

Evaluación del lercanidipino en Atención Primaria: seguridad y eficacia. Resultados del estudio LAPSE

N. R. ROBLES, J. A. CANELADA, M. IGLESIAS, E. ANGULO, A. LÓPEZ ACEDO, E. DÍAZ OLEA, F. CIDONCHA, M. GUERRAS, J. FUENTES, J. GARRIDO, J. LAPIE, J. PEÑA, A. AGUILAR, P. HIDALGO

Unidad de Hipertensión Arterial. Hospital Infanta Cristina. Badajoz

EVALUATION OF LERCANIDIPINE IN GENERAL PRACTICE SETTING

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la seguridad y eficacia de un calcioantagonista con escasos efectos secundarios en los estudios hospitalarios en el ambiente habitual de trabajo de Atención Primaria.

Material y métodos: Se incluyeron 110 pacientes, de los cuales 104 terminaron el estudio. La edad media eran $62,3 \pm 10,8$ años, siendo 51 hombres y 53 mujeres. Un 38% de los pacientes eran obesos ($IMC > 30$ kg/m²) y 10 pacientes eran diabéticos. Los enfermos fueron tratados con lercanidipino a la dosis de 10 mg una vez al día por la mañana. Los enfermos fueron examinados física y analíticamente al principio del estudio y a los 45, 90 y 180 días. En el caso de que la PA no estuviera controlada se añadía un segundo agente no calcioantagonista (se recomendó un agente antiadrenérgico y se reevaluaba al paciente 30 días después, siendo excluido si no había mejorado su PA).

Resultados: La PAS se redujo desde $157,4 \pm 11,7$ hasta $131,1 \pm 6,8$ mmHg ($p < 0,001$). La PAD mostró una reducción similar (de $94,7 \pm 5,8$ a $80,0 \pm 5,5$ mmHg, $p < 0,001$). El descenso medio final fue de 26,7 mmHg en la PAS y 15,6 mmHg en la PAD. Un 84,3% de los enfermos presentaban ambos componentes de la PA controlados en la última visita. Treinta pacientes precisaron añadir un segundo fármaco en la primera visita, pero sólo 26 de ellos seguían necesitando al acabar el estudio. Un 4,4% de los pacientes presentaron efectos secundarios $n = 6$ y solamente 3 de ellos abandonaron el tratamiento por esta causa. Durante el seguimiento se demostró una reducción del colesterol total ($225,3 \pm 41,0$ frente a $216,7 \pm 25,3$ mg/dl, $p = 0,03$) y urato séricos ($5,6 \pm 1,6$ frente a $5,1 \pm 1,4$ mg/dl, $p = 0,03$).

Conclusiones: El lercanidipino parece un calcioantagonista de gran eficacia y escasos efectos secundarios cuando se prueba en condiciones reales de utilización en Atención Primaria. Su neutralidad desde el punto de vista metabólico es un aspecto importante de sus beneficios.

PALABRAS CLAVE: Hipertensión arterial. Farmacoterapia. Bloqueantes de los canales del calcio.

ABSTRACT

Objective: To determine the efficacy and tolerability of a long-acting dihydropyridine in the clinical settings of general practice.

Material and methods: 110 essential hypertensives were included (age 62.3 ± 10.8 years, 51 men and 53 women, 38% obese - $IMC > 30$ kg/m², ten diabetics). 104 patients ended the followup. Patients were treated with lercanidipine 10 mg once daily in the morning. Follow-up lasted 6 months. When blood pressure was not controlled ($BP < 140/90$ mmHg) in any visit, a second drug was added, excluding calcium channel blockers. Antiadrenergic drugs were recommended. If patients were not controlled in two consecutive visits they were excluded from follow-up.

