

Hipertansiyonda Kalsiyum Antagonistleri: Hemodinamikten Sonuçlara

Franz H. Messerli

Hipertansiyon, tanımı gereği hemodinamik bir bozukluktur. Yüksek kalp debisi ve normal sistemik vasküler direnç genç hipertansif hastayı karakterize eder. Hipertansiyon ilerledikçe direnç giderek artar ve kalp debisi normale döner. Hipertansiyonu olan yaşlı hastanın sistemik vasküler direnci çok yüksek ve kalp debisi düşüktür. Antihipertansif ilaçlar sadece arter basıncını düşürmekle kalmamalı, aynı zamanda diğer hemodinamik parametrelerin yanı sıra kardiyovasküler sistemin fonksiyonel ve yapısal değişikliklerini de normale döndürmelidir. Klasik β -blokerler dışında, vazodilatör β -blokerler de dahil olmak üzere tüm antihipertansif ilaç sınıfları kalp debisini artırır veya korur ve sistemik vasküler direnci düşürür. Kalsiyum antagonistlerinin, çok heterojen bir grup olmalarına rağmen, sistemik hemodinami üzerinde benzer bir etkiye sahip oldukları gösterilmiştir. Başlangıçta, kısa etkili ajanlar (verapamil bile) sistemik vasküler dirençte azalmayla birlikte kalp hızı ve kalp debisinde refleks bir artışa neden olur. Bu refleks kardiyak hız-

erasyon, genellikle kalp debisini koruyan ve sistemik direnci azaltan uzatılmış salımlı veya daha uzun etkili formülasyonlarda görülmez. Lercanidipin yeni bir kalsiyum antagonistidir ve diğer dihidropiridinlerden farklı olarak kan basıncındaki herhangi bir düşüşe karşılık vazodilatör toryal ödem insidansının daha az belirgin olduğu gösterilmiştir. Tüm dihidropiridin kalsiyum antagonistleri böbrekteki afferent arteriyolu genişletirken, prelinik çalışmalar lercanidipinin efferent damarda da dilatasyon oluşturduğunu göstermiştir. Benzer dengeli pre-ve postkapiller vazodilatasyon, lercanidipin ile klinik olarak görülen daha düşük vazodilatör ödem insidansının bir açıklaması olabilir. Bu mikro ve makrovasküler özellikler lercanidipini güçlü dihidropiridin kalsiyum antagonistlerinin cephaneliğinde cazip yeni bir üye haline getirmektedir. Am J Hyper- tens 2002;15:94S-97S © 2002 American Journal of Hypertension, Ltd.

Anahtar Kelimeler: Kalsiyum antagonistleri, hipertansiyon, dihidropiridinler, lercanidipin.

Calsiyum antagonistleri yaygın olarak kullanılan antihiperten- sif ajanlardır ve kullanımları son on yılda dramatik bir şekilde artmıştır. Geniş çekicilikleri

iyi belgelenmiş antihipertansif etkinlik, metabolik nötralite ve temiz yan etki profili gibi çeşitli özelliklere bağlanabilir. Antihipertansif tedavinin hedefi olarak kan basıncını (KB) düşürme vekil son noktası kabul edilirse, kalsiyum antagonistleri ideal ajanlar olarak düşünülebilir. Yaş, cinsiyet, ırk, tuz alımı, sıvı hacmi durumu, eşlik eden ilaç tedavisi ve komorbid durumlardan bağımsız olarak KB'yi düşürürler. Hipertansiyon tedavisinde kullanılan çoğu ilaç sınıfında, yakın zamana kadar inme, miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği veya ölümü önlemede etkinliği belgeleyen uzunlamasına çalışmalar eksikti. Bununla birlikte, kalsiyum antagonistlerinin plasebo ile karşılaştırıldığı üç büyük prospektif morbidite ve mortalite çalışması bulunmaktadır.¹⁻³ Ayrıca, diğer üç büyük prospektif çalışmada, kalsiyum antagonistleri diüretikler ve β -blok gibi diğer aktif tedavilerle karşılaştırılmıştır.

lerinin yanı sıra anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri.⁴⁻⁶ Bu çok merkezli büyük çalışmaların altısı da hipertansiyon tedavisinde uzun etkili kalsiyum antagonistlerinin güvenilirliğini ve etkinliğini kanıtlamaktadır. Böylece, çok kısa bir süre içinde kalsiyum antagonistleri, diüretikler dışında, hipertansiyonda morbidite ve mortalitenin azaltılmasında en iyi belgelenmiş güvenlik ve etkinliğe sahip ilaç sınıfı haline gelmiştir.

