

Đánh giá hiệu quả hạ huyết áp và khả năng dung nạp của Lercanidipine so với Amlodipine ở bệnh nhân nhồi máu não có tăng huyết áp bằng huyết áp lưu động 24 giờ

Cao Trường Sinh, Nguyễn Thị Thúy Ngân

Đại học Y khoa Vinh

TÓM TẮT

Mục đích: Đánh giá hiệu quả hạ huyết áp và tác dụng phụ của lercanidipine so với amlodipine ở bệnh nhân nhồi máu não có tăng huyết áp bằng theo dõi huyết áp lưu động 24 giờ.

Đối tượng và phương pháp: 104 bệnh nhân có huyết áp 24 giờ \geq 130/90 mmHg được chia ngẫu nhiên làm 2 nhóm, 52 bệnh nhân dùng lercanidipine 20mg/ngày và 52 bệnh nhân dùng amlodipine 10mg/ngày. Sau 4 tuần, bệnh nhân được theo dõi huyết áp lưu động 24 giờ lần 2 để đánh giá hiệu quả của thuốc.

Kết quả: Mức độ giảm huyết áp tâm thu/tâm trương 24 giờ và ban đêm của lercanidipine thấp hơn có ý nghĩa so với amlodipine (17,0/8,2 và 13,7/8,1 mmHg so với 23,4 /12,7 và 23,7 /13,8 mmHg, $p < 0,05$ và $< 0,01$ tương ứng). Tỷ lệ đầy đỉnh của lercanidipine là 0,61 và 0,52; của amlodipine là 0,75 và 0,73 cho huyết áp tâm thu/tâm trương. Chỉ số êm dịu của lercanidipine là 0,79 và 0,57; của amlodipine là 1,22 và 1,0 cho huyết áp tâm thu/tâm trương. Tỷ lệ tác dụng phụ của lercanidipine thấp hơn có ý nghĩa so với amlodipine (5,7% so với 19,2%).

Kết luận: Mức độ giảm huyết áp tâm thu/tâm trương 24 giờ và ban đêm của lercanidipine thấp hơn amlodipine. Lercanidipine làm giảm tỷ lệ vọt huyết áp sáng sớm so với trước điều trị. Tỷ lệ tác dụng phụ của lercanidipine thấp hơn có ý nghĩa so với amlodipine. Nên sử dụng lercanidipine ở bệnh nhân nhồi máu não có tăng huyết áp.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng huyết áp là một yếu tố nguy cơ tim mạch quan trọng, ước tính là nguyên nhân gây tử vong 7,1 triệu người trên thế giới [4] và chiếm 4,5% gánh nặng bệnh tật toàn cầu [16].

Theo Tổ chức Y tế Thế giới, nhồi máu não chiếm khoảng 80% trong tai biến mạch máu não là một trong 10 nguyên nhân gây tử vong hàng đầu, chỉ đứng sau bệnh tim mạch và ung thư [15]. Ở Hoa Kỳ mỗi năm có khoảng 500.000-750.000 bệnh nhân tai biến mạch máu não mới và tái phát [1].

Trên thực tế lâm sàng, một số bệnh nhân nhồi máu não vào viện có tăng huyết áp được dùng thuốc ngay trong giai đoạn cấp không kể mức độ huyết áp như thế nào. Do vậy, để chọn thời điểm dùng thuốc hạ huyết áp hợp lý, đạt hiệu quả, giảm

biến chứng tụt huyết áp do tác dụng của thuốc cần thiết phải theo dõi huyết áp thường xuyên trong giai đoạn cấp để đánh giá biến đổi huyết áp và phân biệt được bệnh nhân có tăng huyết áp từ trước hay là tăng huyết áp phản ứng khi bị nhồi máu não.

Để lựa chọn một số thuốc có tác dụng trên huyết áp ở bệnh nhân nhồi máu não chúng tôi tiến hành “Đánh giá hiệu quả và khả năng dung nạp của lercanidipine so với amlodipine ở bệnh nhân nhồi máu não có tăng huyết áp bằng theo dõi huyết áp lưu động 24 giờ”.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

104 bệnh nhân: 52 người (30 nam, 22 nữ, tuổi trung bình $64,6 \pm 9,7$) được điều trị bằng lercanidipine và 52 người (30 nam, 22 nữ $65,4 \pm 10,8$) được điều trị bằng amlodipine; từ tháng 5/2009-7/2012 tại bệnh viện Đa khoa Nghệ An và bệnh viện Trung ương Huế.