Results: Significant reductions in both systolic (baseline 157.4 ± 11.7 vs 131.1 ± 6.8 mmHg, $p < 0,001$) and diastolic BP (baseline 94.7 ± 5.8 vs 80.0 ± 5.5 mmHg, $p < 0,001$) were attained at six months. Mean SBP decrease was 26.7 mmHg and mean DBP reduction was 15.6 mmHg. At the study end, 84.3% of the patients achieved a $BP < 140/90$ mmHg. Thirty patients needed a second drug to become controlled (26 at the study end). The overall incidence of adverse effects was 4.4% ($n=6$) and just three patients withdrew the treatment due to untoward effects. Plasmatic cholesterol lowered from 225.3 ± 41.0 to 216.7 ± 25.3 mg/dl ($p = 0,03$) and urate decreased from 5.6 ± 1.6 to 5.1 ± 1.4 mg/dl, $p = 0,03$.

Conclusions: Lercanidipine is a calcium channel blockers of high efficacy and low incidence of adverse effects in the clinical settings of general practice. It seems to have a positive metabolic effects on plasmatic levels of cholesterol and urate.

KEY WORDS: Arterial hypertension. Antihypertensive drugs. Calcium channel blockers.

Roberto Robles N, Canelada JA, Iglesias M, Angulo E, López Acedo A, Díaz Olea E, Cidoncha F, Guerras M, Fuentes J, Garrido J, Lapie J, Peña J, Aguilar A, Hidalgo P. Evaluación del lercanidipino en Atención Primaria: seguridad y eficacia. Resultados del estudio LAPSE. An Med Interna (Madrid) 2003; 20: 282-286.

Trabajo aceptado: 22 de enero de 2003

Correspondencia: Nicolás Roberto Robles. Unidad de Hipertensión Arterial. Hospital Infanta Cristina. Ctra. de Portugal, s/n. 06080 Badajoz. e-mail: nroble@meditex.es.

INTRODUCCIÓN

Los bloqueantes de los canales del calcio (BCCa) son fármacos utilizados desde hace tiempo en el tratamiento de la hipertensión arterial. En este campo han demostrado tanto su eficacia como hipotensores como su capacidad para reducir la mortalidad y la morbilidad de origen vascular en enfermos hipertensos (1). Este efecto se ve favorecido por sus excelentes cualidades en sus efectos metabólicos asociados, puesto que no alteran la resistencia a la insulina como otros grupos de hipotensores (2). Como contrabalance de sus cualidades, las primeras generaciones de BCCa dihidropiridínicos presentaban importantes efectos secundarios, como enrojecimiento facial, taquicardia o edemas maleolares (2). Aunque estas acciones raramente eran peligrosas para el paciente si resultaban muy molestas y provocaban frecuentes interrupciones en el tratamiento hipotensor.

El lercanidipino, un BCCa recientemente introducido, presenta, gracias a su liposolubilidad, larga duración de efecto y elevada selectividad vascular, un excelente perfil terapéutico con gran efectividad como antihipertensivo y una mínima incidencia de efectos secundarios en los estudios realizados previamente (3-10). Sin embargo, la mayor parte de estos estudios han sido realizados en condiciones experimentales donde la mayor parte de los pacientes tratados en las condiciones habituales de ejercicio en atención primaria serían excluidos *a priori*.

El objetivo del estudio que se describe a continuación ha sido comprobar la eficacia y seguridad del lercanidipino en condiciones reales de uso en el primer nivel de asistencia sanitaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio los pacientes mayores de 18 años de cualquier sexo que presentaran hipertensión arterial (PAS \geq 140 mmHg y/o PAD \geq 90 mmHg confirmada en 3 medidas. Se excluyeron mujeres embarazadas o lactantes o aquellas que no realizaran tratamiento anticonceptivo eficaz. Fueron excluidos los enfermos con PAS \geq 180 mmHg o PAD \geq 110 mmHg, aquellos que presentaban creatinina plasmática superior a 2 mg/dl, los que tenían antecedentes de alergia o efectos secundarios graves con calcioantagonistas, así como los que habían padecido un ACVA, IAM u otra complicación cardiovascular grave en los últimos seis meses.

