

## Лерканидипин в условиях повседневной клинической практики: безопасность и эффективность. Результаты исследования LAPSE

N.R. Robles, J.A. Canelada, M. Iglesias, E. Angulo, A. Lypez Acedo, E. Dñaz Olea, F. Cidoncha, M. Guerras, J. Fuentes, J. Garrido, J. Lapie, J. Peca, A. Aguilar, P. Hidalgo

Unidad de Hipertensiyn Arterial. Hospital Infanta Cristina. Badajoz

## Lercanidipine in general practice settings: safety and effectiveness. The LAPSE Study results

N.R. Robles, J.A. Canelada, M. Iglesias, E. Angulo, A. Lypez Acedo, E. Dñaz Olea, F. Cidoncha, M. Guerras, J. Fuentes, J. Garrido, J. Lapie, J. Peca, A. Aguilar, P. Hidalgo

Unidad de Hipertensiyn Arterial. Hospital Infanta Cristina. Badajoz

**Цель.** Оценить безопасность и эффективность антагониста кальция (АК) лерканидипина в условиях повседневной клинической практики.

**Материалы и методы.** В исследование участвовали 110 пациентов (51 мужчина, 53 женщины) с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ), из которых 104 полностью выполнили протокол наблюдения. Средний возраст участников —  $62,3 \pm 10,8$  года. 38 % больных страдали ожирением (Ож) с индексом массы тела (ИМТ)  $>30 \text{ кг/м}^2$ ; у 10 пациентов был сахарный диабет (СД). Все участники принимали лерканидипин в дозе 10 мг/сут. (однократно утром). Общеклиническое и лабораторно-инструментальное обследования проводили на каждом визите: перед началом исследования, а также на 45, 90 и 180 сут.). При отсутствии контроля артериального давления (АД), к лечению добавляли второй антигипертензивный препарат (АГП) — не АК; как правило, антиадренергический препарат, с последующим дополнительным обследованием через 30 сут. Если на фоне комбинированной терапии контроль АД, по-прежнему, не достигался, пациента исключали из исследования.

**Результаты.** Систolicеское АД (САД) достоверно снизилось со  $157,4 \pm 11,7$  до  $131,1 \pm 6,8$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ). Сходное снижение было отмечено диastolicеского АД (ДАД) с  $94,7 \pm 5,8$  до  $80,0 \pm 5,5$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ). По окончании исследования среднее снижение уровней САД и ДАД составило 26,7 и 15,6 мм рт.ст., соответственно. У 84,3 % больных удалось добиться контроля САД и ДАД ( $<140/90$  мм рт.ст.). 30 пациентам понадобилось добавление второго АГП на первом визите, однако по окончании исследования лишь 26 больных по-прежнему нуждались в комбинированной терапии. Частота побочных эффектов лечения составила 4,4 % ( $n=6$ ). Нежелательные явления послужили причиной досрочного прекращения лечения у 3 участников. Во время лечения было продемонстрировано снижение уровней общего холестерина (ХС) —  $225,3 \pm 41,0$  vs  $216,7 \pm 25,3$  мг/дл ( $p=0,03$ ) и уратов —  $5,6 \pm 1,6$  vs  $5,1 \pm 1,4$  мг/дл ( $p=0,03$ ).

**Заключение.** В условиях повседневной клинической практики АК лерканидипин показал высокую антигипертензивную эффективность при минимальной частоте побочных эффектов. Важным аспектом его благоприятного воздействия является метаболическая нейтральность, что подтверждается положительным эффектом на плазменные уровни ХС и уратов.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, фармакотерапия, блокаторы кальциевых каналов.

**Objective:** To determine the safety and effectiveness of a calcium antagonist (CA) lercanidipine in the general practice settings.

**Material and methods:** 110 patients with essential arterial hypertension (AH) were included in the study (mean age  $62,3 \pm 10,8$  years; 51 men, 53 women; 38% with obesity (O) and body mass index, BMI,  $>30 \text{ kg/m}^2$ ; 10 with diabetes mellitus, DM). In total, 104 patients completed the follow-up protocol. All patients were treated with lercanidipine (10 mg once daily in the morning). General clinical, biochemical and instrumental examination was performed at each visit: at baseline, at Days 45, 90, and 180. When blood pressure (BP) was not controlled, a second antihypertensive drug was added (typically, antiadrenergic agents, but not CA), with additional examination in 30 days. If BP was not controlled by combined antihypertensive therapy, the patients were excluded from the follow-up.