Kalsiyum Antagonistlerinin Sınıflandırılması

Kalsiyum antagonistleri çok heterojen bir ilaç sınıfıdır ve sadece moleküler yapıları, bölgeleri ve L-tipi kalsiyum kanalı üzerindeki etki şekilleri açısından değil, aynı zamanda çeşitli diğer kardiyovasküler fonksiyonlar üzerindeki etkileri açısından da farklılık gösterirler. Örneğin, verapamil daha az vazoselektiftir, daha negatif bir inotropik etkiye sahiptir ve hem sempatik sinir sistemini hem de renin anjiyotensin sistemini dihidropiridin kalsiyum kanalına göre daha az harekete geçirir.

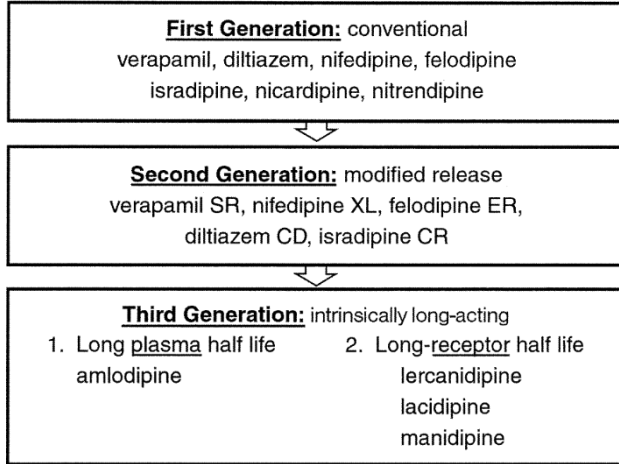
Yazışma ve yeniden basım talepleri için Dr. Franz H. Mes- serli,

Ochsner Clinic Foundation, 1514 Jefferson Highway, New Orleans, LA
70121; e-posta: fmesserli@aol.com

0895-7061/02/\$22.00
S0895-7061(02)02950-3
yayınlanmıştır.

© 2002 American Journal of Hypertension, Ltd. PII
Elsevier Science Inc. tarafından

Evolution of Calcium Antagonists



ŞEKİL 1. Kalsiyum antagonistlerinin evrimi. Birinci nesil ajanlar kısa yarılanma ömürleri nedeniyle çoklu dozlama gerektirir. İkinci nesil ajanlar, gecikmeli veya modifiye salım mekanizması ile karakterize edilen günde bir kez kullanılan ajanlardır. Üçüncü nesil ajanlar doğal olarak uzun etkili ajanlardır. Uzun reseptör yarı ömürlü ajanlar karakteristik olarak büyük ölçüde lipofilikliğe sahiptir.

antagonistleri. Bu nedenle verapamil, iskemik kalp hastalığı olan hipertansif hastalarda, özellikle de miyokard enfarktüsü sonrası hastalarda daha uygun olabilir.^{7,8} Buna karşılık, çok az negatif inotro- pik etkisi olan ve en azından konjestif kalp yetmezliğinde çok az nörohumoral stimülasyona neden olan amlodipin, konjestif kalp yetmezliği olan seçilmiş hastalarda güvenle kullanılabilir.⁹ Ayrıca, kalsiyum antagonistlerini etki sürelerine göre kısa etkili ajanlar (24 saatlik bir süre içinde birkaç kez verilecek) veya uzun etkili ajanlar (günde bir kez verilecek) olarak sınıflandırmak yararlı hale gelmiştir. Kısa etkili ajanlar artık hipertansiyon tedavisinde kullanılmamalıdır, çünkü güçlü vazodilatör etkileri sempatik stimülasyona yol açarak anjina, miyokard enfarktüsü ve inmeyi tetikleyebilir.^{10,11} Uzun etkili ilaçlar genellikle üç gruba veya jenerasyona ayrılır (Şekil 1). Son klinik çalışmalar, bu üç uzun etkili kalsiyum antagonisti grubu arasında farklı olanın sadece etki süresi olmadığını göstermiştir (daha sonra tartışılacaktır).