Finalmente se reclutaron un total de 113 pacientes con hipertensión arterial leve-moderada. De los 113 pacientes reclutados, fueron excluidos 9 de la evaluación final por incumplir alguno de los criterios de inclusión. En la muestra incluida se ha realizado un análisis por intención de tratar para datos basales y de efectividad. En el análisis de tolerabilidad para valorar las reacciones adversas se han considerado valiosos todos aquellos pacientes que hayan tomado al menos una vez el fármaco, por lo que dicho análisis se ha realizado sobre los 113 pacientes reclutados (100,0%).

La edad media de los 104 pacientes incluidos fue $62,3 \pm 10,8$ años, siendo 51 varones y 53 mujeres. El peso medio fueron $78,9 \pm 10,2$ kg y el IMC $29,9 \pm 4,3$ kg/m². En la muestra había 31 fumadores (29,8%) y 10 diabéticos (9,6%). La PA inicial en la primera visita fue $156,3 \pm 10,1/94,7 \pm 5,1$ mmHg, con una frecuencia cardiaca de $74,7 \pm 7,7$ lpm. Setenta pacientes

recibían tratamiento con otros hipotensores antes del comienzo del estudio (diuréticos, 30; betabloqueantes 5; IECA/ARA 28; alfabloqueantes, 3; otros calcioantagonistas, 7).

La PA y la posible presencia de efectos secundarios fueron valorados a los 30, 90 y 180 días de seguimiento, con una visita opcional a los 60 días si existía mal control de la PA en la primera visita. En el caso de que el paciente estuviera tomando algún fármaco hipotensor previamente, éste fue suspendido quince días antes de iniciar el tratamiento con lercanidipino a la dosis de 10 mg en toma única matutina. Los pacientes mal controlados en las visitas de seguimiento podían recibir un segundo fármaco hipotensor, siempre que fuera un agente adrenérgico de cualquier tipo (alfabloqueante, betabloqueante o agente central). Particularmente se excluyó el uso de diuréticos para no interferir en la evaluación de la presencia de edemas. En todas las visitas se realizó toma de PA y obtención de analítica básica (bioquímica, orina elemental y hemograma).

La comparación de las variables continuas se realizó mediante la prueba de la "t" de Student para datos relacionados. Para las variables de frecuencia se utilizó la prueba de McNemar. La comparación entre monoterapia y biterapia del número de los pacientes controlados y respondedores se realizó mediante la prueba de la "U" de Mann-Whitney.

RESULTADOS

El tratamiento con lercanidipino produjo una reducción progresiva de la PA (inicial $157,4 \pm 11,79 \pm 94,75,8$ mmHg; final $131,19 \pm 6,8/80,09 \pm 5,5$ mmHg, $p < 0,01$). Las PA obtenidas en cada visita han sido recogidas en la tabla I. La frecuencia cardiaca también disminuyó a lo largo del tratamiento (inicial $75,39 \pm 6,3$, final $71,59 \pm 6,6$ lpm, $p < 0,001$). El descenso total de la PA fueron $26,7/15,6$ mmHg en la última visita (Fig. 1). También se detectó un descenso significativo en el peso ($p < 0,001$). Todos los valores han sido recogidos en la tabla I.

Al final del seguimiento, el 84,3% de los enfermos habían alcanzado una PA $< 140/90$ mmHg, este porcentaje aumentaba al 97,8% si se consideraba una PA igual o inferior a $140/90$ mmHg (Fig. 2). De ellos, el 74% de los pacientes lo consiguió

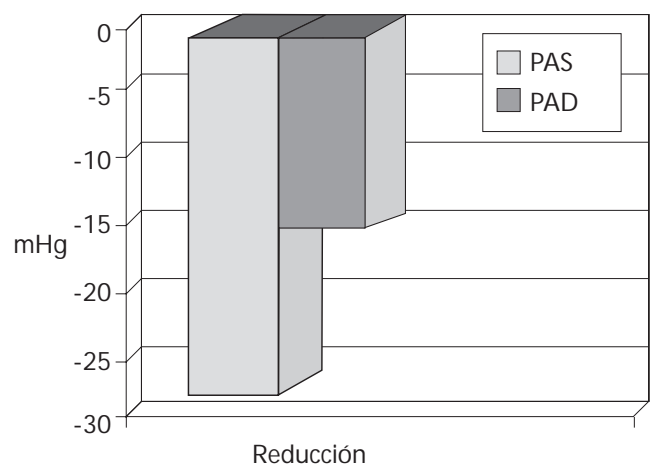


Fig. 1. Se produjo un descenso significativo ($p < 0,01$, t de Student) en la PA final respecto a la basal. En porcentaje de la PA inicial, la reducción fue 17,1% de la PAS y 16,4% de la PAD.