© Коллектив авторов, 2010

[\*Адаптированный перевод из журнала ANALES DE MEDICINA INTERNA Vol. 20, N.º 6, pp. 282-286, 2003

Copyright © 2003 ARAN EDICIONES, S.L. Адрес для переписки: Nicolas Roberto Robles. Unidad de Hipertensiyn Arterial. Hospital Infanta Cristina. Ctra. De Portugal, s/n. 06080 Badajoz. E-mail: nrobles@meditex.es]

**Results:** Significant reductions in both systolic BP, SBP (baseline  $157,4 \pm 11,7$  vs.  $131,1 \pm 6,8$  mm Hg;  $p < 0,001$ ) and diastolic BP, DBP (baseline  $94,7 \pm 5,8$  vs.  $80,0 \pm 5,5$  mm Hg;  $p < 0,001$ ) were achieved. At the end of the study, mean SBP and DBP reductions were 26,7 and 15,6 mm Hg, respectively. In 84,3% of the patients, both SBP and DBP were controlled ( $< 140/90$  mm Hg). Thirty patients needed a second antihypertensive medication to control BP at the first visit, compared to 26 at the study end. The overall incidence of adverse effects was 4,4% ( $n=6$ ). Only 3 patients withdrew from the treatment due to adverse effects. Plasma cholesterol (CH) level decreased from  $225,3 \pm 41,0$  to  $216,7 \pm 25,3$  mg/dl ( $p=0,03$ ), and concentration of urates decreased from  $5,6 \pm 1,6$  to  $5,1 \pm 1,4$  mg/dl ( $p=0,03$ ).

**Conclusions:** In general practice settings, a CA lercanidipine demonstrated high antihypertensive effectiveness and minimal incidence of adverse effects. An important aspect of its therapeutic potential is metabolic neutrality, confirmed by beneficial effects on plasma levels of CH and urates.

**Key words:** Arterial hypertension, pharmacotherapy, calcium antagonists.

Антагонисты кальция (АК) давно используются для лечения артериальной гипертензии (АГ). Их антигипертензивная эффективность сочетается со способностью снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с АГ [1]. АК отличаются положительными метаболическими эффектами без влияния на инсулинорезистентность (ИР) в отличие от антигипертензивных препаратов (АГП) других групп [2]. В то же время, дигидропиридиновые АК (дАК) первого поколения обладали выраженными побочными эффектами, такими как гиперемия лица, тахикардия и периферические отеки нижних конечностей [2]. Несмотря на то, что эти нежелательные явления, как правило, не были жизнеугрожающими, они снижали приверженность пациентов антигипертензивной терапии (АГТ) и нередко приводили к ее прекращению.

Как показал целый ряд ранее проведенных клинических исследований, новый АК лерканидипин представляет собой, благодаря своей липофильности, продолжительному действию и высокой сосудистой селективности, высокоэффективный АГП с минимальной частотой нежелательных явлений [3-10]. Следует отметить, что большинство этих исследований было выполнено в экспериментальных условиях без включения пациентов, обычно наблюдаемых и лечащихся в условиях повседневной клинической практики.

Целью данного исследования было изучение эффективности и безопасности лерканидипина в условиях повседневной клинической практики, на уровне первичного звена здравоохранения.

## Материал и методы

В исследовании участвовали мужчины и женщины  $> 18$  лет, страдающие АГ: систолическое артериальное давление (САД)  $\geq 140$  мм рт.ст. и/или диастолическое артериальное давление (ДАД)  $\geq 90$  мм рт.ст., по результатам трех измерений. Из исследования исключали беременных и кормящих женщин, либо пациенток, не пользующихся эффективными методами контрацепции. К критериям исключения также относились уровень САД  $\geq 180$  мм рт.ст. и/или ДАД  $\geq 110$  мм рт.ст.; уровень креатинина плазмы  $> 2$  мг/дл; аллергические или другие тяжелые побочные эффекты (ПЭ) при применении АК; острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда либо другая выраженная сердечно-сосудистая патология в течение предшествующих 6 мес.