Loại trừ: THA thứ phát, HA $\geq 220/120$ mmHg kèm theo phình tách động mạch chủ, nhồi máu cơ tim, khó thở do suy tim trái cấp, tổn thương đáy mắt cấp, đái ít... do THA kịch phát; chảy máu dưới nhện; hôn mê sâu Glasgow 3 điểm; xuất huyết não; bệnh nhân có tăng huyết áp phản ứng trong giai đoạn cấp. Bệnh nhân có chống chỉ định dùng lercanidipine và amlodipine; Điều trị không đủ thời gian hoặc bỏ điều trị.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, chọn mẫu ngẫu nhiên thuận tiện

Cách thức tiến hành

104 bệnh nhân có huyết áp 24 giờ $\geq 130/80$ mmHg không có chỉ định phải dùng

thuốc hạ huyết áp cấp cứu, không có chống chỉ định dùng thuốc lercanidipine hoặc amlodipine, tình nguyện tham gia nghiên cứu được ngẫu nhiên chia vào một trong 2 nhóm (theo phương pháp chọn khối ngẫu nhiên cỡ khối là 8). Nhóm 1 dùng lercanidipine 20 mg/ngày uống vào buổi sáng liên tục trong 4 tuần. Nhóm 2 dùng amlodipine liều 10 mg/ngày cách dùng tương tự như nhóm 1. Sau 4 tuần đánh giá kết quả bằng theo dõi huyết áp lưu động lần 2.

Tiêu chí đánh giá tác dụng của thuốc: huyết áp lưu động 24 giờ, ban ngày, ban đêm, tỷ lệ vọt huyết áp sáng sớm trước và sau điều trị. Tỷ lệ đáp ứng điều trị và tỷ lệ có huyết áp trở về bình thường. Tỷ lệ đầy đỉnh và chỉ số êm dịu. Tỷ lệ tác dụng phụ như phù cổ chân, bùng mặt, nôn, buồn nôn, tụt huyết áp, đau đầu, chóng mặt.

Tiêu chuẩn các biến số

+ Vọt HA sáng sớm: HATT và HATT_r tăng lên ít nhất 20/15mmHg tính từ HA thấp nhất trong quá trình ngủ đến trung bình 2 giờ đầu tiên sau khi tỉnh giấc [9].

+ Đáp ứng điều trị khi: Trung bình HA 24h giảm so với trước khi dùng thuốc ≥ 15 mmHg đối với HATT hoặc ≥ 10 mmHg đối với HATT_r [5],[12].

+ HA trở về bình thường khi: HA 24 giờ $< 130/80$ hoặc HA ngày $< 135/85$ mmHg [5]

+ Tỷ lệ đầy đỉnh: $T/P = \frac{\Delta \text{Trough}}{\Delta \text{Peak}} \Delta \text{HA}$ lúc

thấp nhất trung bình 2 giờ cuối (6h-8h) / ΔHA lúc cao nhất trung bình 2 giờ kế tiếp trong khoảng 2-8 giờ sau giờ uống thuốc [13].

+ Chỉ số êm dịu (Smoothness Index)

$$SI = \frac{\text{Average} \Delta \text{HA } 24\text{h}}{\text{Average } SD 24\text{h}} \quad [13]$$

Toàn bộ số liệu thu thập được xử lý trên máy tính bằng chương trình SPSS 20

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm đầu vào 2 nhóm nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng trước khi dùng thuốc

