lercanidipina). *Diab Nutr Metab* 2004; 17: 259–66.
17. 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]. *J Hypertens* 2002; 20 (Suppl. 4): S162.
18. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R et al. Effects of calcium antagonists on glomerular arterioles in spontaneously hypertensive rats. *Hypertens* 2000; 35: 775–9.
19. Sabbatini M, Vitaioli L, Baldoni E, Amenta F. Nephroprotective effect of treatment with calcium channel blockers in spontaneously hypertensive rats. *JPET* 2000; 294: 248–54.
20. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R et al. Effects of dihydropyridine-type Ca²⁺ antagonists on the renal arterial tree in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 39: 39–48.
21. Robles NR, Ocon J, Gomez CF et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA Study. *Renal Failure* 2005; 1: 73–80.
22. Robles NR, Romero B, de Vinuesa EG et al. Treatment of proteinuria with lercanidipine associated with renin-angiotensin axis-blocking drugs. *Renal Failure* 2010; 32: 192–7.
23. Martinez ML, Castro MM, Rizzi E et al. Lercanidipine reduces matrix metalloproteinase-2 activity and reverses vascular dysfunction in renovascular hypertensive rat. *Int J Clin Pract* 2008; 65 (2): 723–8.
24. Wu JR, Liou SF, Lin SW et al. Lercanidipine inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal formation via reducing intracellular reactive oxygen species and inactivating Ras-ERK1/2 signaling. *Pharmacol Res* 2009; 59 (1): 48–56.
25. Sironi G, Colombo D, Greto L et al. Regional vasodilating effect of lercanidipine in dogs. *ISHR XVI World Congress*, 1998.
26. Sabbatini M, Tomassoni D, Amenta P. Influence of effect of treatment with Ca²⁺ antagonists on cerebral vasculature of spontaneously hypertensive rats. *Mech Ageing Dev* 2001; 122 (8): 795–809.
27. 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; 32 (2): 565–74.
28. Fogari R, Mugellini A, Corradi L et al. Efficacy of lercanidipine vs losartan on left ventricular hypertrophy in hypertensive type 2 diabetic patients (abstract). *J Hypertens* 2000; 18 (Suppl. 2): S65.
29. Mackenzie IS, McEnery CM, Dbakam Z et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2009; 54: 409–13.
30. Martinez LL, Lopes ML, Coelho LB et al. Lercanidipine reduces matrix metalloproteinase-9 activity in patients with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47 (1): 117–22.
31. Rachmani R, Levi Z, Zadok BS et al. Losartan and lercanidipine attenuate low-density lipoprotein oxidation in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus: a randomized, prospective crossover study. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72 (3): 302–7.
32. Viviani GL. Lercanidipine in type II diabetic patients with mild to moderate Arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 40: 133–9.
33. Romito R, Pansini MI, 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 Hypertens* 2003; 5 (4): 249–59.
34. Morisco C, Trimarco B. Efficacy and tolerability of lercanidipine in comparison and in combination with atenolol in patients with mild to moderate hypertension in a double blind controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 2): S26–S30.
35. Zanchetti A. Emerging data on calcium-channel blockers: the COHORT Study. *Clin Cardiol* 2003; 26 (Suppl. 2): 17–20.
36. Cherubini A, Fabris F, Ferrari F et al. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine, and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: ELLE Study. *Arch Gerontol Geriatr* 2003; 37 (3): 203–12.
37. Yang WS, Huang JW, Chen HW et al. Lercanidipine-induced chyloperitoneum in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2008; 28: 632–6.

Статья не спонсируется компанией «Берлин-Хеми».