TABLA I
EVOLUCIÓN DE LA PA

	PAS	PAD	FC	Peso
Visita 0 (inclusión)	157,4 ± 11,7	94,7 ± 5,8	75,5 ± 6,3	79,1 ± 10,7
Visita 1	141,8 ± 12,2	85,6 ± 7,0	74,3 ± 6,4	78,3 ± 10,1
Visita 2	139,1 ± 10,0	85,0 ± 5,1	71,2 ± 8,3	@
Visita 3	133,6 ± 7,2	80,9 ± 5,7	71,2 ± 6,5	78,2 ± 9,7
Visita 4	131,1 ± 6,8	80,5 ± 5,5	71,5 ± 6,6*	77,2 ± 9,3*

Todos los valores de PA son significativamente menores respecto a la visita 0 ($p < 0,01$, "t" de Student). $p < 0,001$ respecto a la visita 0.
@ No calculado por ser sólo una parte de la muestra.

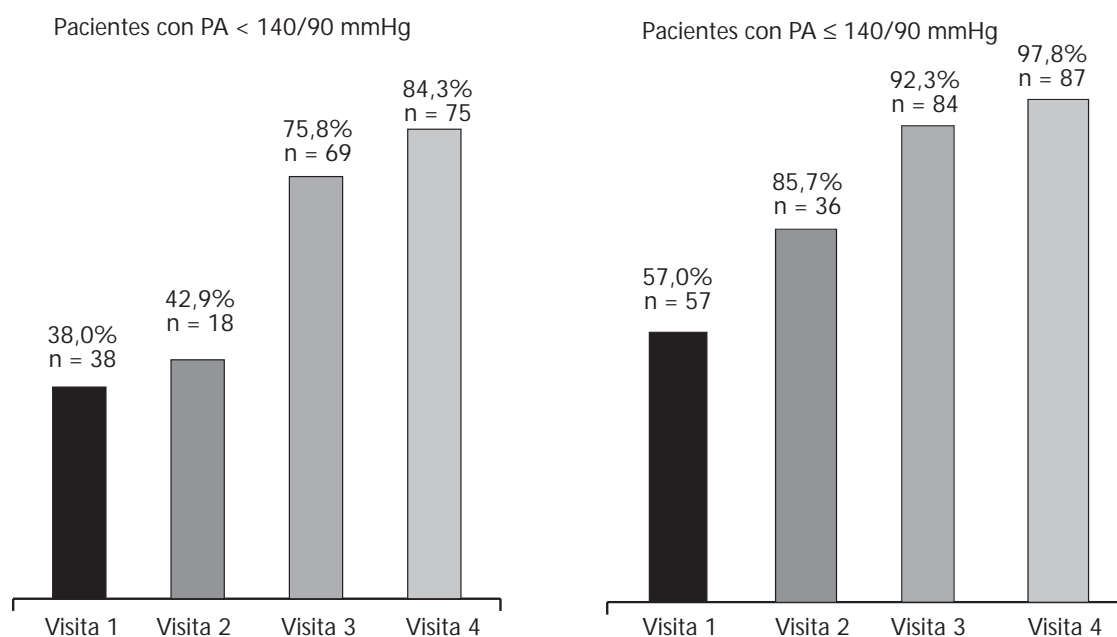


Fig. 2. Se comparan el porcentaje de pacientes que consiguieron un control óptimo y aquellos que alcanzaron un control aceptable (PA < 140/90 mmHg).

con monoterapia y el 26% precisó añadir un segundo fármaco al tratamiento (Fig. 3).