Antihipertansif Etkinlik

Geçtiğimiz on yıl boyunca, kalsiyum antagonistleri antihipertansif etkinliğin altın standardı haline gelmiştir. Çeşitli dihidropiridin kalsiyum antagonistleri arasında amlodipin çoğunlukla prototip olarak kabul edilmektedir. Bu durum, kan basıncını düşürmede diğer dihidropiridin kalsiyum antagonistlerinden daha güçlü olmasından değil, belki de daha çok tüm dünyada pratisyen hekimler tarafından yaygın olarak kullanılmasından kaynaklanıyor olabilir. Dikkatle seçilmiş popülasyonlarda, ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri kan basıncını düşürmede kalsiyum antagonistleri kadar etkili olabilir. Bununla birlikte, diğer ilaç sınıflarıyla

karşılaştırıldığında, dihidropiridin kalsiyum antagonistleri geniş bir

Yüksek tuz alımı olan, Afro-Amerikan, obez, nonsteroid anti-enflamatuar ilaçlar veya siklooksijenaz-2 inhibitörleri veya siklosporin alan denekler de dahil olmak üzere hipertansif hastalar, genel olarak marjinal olarak daha fazla antihipertansif etkinlik gösterirler.

Morbidite ve Mortalite Üzerindeki Etkileri

Kalsiyum antagonistleri çeşitli çalışmalarda plaseboya ve diğer aktif tedavilere karşı test edilmiştir. Aralık 1999'da tüm çalışmaların dikkatli bir prospektif meta-analizi, geleneksel tedavi (β -blokerler ve diüretikler) ve ACE inhibitörleri ile karşılaştırıldığında kalsiyum antagonistlerinin morbidite ve mortaliteyi eşit oranda azalttığını göstermiştir.¹² Yakın zamanda yapılan çok kapsamlı bir başka meta-analiz, kalsiyum antagonistlerinin felçleri önlemede geleneksel ilaçlardan daha etkili olduğunu, ACE inhibitörlerinin ise koroner arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliğini önlemede daha avantajlı olduğunu göstermiştir.¹³ Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, diyabetik hipertansif hastalarda bir anjiyotensin reseptör inhibitörünün böbrek fonksiyonu üzerindeki etkisi bir kalsiyum antagonisti ile karşılaştırılmıştır.¹⁴ Anjiyotensin reseptör blokeri, kalsiyum antagonistine kıyasla proteinüriyi azaltmada ve böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı yavaşlatmada belirgin bir avantaja sahipti. Benzer şekilde, Afro-Amerikan Böbrek Hastalığı ve Hipertansiyon Çalışması'nda (AASK)¹⁵ amlodipin diğer ilaç sınıfına göre önemli ölçüde daha az nefroproteksiyon sağladığı için amlodipin kolu kesilmiştir. Bununla birlikte, genel kardiyovasküler mortalite ve tüm nedenlere bağlı mortalite, ne Irbesartan Tip 2 Diyabetik Nefropati Çalışmasında ne de AASK'de iki tedavi kolu arasında farklı değildi.^{14,15}

Olumsuz Etkiler

Uzun etkili dihidro-piridin kalsiyum antagonistlerinin en yaygın yan etkisi pedal ödemdir.¹⁶ Pedal veya vazodilatör ödem açıkça doza bağlıdır ve 5 mg amlodipin alan hastaların yaklaşık %5'inde, 10 mg amlodipin alan hastaların %25'inde ve günde 20 mg amlodipin alan hastalarda çok daha yüksek bir oranda görülür.^{17,18} Ödem, intrakapiller basıncı artıran ve sıvı hacmini intravasküler alandan interstisyuma sıkıştıran arteriyolar dilatasyonla ilişkili gibi görünmektedir. Dihidropiridin kalsiyum antagonistleri ile ilişkili vazodilatör ödem, ACE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör inhibitörü gibi postkapiller damarı genişleten ajanlara iyi yanıt verir.^{5,17,19} Şu anda mevcut olan uzun etkili dihidropiridin kalsiyum antagonistleri arasında vazodilatör ödem insidansı açısından çok az fark vardır. Bu nedenle, arter basıncında belirli bir düşüş için, şu anda mevcut olan tüm ajanlarla yaklaşık aynı vazodilatör ödem insidansı beklenebilir.