В целом, в исследование были включены 113 пациентов с мягкой и умеренной АГ. Из них 104 полностью выполнили протокол исследования и были включены в анализ эффективности терапии. В анализ безопасности лечения вошли все участники, которые получили как минимум одну дозу лерканидипина ( $n=113$ ; 100 %).

Средний возраст 104 пациентов (51 мужчина, 53 женщины), полностью выполнивших протокол, составлял  $62,3 \pm 10,8$  лет, при средних значениях массы тела и индекса массы тела (ИМТ) =  $78,9 \pm 10,2$  кг/м<sup>2</sup> и  $29,9 \pm 4,3$  кг/м<sup>2</sup>, соответственно. Доля курящих пациентов составила 29,8 % ( $n=31$ ); 10 (9,6 %) участников страдали сахарным диабетом (СД). Исходные уровни АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) (на начальном визите) составляли  $156,3 \pm 10,1/94,7 \pm 5,1$  мм рт.ст. и  $74,7 \pm 7,7$  уд/мин, соответственно. До начала исследования 70 % больных получали ранее назначенные АГП: диуретики (Д) ( $n=30$ ),  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ) ( $n=5$ ), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или антагонисты ангиотензиновых рецепторов ( $n=28$ ),  $\alpha$ -адреноблокаторы ( $\alpha$ -АБ) ( $n=3$ ) либо другие АК ( $n=7$ ).

Уровень АД и наличие ПЭ оценивались при визитах на 30-ые, 90-ые и 180-ые сут., с дополнительным визитом на 60-ые сут. при неадекватном контроле АД на первом визите. Ранее назначенные АГП отменялись за 15 сут. до начала приема лерканидипина в дозе 10 мг/сут. (однократно, утром). Пациентам с недостаточным ответом на лечение при последующих визитах могли быть назначены дополнительные АГП антиадренергического действия:  $\alpha$ -АБ,  $\beta$ -АБ или препараты центрального действия. Д не назначали во избежание затруднения объективной оценки периферических отеков. На всех визитах измерялось АД, а также оценивались показатели гемограммы, биохимического анализа крови и анализа мочи.

Сравнение непрерывных переменных выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента для парных выборок. Для сравнения переменных, выраженных в виде процентов, использовался критерий МакНемара. Сравнение показателей контроля АД и ответа на лечение в группах моно- и комбинированной терапии проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

## Результаты

Терапия лерканидипином ассоциировалась с постепенным снижением АД со  $157,4 \pm 11,7/94,7 \pm 5,8$  мм рт.ст. исходно до  $131,1 \pm 6,8/80,5 \pm 5,5$  мм рт.ст. по окончании исследования ( $p < 0,01$ ). Показатели АД, регист-

Таблица 1

## Динамика артериального давления

|                     | САД, мм рт.ст. | ДАД, мм рт.ст. | ЧСС, уд/мин | МТ, кг     |
|---------------------|----------------|----------------|-------------|------------|
| Визит 0 (начальный) | 157,4±11,7     | 94,7±5,8       | 75,5±6,3    | 79,1±10,7  |
| Визит 1             | 141,8±12,2     | 85,6±7,0       | 74,3±6,4    | 78,3±10,1  |
| Визит 2             | 139,1±10,0     | 85,0±5,1       | 71,2±8,3    | Нет данных |
| Визит 3             | 133,6±7,2      | 80,9±5,7       | 71,2±6,5    | 78,2±9,7   |
| Визит 4             | 131,1±6,8      | 80,5±5,5       | 71,5±6,6*   | 77,2±9,3*  |

Примечание: все показатели АД достоверно ниже по сравнению с визитом 0 (для t-критерия Стьюдента  $p<0,001$ ); \*  $p<0,001$  по сравнению с визитом 0.