No hubo variaciones destacables en el hemograma de los pacientes a lo largo del seguimiento (Tabla II). En la tabla III se exponen los cambios bioquímicos observados durante el tratamiento, e produjo un descenso significativo del colesterol plasmático desde la primera visita ($p < 0,01$), así como del ácido úrico ($p < 0,01$). Hubo un ascenso paradójico de la trigliceridemia en la última revisión.

Solamente ocurrieron efectos adversos en 5 pacientes (4,4%) (Tabla IV) y en 3 casos estas complicaciones llevaron al abandono del tratamiento. Otros tres pacientes dejaron el tratamiento por otras razones. En total se produjeron 6 interrupciones del seguimiento (5,3%).

DISCUSIÓN

Los ensayos clínicos habituales utilizan población seleccionada de acuerdo a criterios muy estrictos, por ejemplo, y,

con frecuencia, se realizan dentro de ámbitos de consulta hospitalaria. Aunque la selección de pacientes es necesaria para poder obtener un grupo homogéneo de individuos de los cuales extraer información adecuada, la consecuencia es un sesgo respecto a la población real sobre la cual se realiza el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial habitualmente. Si además tenemos en cuenta el entorno hospitalario, aunque sea las consultas externas, en que se realizan estos ensayos, esto da lugar a un sesgo también importante en los resultados obtenidos. De hecho, las diferencias de control entre Unidades de Hipertensión hospitalarias y la práctica diaria en asistencia primaria fueron puestas de manifiesto por el Estudio CLUE (11) y los estudios Controlpress (12,13). Aunque la menor selección que se realiza en los estudios observacionales también implica un sesgo y puede considerarse como incorrecto desde el punto de vista metodológico, no es menos cierto que esta clase de estudio aporta información complementaria, y no menos importante, a la que se obtiene de los ensayos clínicos.

En el estudio LAPSE el lercanidipino en dosis única matutina consiguió una respuesta completa —es decir, una PAS < 140 y

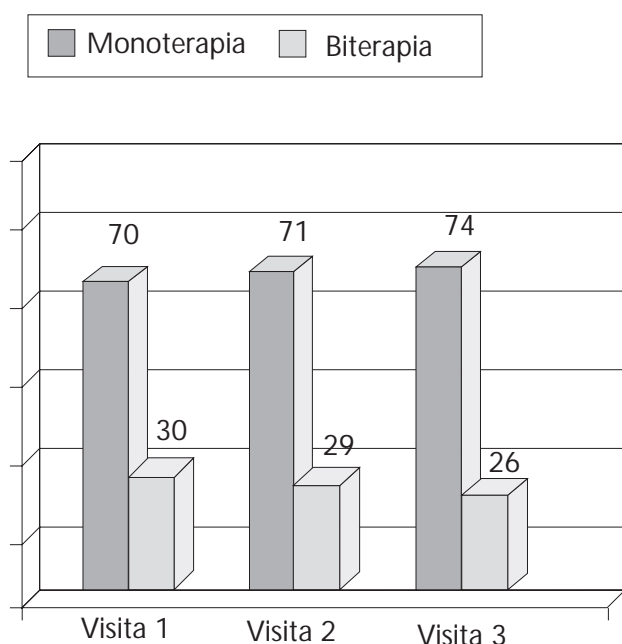


Fig. 3. Porcentaje de pacientes que precisaron utilizar biterapia en cada visita. Un 74% de pacientes se controlaron solo con monoterapia con lercanidipino.

una PAD < 90 mmHg– en un número muy elevado de pacientes, necesitando asociación solamente en una cuarta parte de los enfermos. Este resultado no es sorprendente puesto que la efectividad del lercanidipino había sido ya previamente comprobada en otros estudios previos, incluyendo la realización de monitorización ambulatoria de presión arterial, el patrón en la actualidad de la medición de la PA (5,9). Aunque desde una magnitud más reducida, los datos conocidos coinciden “grosso modo” con los obtenidos por el recientemente publicado estudio ELIPSE (10), que utilizaba un enfoque similar en cuanto a la selección de los enfermos participantes y el lugar de realización. Hay que destacar además que el estudio fue de mayor duración que este último, lo que indica la seguridad y eficacia del fármaco a más largo plazo. Pese a todo, la eficacia del fármaco supera el grado de respuesta que puede ser esperada con cualquier tratamiento hipotensor en monoterapia, estimada en un 50-60% (14).