Lercanidipin

Lercanidipin, Avrupa'da geniş kabul gören yeni bir uzun etkili dihidropiridin kalsiyum antagonistidir.

ip. Uzun plazma yarı ömrü ile karakterize edilen amlodipinin aksine, lerkandipinin plazma yarı ömrü nispeten kısadır ancak reseptör ve membran düzeyinde uzun süreli bir etkisi vardır.²⁰ Lerkandipinin vasküler seçiciliği amlodipinden en az 10 kat daha yüksektir.²¹ Ayrıca, renal vaskü- latür üzerinde belirgin bir şekilde benzersiz bir etkiye sahiptir. Nikardipin ve amlodipine benzer şekilde lerkandipin de afferent glomerüler arteriyolu genişletir. Bununla birlikte, diğer dihidropiridin kalsiyum antagonistlerinin aksine, klinik öncesi çalışmalarda lerkandipinin efferent damarı da genişlettiği gösterilmiştir.²² Bu, intrakapiller basıncın (ve proteinüriye yol açan intraglomerüler basıncın) lerkandipin ile eşdeğer antihipertansif dozda diğer dihidropiridin kalsiyum antagonistlerine göre daha düşük olması gerektiği anlamına gelir.

Yirmi dört saatlik ambulator KB takibi, lerkandipinin 24 saatlik bir süre boyunca sorunsuz bir antihipertansif etki sağladığını göstermiştir.²³ Lerkandipinin 20 mg'ının antihipertansif etkinliği, 24 saatlik ambulator KB izleminde 10 mg amlodipinden farklı değildi. Lerkandipinin yan etki profili özellikle ilgi çekicidir. Fogari ve arkadaşları²⁴ lerkandipin veya nifedipin gastrointestinal terapötik sistem (GITS) ile randomize edilen 60 hipertansif hastada ayak bileği-ayak hacmi ve pretibial subkutan doku basıncı ölçülmüştür. Ayak bileği-ayak hacmi ve pretibial subkutan doku basıncındaki ortalama artış, nifedipin GITS ile karşılaştırıldığında lerkandipin ile yarıdan daha az olmuştur.²⁴ Son olarak, lerkandipinin tolere edilebilirliği Leonetti ve arkadaşları tarafından yapılan çift kör, randomize, paralel grup çalışmasında am- lodipin ve lakidipin ile karşılaştırılmıştır.²⁵ 800'den fazla hastada. Alt ekstremitelerde ağırlık ve şişlik semptomları amlodipin kullanan hastalarda lerkandipin kullananlara göre belirgin şekilde daha yaygındı. Daha da önemlisi, lerkandipin kullanan hastalarda ödem görülme sıklığı amlodipin kullananlara kıyasla yarıdan azdı. Lerkandipin grubunda hastaların sadece %1,9'u ödem nedeniyle tedaviyi bırakırken, amlodipin grubunda bu oran %8,0 olmuştur. Araştırmacılar, lerkandipin ve laki- dipin gibi lipofilik dihidropiridinlerin tek ajan olarak veya diğer antihipertansif ilaçlarla birlikte kullanıldığında amlodipinden önemli ölçüde daha iyi tolere edildiği sonucuna varmışlardır.²⁵

Sonuçlar

Hipertansiyonda kalsiyum antagonistlerinin etkinliği ve güvenilirliği, plaseboya karşı en az üç büyük prospektif morbidite ve mortalite çalışması ve diüretikler ve β -blokerler veya ACE inhibitörleri gibi aktif tedaviye karşı eşit derecede büyük üç çalışma ile kanıtlanmıştır. Kalsiyum antagonistlerinin geniş çekiciliği, iyi belgelenmiş antihipertansif etkinliklerinin, metabolik nötralitelerinin ve temiz yan etki profillerinin sonucudur. Dihidropiridin kalsiyum antago- nistleri ile görülen en yaygın yan etki, doza bağlı olan vazodilatör pedal ödemidir. Lerkandipin yeni bir lipofilik dihidropiridindir

Çift kör çalışmalarda benzer KB düşürücü etkinliğe sahip uzun reseptör yarı ömürlü kalsiyum antagonistinin amlodipin ve nifedipine göre daha az pedal ödemi yaptığı gösterilmiştir. Deneysel olarak, lerkandipinin, diğer dihidropiridin kalsiyum antagonistlerinin aksine, sadece afferent değil aynı zamanda efferent glomerüler arteriyolu de genişlettiği gösterilmiştir. Bu özellikler lerkandipini antihipertansif ilaçların cephaneliğinde ilgi çekici yeni bir bileşik haline getirmektedir.