Таблица 2

## Динамика показателей гемограммы

| Гемограмма | Гематокрит, % | Лейкоциты, $10^3 / \text{мм}^3$ | Нейтрофилы, % | Эозинофилы, % | Тромбоциты, $10^3 / \text{мм}^3$ |
|------------|---------------|---------------------------------|---------------|---------------|----------------------------------|
| Визит 0    | 41,8±5,9      | 6,9±1,4                         | 56,2±8,7      | 2,8±1,8       | 219,2±55,4                       |
| Визит 1    | 42,1±5,3      | 6,9±1,4                         | 56,4±9,1      | 2,7±1,4       | 229,0±60,1                       |
| Визит 3    | 42,5±3,9      | 7,0±1,8                         | 57,1±9,2      | 2,8±1,5       | 223,7±47,5                       |
| Визит 4    | 42,4±4,2      | 6,6±1,4                         | 55,9±8,3      | 2,6±1,1       | 225,9±58,9                       |

Примечание: статистически достоверных различий не выявлено.

Таблица 3

## Динамика биохимических показателей

|         | Креатинин, мг/дл | Мочевина, мг/дл | Ураты, мг/дл | ХС, мг/дл    | ТГ, мг/дл   |
|---------|------------------|-----------------|--------------|--------------|-------------|
| Визит 0 | 1,0±0,2          | 42,3±10,4       | 5,6±1,6      | 225,3±41,0   | 148,0±73,7  |
| Визит 1 | 1,0±0,2          | 40,8±9,7        | 5,3±1,4*     | 218,0±302*   | 145,0±56,9  |
| Визит 3 | 1,0±0,2          | 41,0±7,7        | 5,3±1,3*     | 213,9±127,8* | 150,1±51,9  |
| Визит 4 | 1,0±0,2          | 41,7±8,1        | 5,1±1,4*     | 216,7±125,3* | 160,1±55,5* |

|         | Глюкоза, мг/дл | Натрий, ммоль/л | Калий, ммоль/л | Кальций, мг/дл | Фосфор, мг/дл |
|---------|----------------|-----------------|----------------|----------------|---------------|
| Визит 0 | 108,6±22,5     | 141,1±4,2       | 4,4±0,7        | 9,2±1,0        | 3,3±0,6       |
| Визит 1 | 104,3±15,8     | 139,9±3,0       | 4,2±0,5        | 9,1±0,9        | 3,2±0,5       |
| Визит 3 | 103,3±14,9*    | 140,0±3,5       | 4,1±0,4        | 9,5±0,6        | 3,2±0,5       |
| Визит 4 | 103,4±13,3     | 140,1±3,6       | 4,1±0,5        | 9,3±0,7        | 3,1±0,5       |

Примечание: \*  $p<0,01$  по сравнению с визитом 0 (t-критерий Стьюдента).

Таблица 4

## Побочные эффекты

|                           | n | %   |
|---------------------------|---|-----|
| Отеки                     | 1 | 0,9 |
| Боль в области эпигастрия | 1 | 0,9 |
| Кожные высыпания          | 1 | 0,9 |
| Головная боль             | 1 | 0,9 |
| Тошнота и гиперемия лица  | 1 | 0,9 |
| Итого                     | 5 | 4,4 |

рируемые на каждом визите, обобщены в таблице 1. На фоне терапии лерканидипином также снизилась ЧСС с  $75,5\pm6,3$  уд/мин исходно до  $71,5\pm6,6$  уд/мин по окончании исследования ( $p<0,001$ ). Среднее снижение АД составило  $26,7/15,6$  мм рт.ст. на последнем визите (рисунок 1). Также было отмечено достоверное снижение МТ ( $p<0,001$ ). Уровни ЧСС и МТ на каждом визите представлены в таблице 1.

По окончании исследования у 84,3 % больных уровень АД был  $< 140/90$  мм рт.ст., и у 97,8 % пациентов АД не превышало  $140/90$  мм рт.ст. (рисунок 2).

При этом у 74 % пациентов контроля АД удалось добиться на фоне монотерапии лерканидипином, а остальным 26 % потребовалось дополнительное назначение другого АГП (рисунок 3).

На протяжении всего исследования не наблюдалось значительных изменений со стороны показателей гемограммы (таблица 2). В таблице 3 представлена также динамика изучаемых биохимических показателей. Уровень общего холестерина (ОХС) плазмы достоверно снизился ( $p<0,01$  по сравнению с начальным визитом), как и концентрация уратов ( $p<0,01$ ).