Una conclusión interesante del estudio es la reducción de los niveles plasmáticos de colesterol y urato. Este efecto puede atribuirse a tres causas posibles. La primera es el efecto metabólico del uso de un calcioantagonista, cuyas propiedades sobre la resistencia a la insulina son superiores, desde el punto de vista terapéutico, a los tratamientos clásicos como diuréticos y betabloqueantes (2,15). Esto se imbricaría con una segunda posibilidad hipotética, como es el cambio de tratamiento que ocurrió en un grupo significativo de enfermos, los cuales ya eran tratados con antihipertensivos previamente a iniciar tratamiento con lercanidipino. Un tercio de los pacientes recibían

TABLA II

HEMOGRAMA

Hemograma	Hematocrito	Leucocitos	Neutrófilos	Eosinófilos	Plaquetas
Visita 0	41,8 ± 5,9	6,9 ± 1,4	56,2 ± 8,7	2,8 ± 1,8	219,2 ± 55,4
Visita 1	42,1 ± 5,3	6,9 ± 1,4	56,4 ± 9,1	2,7 ± 1,4	229,0 ± 60,1
Visita 3	42,5 ± 3,9	7,0 ± 1,8	57,1 ± 9,2	2,8 ± 1,5	223,7 ± 47,5
Visita 4	42,4 ± 4,2	6,6 ± 1,4	55,9 ± 8,3	2,6 ± 1,1	225,9 ± 58,9

Hematocrito, neutrófilos y eosinófilos expresados como %. Leucocitos x 10³ x mm³. Plaquetas x 10³ x mm³. Las diferencias no son significativas.

TABLA III

CAMBIOS EN LA BIOQUÍMICA SANGUÍNEA

	Creatinina	Urea	Urlto	Colesterol	Triglicéridos
Visita 0	1,0 ± 0,2	4 2,3 ± 10,4	5,6 ± 1,6	225,3 ± 41,0	148,0 ± 73,7
Visita 1	1,0 ± 0,2	40,8 ± 9,7	5,3 ± 1,4*	218,0 ± 302*	145-0i569
Visita 3	1,0 ± 0,2	4 1,0 ± 7,7	5,3 ± 1,3*	213,9 ± 127,8*	150,1 ± 51,9
Visita 4	1,0 ± 0,2	41,7 ± 8,1	5,1 ± 1,4*	2 16,7 ± 125,3*	160,1 ± 55,5*

	Glucosa	Na	K	Ca	p
Visita 0	108,6 ± 22,5	141,1 ± 4,2	4,4 ± 0,7	9,2 ± 1,0	3,3 ± 0,6
Visita 1	104,3 ± 15,8	139,9 ± 3,0	4,2 ± 0,5	9,1 ± 0,9	3,2 ± 0,5
Visita 3	103,3 ± 14,9*	140,0 ± 3,5	4,1 ± 0,4	9,5 ± 0,6	3,2 ± 0,5
Visita 4	103,4 ± 13,3	140,1 ± 3,6	4,1 ± 0,5	9,3 ± 0,7	3,1 ± 0,5

Todos los valores expresados como mg/dl menos Na y K que están en mmol/l.

*p < 0,01 respecto a basal ("t" de Student).