Referanslar

1. Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Page V, Ghadirian P, LeLorier J, Hamet P, Şangay bölgesinde işbirliği y a p a n 11 merkez, Kong D, Page V, Ghadirian P, LeLorier J, Hamet P: Şangay yaşlılarda nifedipin denemesi (STONE). J Hypertens 1996;14:1237-1245.
2. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenha'ger WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuom- ilehto J, Zanchetti A: İzole sistolik hipertansiyonu olan yaşlı hastalar için plasebo ve aktif tedavinin randomize çift kör karşılaştırması. Avrupa'da Sistolik Hipertansiyon (Syst-Eur) Çalışması Araştırmacıları. Lancet 1997;350:757-764.
3. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA: İzole s i s t o l i k hipertansiyonu olan yaşlı Çinli hastalarda aktif tedavi ve plasebo karşılaştırması. Çin'de Sistolik Hipertansiyon (Syst-China) İşbirliği Grubu. J Hypertens 1998;16:1823-1829.
4. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, Lanke J, de Faire U, Dahlöf B, Karlberg BE: Hipertansiyonda diüretikler ve beta-blokerlerle karşılaştırılan kalsiyum antagonistlerinin kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerindeki etkilerinin randomize çalışması: Nordic Diltiazem (NORDIL) çalışması. Lan- cet 2000;356:359-365.
5. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherste'n B, Wester P-O, Hedner T, de Faire U, STOP-Hypertension-2 çalışma grubu için: Yaşlı hastalarda eski ve yeni antihipertansif ilaçların randomize çalışması: kardiyovasküler mortalite ve morbidite Hipertansiyonlu Yaşlı Hastalarda İsveç Denemesi-2 çalışması. Lancet 1999;354:1751-1756.
6. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM: Uluslararası Nifedipin GITS çalışmasında uzun etkili bir kalsiyum kanal blokleri veya diüretik ile çift kör tedaviye randomize edilen hastalarda morbidite ve mortalite: Hipertansiyon Tedavisinde Bir Hedef Olarak Müdahale (IN- SIGHT). Lancet 2000;356:366-372.
7. Danimarka Miyokard Enfarktüsünde Verapamil Çalışma Grubu: Verapamilin akut miyokard enfarktüsü sonrası mortalite ve majör olaylar üzerine etkisi (Danimarka Verapamil Enfarktüsü Çalışması II-DAV- ITT II). Am J Cardiol 1990;66:779-785.
8. Messerli FH, Hansen JF, Gibson RS, Schechtman KB, Boden WE: Miyokard enfarktüsü sonrası hipertansif hastalarda kalp hızını düşüren kalsiyum antagonistleri. J Hypertens 2001;19:977-982.
9. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberger GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL, Prospective Randomized Amlodip- ine Survival Evaluation Study Group (PRAISE) için: Ağır kronik kalp yetmezliğinde amlodip- ine'nin morbidite ve mortalite üzerine etkisi. Prospektif Randomize Amlodipin Sağkalım Değerlendirme Çalışma Grubu. N Engl J Med 1996;335:1107-1114.
10. Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P: Hiper tansif aciller ve yalancı aciller için verilen dilaltı nifedipin kapsüllerine bir mora- torium konulmalı mı? JAMA 1996;276: 1328-1331.