На последнем визите наблюдалось парадоксальное повышение уровня триглицеридов (ТГ).

Лишь у 5 пациентов (4,4 %) были зарегистрированы ПЭ (таблица 4), послужившие причиной прекращения участия в исследовании у 3 больных. Другие 3 участника прекратили лечение по другим причинам. Всего было отмечено 6 случаев досрочного прекращения участия в исследовании (5,3 %).

## Обсуждение

Клинические испытания, как правило, отличаются жестким отбором пациентов и обычно проводятся на базе крупных клинических центров. Строгий отбор больных необходим для формирования однородной группы участников исследования. Однако он приводит к систематической ошибке отбора, когда участники клинического испытания существенно отличаются от реальной популяции пациентов, у которых АГ диагностируется и лечится в условиях повседневной клинической практики. Ведение пациентов с АГ в условиях клинических центров (например, на базе консультативных отделений стационаров) существенно отличается от такового в условиях реальной клинической практики. Последнее было подтверждено результатами исследований CLUE [11] и Controlpress [12,13]. Дизайн обсервационных исследований не является совершенным с методологической точки зрения и также не исключает возможности систематической ошибки отбора. Тем не менее, обсервационные исследования способны предоставить информацию, отражающую реалии повседневной клинической практики, что не менее важно, чем результаты клинических испытаний.

В исследовании LAPSE ответ на терапию лерканидипином (10 мг/сут. однократно утром) был хорошим: уровни САД и ДАД не превышали 140/90 мм рт.ст. у большинства пациентов, и лишь 25 % больных потребовалось дополнительное назначение другого АГП. Этот результат не вызывает удивления, поскольку эффективность лерканидипина была доказана в ранее

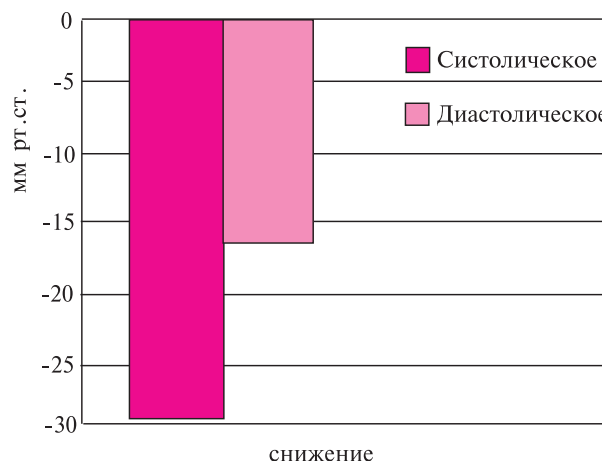


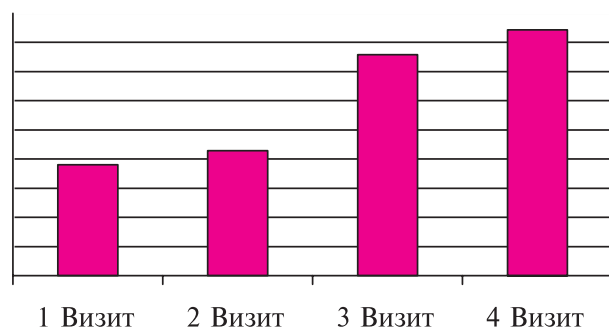
Рис. 1 Артериальное давление достоверно снизилось, при сравнении уровней АД исходно и по окончании исследования ( $p < 0,01$ , t-критерий Стьюдента). Относительное снижение по сравнению с исходным уровнем составило 17,1 % для САД и 16,4 % для ДАД.

проведенных исследованиях с использованием амбулаторного суточного мониторинга АД — современного эталонного метода измерения давления [5,9]. Полученные данные в целом согласуются с недавно опубликованными результатами исследования ELYPSE [10], сходном по принципам отбора участников и месту проведения. Настоящее исследование носило более длительный характер, чем исследование ELYPSE, что подтверждает безопасность и эффективность лерканидипина при средней продолжительности приема. Антигипертензивная эффективность лерканидипина оказалась выше, чем ожидаемый ответ (50-60 %) на монотерапию большинством АГП [14].