TABLA IV
EFECTOS SECUNDARIOS

	N	%
Edemas	1	0,9
Epigatralgia	1	0,9
Rubor	1	0,9
Cefaleas	1	0,9
Náuseas y rubor facial	1	0,9
Total	5	4,4

tratamiento con diuréticos o betabloqueantes. En cualquier caso, sea efecto directo del fármaco, sea debido a la suspensión del tratamiento previo, esto no invalida la conclusión de que el lercanidipino consiguió una mejoría significativa en estos parámetros metabólicos. Una tercera posibilidad es atribuir esta mejoría analítica a una mayor atención a estos pacientes y, consecuentemente, una más intensa labor de educación sanitaria que hubiera tenido consecuencias positivas sobre la dieta; de hecho, el peso medio de la muestra mostró un leve, pero significativo, descenso a lo largo del seguimiento. En la última visita se apreció también un aumento de la trigliceridemia para el cual no hay explicación en este momento.

Un aspecto no menos interesante del tratamiento hipotensor son los efectos secundarios, con su influencia sobre un tema tan importante como la adherencia del paciente a un tratamiento que, muy probablemente, durará toda su vida. Los resultados, una vez más, son muy favorables al tratamiento

con lercanidipino. El número de efectos secundarios fue muy escaso, inferior al estudio ELYPSE por ejemplo (10), y también fueron escasos los pacientes que interrumpieron el tratamiento por esta causa. Este dato confirma la excelente tolerancia de los bloqueantes de los canales del calcio de reciente diseño a diferencia de las dihidropiridinas primitivas, cuya tolerancia era mala por la gran cantidad de efectos adversos que producían, a pesar de su indiscutible efectividad como hipotensores. Se puede destacar la significativa, aunque pequeña, reducción de la frecuencia cardiaca cuando una de las complicaciones clásicas de los calcioantagonistas dihidropiridínicos de primera generación era la taquicardia (16).

Hay que destacar por último la elevada edad media de la muestra, mayor de sesenta años, lo cual indica la efectividad del tratamiento con este bloqueante de los canales del calcio en el grupo de edad más avanzada, como ya se ha visto en estudios previamente publicados (17). Otro aspecto interesante es el elevado índice de masa corporal de la muestra obtenida (cerca al 30%) lo cual sugiere que el fármaco es efectivo en presencia de sobrepeso y obesidad, dos condiciones morbilidad de creciente prevalencia en nuestro medio y que habitualmente dificultan el tratamiento de la HTA (18,19).

Como conclusiones, es posible decir que el lercanidipino fue un tratamiento efectivo en monoterapia en un grupo elevado de pacientes y que, sólo o en combinación con otros fármacos, obtuvo un muy importante porcentaje de respuestas óptimas en el control de la hipertensión arterial de los pacientes incluidos en el estudio. Este efecto sobre la presión arterial se acompañó de cambios favorables en el perfil metabólico de los enfermos. La tolerancia al fármaco puede ser calificada como muy buena.

Bibliografía

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-93S.
2. Messerli FM. Calcium antagonists in hypertension: From hemodynamics to outcomes. *Am J Hypertens* 2002; 94S-97S.
3. Van Zwieten PA, Mancia G. Third generation calcium antagonists: further developments. *Blood Press* 1996; 5: 375-377.
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; 51:709-714.
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: 1831-1838.
6. Circo A. Active dosis findings for lercanidipine in a double-blind placebo-controlled design in patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Supl. 2): S22-S26.
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 (Supl. 2): S31-S35.
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: 511-520.
9. Ambrosioni E, Circo A. Activity of lercanidipine administered in single and repeated dosis once daily as monitores during 24 hours in patients with mild-to-moderate essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Supl. 2): S16-S20.
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 Pres* 2002; 11: 95-100.
11. Campo C, Castellanos C, Gil B, Herrera J, Martell N, Martínez I, 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: 182-188.
13. Coca Payeras A. Evolución del Control de la Hipertensión arterial en España. Resultados del Estudio Controlpres 98. *Hipertensión* 1998; 15 (8): 298-307.
14. Kaplan NM. *Hipertensión Clínica*. 2a Ed. Barcelona: Springer Verlag Ibérica, 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. 217-241.
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. 908-915.
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): 531-S35.
18. Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 1991; 414: 782-787.
19. Mark AL, Correia M, Morgan DA, Shaffer RA, Haynes WG. Obesity-induced hypertension. New concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension* 1999; 33: 537-541.