11. Grossman E, Messerli FH: Kalsiyum antagonistlerinin plazma norepinefrin düzeyleri, kalp hızı ve kan basıncı üzerine etkisi. *Am J Cardiol* 1997;80:1453-1458.
12. Neal B, MacMahon S, Chapman N: ACE inhibitörleri, kalsiyum antagonistleri ve diğer kan basıncı düşürücü ilaçların etkileri: randomize çalışmaların prospektif olarak tasarlanmış gözden geçirmelerinin yeniden sonuçları. *Kan Basıncı Düşürücü Tedavi Denemecileri İşbirliği. Lancet* 2000;356:1955-1964.
13. Opie LH, Schall R: Hipertansiyon için kalsiyum kanal blokerlerinin kanıta dayalı değerlendirilmesi: konvansiyonel tedaviye göre mortalite ve kardiyovasküler risk eşitliği. *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 315-322.
14. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I: Anjiyotensin reseptör antagonisti irbesartanın tip 2 diyabete bağlı nefrop- atili hastalarda renoprotektif etkisi. *N Engl J Med* 2001;345:851-860.
15. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, Charleston J, Cheek D, Cleveland W, Douglas JG, Douglas M, Dowie D, Faulkner M, Gabriel A, Gassman J, Greene T, Hall Y, Hebert L, Hiremath L, Jamerson K, Johnson CJ, Kopple J, Kusek J, Lash J, Lea J, Lewis JB, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J, Miller ER III, Norris K, O'Connor D, Ojo A, Phillips RA, Pogue V, Rahman M, Randall OS, Rostand S, Schulman G, Smith W, Thornley-Brown D, Tisher CC, Toto RD, Wright JT Jr, Xu S, African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group için: Hipertansif nefroskleroza ramipril ve amlodipinin renal sonuçlar üzerine etkisi: randomize kontrollü bir çalışma. *JAMA* 2001;285:2719 -2728.
16. Messerli FH: Vazodilatör ödem: antihipertansif tedavinin yaygın bir yan etkisi. *Am J Hypertens* 2001;14:978 -979.
17. Messerli FH, Oparil S, Feng Z: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (benazepril) ile kalsiyum antagonisti (nifedipin veya amlodipin) sistemik hipertansiyon için yüksek doz kalsiyum antagonisti monoterapisine karşı. *Am J Cardiol* 2000;86:1182-1187.
18. Messerli FH, Feng Z, Michalewicz L: Vazodilatör ödem: yüksek doz kalsiyum antagonisti/ACE inhibitörü kombinasyon tedavisinin sinerjistik etkisi (Özet). *Am J Hypertens* 1999;12:121A.
19. Weir MR, Rosenberger C, Fink JC: Dihidropiridin kalsiyum antagonistlerine bağlı alt ekstremitte ödemi hafifletmek için diüretiklerin ve ACE inhibitörlerinin etkilerini karşılaştırmak üzere bir su yer değiştirme tekniğini değerlendirmek için pilot çalışma. *Am J Hypertens* 2001;14:963-968.
20. Herbet LG, Vecchiarelli M, Sartani A, Leonardi A: Lercanidipin: kısa plazma yarı ömrü, uzun etki süresi ve yüksek kolesterol toleransı. Farmakoki- netik özelliklerini rasyonalize etmek için güncellenmiş moleküler model. *Blood Press* 1998;7(Suppl 2):10-17.
21. Angelico P, Guarneri L, Leonardi A, Testa R: İzole tavşan dokularında lercanidipin ve diğer 1,4-dihidropiridinlerin vasküler seçici etkisi. *J Pharm Pharmacol* 1999;51:709 -714.
22. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R, Vitaoli L, Amenta F: Spontan hipertansif sıçanlarda kalsiyum antagonistlerinin glomerüler arteriyoller üzerine etkisi. *Hipertansiyon* 2000;35:775-779.
23. Omboni S, Zanchetti A: Hafif ve orta dereceli esansiyel hipertansiflerde 2.5, 5 ve 10 mg lercanidipinin klinik ve ambulator kan basıncı ölçümleri ile değerlendirilen antihipertansif etkinliği. Çok Merkezli Çalışma Araştırmacıları. *J Hypertens* 1998;16:1831-1838.
24. Fogari R, Malamani GD, Zoppi A, Preti P, Vanasia A, Rogari E, Mugellini A: Hipertansif hastalarda lercanidipin ve nifedipin gastrointestinal terapötik sisteminin ayak bileği hacmi ve deri altı interstisyel basınç üzerindeki karşılaştırmalı etkisi: çift kör, randomize paralel grup çalışması. *Curr Therap Res* 2000;61:850 -862.
25. Leonetti G, Magnani B, Pessina AC, Rappelli A, Trimarco B, Zanchetti A, COHORT Çalışma Grubu adına: Yaşlı hipertansiflerde lercanidipin ile amlodipin ve laki- dipine karşı uzun süreli tedavinin tolere edilebilirliği. *Am J Hypertens* (Baskıda).