Снижение уровней ОХС плазмы и уратов можно объяснить тремя причинами. Первая возможная причина — это метаболическая нейтральность изучаемого АК, без отрицательного влияния на ИР, в отличие от традиционно применяемых Д и  $\beta$ -АБ [2,15]. Второй причиной может быть изменение характера терапии

Пациенты с АД < 140/90 мм рт.ст.

| Визит   | Процент | Число (n) |
|---------|---------|-----------|
| 1 Визит | 38,0%   | 38        |
| 2 Визит | 42,9%   | 18        |
| 3 Визит | 75,8%   | 69        |
| 4 Визит | 84,3%   | 75        |



Пациенты с АД 140/90 мм рт.ст.

| Визит   | Процент | Число (n) |
|---------|---------|-----------|
| 1 Визит | 57,0%   | 57        |
| 2 Визит | 85,7%   | 36        |
| 3 Визит | 92,3%   | 84        |
| 4 Визит | 97,8%   | 87        |



Рис. 2 Допустимый и оптимальный контроль АД у участников исследования.

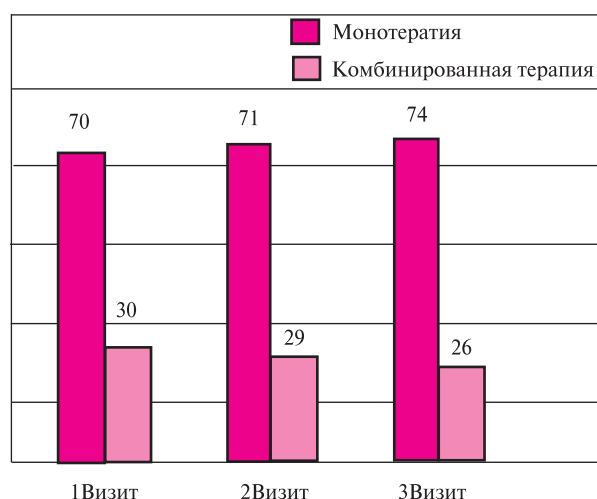


Рис. 3 Доля пациентов, нуждающихся в комбинированной антигипертензивной терапии, на каждом визите. У 74 % больных был достигнут контроль АД при монотерапии лерканидипином.

у значительного числа пациентов, которым ранее, до начала лечения лерканидипином, назначали другие АГП. В частности, каждый третий больной ранее получал Д или β-АБ. Таким образом, благодаря непосредственному положительному эффекту лерканидипина и/или изменению предшествующей терапии, у большинства пациентов удалось добиться существенного улучшения метаболических параметров. Третья возможная причина заключается в большем внимании к участникам исследования, включая их обучение основам здорового образа жизни, в частности, здорового питания. За время исследования было отмечено небольшое, но статистически значимое снижение средней МТ. На последнем визите также было отмечено некоторое повышение уровня ТГ, чему в данный момент нет объяснения.

Не менее важным аспектом лечения являются ПЭ и их влияние на приверженность больного тера-

пии, поскольку потребность в приеме АГП может быть пожизненной. В настоящем исследовании лерканидипин продемонстрировал хорошую переносимость и высокую приверженность пациентов терапии. Частота ПЭ была крайне низкой, в частности, ниже, чем в исследовании ELYPSE [10]. Незначительное число пациентов досрочно прекратило участие в исследовании вследствие ПЭ. Эти данные подтверждают отличный профиль безопасности для АК последних поколений, в отличие от первых дАК, которые обладали плохой переносимостью и большим количеством ПЭ, несмотря на несомненную антигипертензивную эффективность. Следует отметить небольшое, но статистически значимое снижение ЧСС на фоне терапии лерканидипином, в то время как при использовании дАК первого поколения одним из типичных осложнений была тахикардия [16].

Наконец, следует упомянуть, что средний возраст пациентов в исследовании > 60 лет. Это подтверждает эффективность лечения лерканидипином у пожилых больных, продемонстрированную в ранее опубликованных исследованиях [17]. Относительно высокая распространенность ожирения (> 30 %) среди участников исследования косвенно указывает на эффективность лерканидипина при избыточной МТ и ожирении — факторах риска, распространенность которых продолжает нарастать, и которые нередко затрудняют успешное лечение АГ [18,19].

Таким образом, монотерапия лерканидипином была эффективной у большого числа участников данного исследования. При монотерапии лерканидипином либо при его сочетании с другими АГП удалось добиться оптимального контроля АД у большинства больных. Высокая антигипертензивная эффективность лерканидипина сопровождалась благоприятными изменениями метаболических параметров, а также отличной переносимостью терапии.

## Литература

1. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Calcium-channel blockade and cardiovascular prognosis: Recent evidence from clinical outcome trials. *Am J Hypertens* 2002; 15: 85S-93.
2. Messerli FM. Calcium antagonists in hypertension: From hemodynamics to outcomes. *Am J Hypertens* 2002; 94S-7.
3. Van Zwieten PA, Mancia G. Third generation calcium antagonists: further developments. *Blood Press* 1996; 5: 375-7.
4. Angelico P, Guarneri L, Leonardi A, Testa R. Vascular-selective effect of lercanidipine and other 1,4-dihydropyridines in isolated rabbit tissues. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51: 709-14.
5. Omboni S, Zanchetti A, on behalf of the Multicenter Study Investigators. Antihypertensive efficacy of lercanidipine 2,5, 5 and 10 mg in mild to moderate essential hypertensives assessed by clinic and ambulatory blood pressure. *J Hypertens* 1998; 16: 1831-8.
6. Circo A. Active dose findings for lercanidipine in a double-blind placebo-controlled design in patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 2): S22-6.
7. Policicchio D, Magliocca R, Malliani A. Efficacy and tolerability of lercanidipine in patients with mild to moderate essential hypertension: a comparative study with slow-release nifedipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 2): S31-5.
8. DeGiorgio IA, Orlandini F, Malasorna P, Zappa A. Double-blind, crossover study of lercanidipine versus amlodipine in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension. *Current Therapeutic Res* 1999; 60: 511-20.
9. Ambrosioni E, Circo A. Activity of lercanidipine administered in single and repeated dose once daily as monotherapy during 24 hours in patients with mild-to-moderate essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 2): S16-20.
10. Barrios V, Navarro A, Esteras A, Luque M, Romero J, Tamargo J, Prieto L, et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE study. *Blood Press* 2002; 11: 95-100.
11. Campo C, Castellanos C, Gil B, et al. Por el grupo CLUE. Control de la hipertensión arterial en las Unidades de Hipertensión. El estudio CLUE. *Hipertensión* 2001; 18 (abstracts): 108.
12. Coca A. Control de la hipertensión arterial en España. Resultado del estudio Controlpres 95. *Hipertensión* 1995; 12: 182-8.

13. Coca Payeras A. Evoluciyn del Control de la Hipertensiyn arterial en Espaca. Resultados del Estudio Controlpres 98. Hipertensiyn 1998; 15(8): 298-307.
14. Kaplan NM. Hipertensiyn Cлнica. 2a Ed. Barcelona: Springer Verlag Ibйrica, 1997. p. 280.
15. Corry DB, Tuck MI. Insulin and glucoregulatory hormones: Implications for antihypertensive therapy. In Epstein M led: Calcium antagonists in clinical medicine, 2nd ed. Philadelphia: Hanley and Belfus 1998. pp. 217-41.
16. Messerli FH, Aepfelbacher FC. Cardiac effects of calcium antagonists in hypertension. In Messerli FH (ed): Cardiovascular Drug Therap, 2 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996. p. 908-15.
17. Ninci MA, Magliocca R, Malliani A. Efficacy and tolerability of lercanidipine in elderly patients with mild to moderate essential in a placebo-controlled, double blind study. J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29 (Supl. 2): S31-5.
18. Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature 991; 414: 782-7.
19. Mark AL, Correia M, Morgan DA, et al. Obesity-induced hypertension. New concepts from the emerging biology of obesity. Hypertension 1999; 33: 537-41.

Поступила 03/06-2010