Biến số	Lercanidipine (1)	Amlodipine (2)	p
Tổng số bệnh nhân	52 (100%)	52 (100%)	
Tuổi TB (năm)	64,6 ± 9,7	65,4 ± 10,8	> 0,05
Chiều cao TB (cm)	158,5 ± 5,8	158,4 ± 6,1	> 0,05
Cân nặng TB (kg)	50,0 ± 9,4	49,0 ± 9,2	> 0,05
Huyết áp lâm sàng (mmHg)			
HATT	168,9 ± 21,6	167,1 ± 19,9	> 0,05
HATTr	96,2 ± 13,6	97,7 ± 14,5	> 0,05
Huyết áp 24h (ABPM)			
HATT (mmHg)	154,4 ± 15,2	156,4 ± 17,6	> 0,05
HATTr (mmHg)	89,9 ± 10,3	90,2 ± 12,8	> 0,05
TS tim TB 24h (ck/phút)	75,3 ± 12,4	75,1 ± 12,2	> 0,05
Glucose máu lúc đói (mmol/l)	6,59 ± 2,62	6,05 ± 2,04	> 0,05
Tỷ lệ bệnh nhân ĐTĐ	2(3,8%)	6(11,5%)	> 0,05

Đầu vào nghiên cứu của nhóm dùng lercanidipine và amlodipine tương đương nhau.

Tác dụng của lercanidipine so với amlodipine trên huyết áp

Đánh giá mức độ giảm HA bằng huyết áp lưu động 24 giờ (ABPM)

Bảng 2. Trung bình huyết áp tâm thu, tâm trương trước và sau điều trị

HA(mmHg)	Lercanidipine (1)				Amlodipine (2)			
	TĐT	SĐT	Δ	p	TĐT	SĐT	Δ	p
HATT								
24h	154,4 ±15,2	137,4 ±17,2	17,0 ±10,1	<0,001	156,4 ±17,6	132,9 ±14,0	23,5 ±17,3	<0,001
p(Δ) 1-2	0,0233							
Ban ngày	155,9 ±16,1	137,8 ±17,2	18,1 ±10,6	<0,001	157,3 ±17,8	133,9 ±14,7	23,3 ±18,6	<0,001

(Tiếp bảng 2)

p(Δ)	0,0829							
Ban đêm	150,0 ±16,0	136,3 ±19,5	13,7 ±16,2	<0,001	152,8 ±19,1	129,2 ±13,2	23,7 ±17,4	<0,001
p(Δ)	0,0031							
HATT								
24h	89,9 ±10,3	81,7 ±11,0	8,2 ±8,5	<0,001	90,2 ±12,8	77,4 ±8,8	12,7 ±10,3	<0,001
p(Δ)	0,0168							
Ban ngày	90,3 ±11,0	82,1 ±11,2	8,1 ±8,9	<0,001	90,7 ±12,6	78,0 ±9,2	12,7 ±10,6	<0,001
p(Δ)	0,0184							
Ban đêm	87,9 ±10,3	80,8 ±12,3	7,1 ±11,8	<0,001	88,3 ±14,6	74,4 ±9,5	13,8 ±11,6	<0,001
p(Δ)	0,0043							

TĐT: Trước điều trị; SDT: Sau điều trị; Δ: Hiệu số huyết áp trước và sau điều trị.

Sau 4 tuần điều trị: lercanidipine làm giảm huyết áp tâm thu 24 giờ, ngày đêm lần lượt từ 154,4 ±15,2 mmHg, 155,9 ±16,1 mmHg, 150,0 ±16,0 mmHg xuống còn 137,4 ±17,2 mmHg, 137,8 ±17,2 mmHg, 136,3 ±19,5 mmHg tương ứng. Sự khác biệt trước sau điều trị có ý nghĩa. Giảm huyết áp tâm trương 24 giờ, ngày, đêm lần lượt từ 89,9 ±10,3 mmHg, 90,3 ±11,0 mmHg, 87,9 ±10,3 mmHg. Sự khác biệt trước sau điều trị có ý nghĩa thống kê với p < 0,001 tương ứng.

Amlodipine làm giảm huyết áp tâm thu 24 giờ, ngày, đêm lần lượt từ 156,4 ±17,6 mmHg, 133,9 ±14,7 mmHg, 152,8 ±19,1 xuống còn 132,9 ±14,0 mmHg, 133,9 ±14,7, 129,2 ±13,2 mmHg tương ứng. Huyết áp tâm trương 24 giờ, ngày, đêm giảm từ 90,2 ±12,8 mmHg, 90,7 ±12,6 mmHg, 88,3 ±14,6 mmHg xuống còn 77,4 ±8,8 mmHg, 78,0 ±9,2 mmHg, 74,4 ±9,5 mmHg tương ứng. Sự khác biệt có ý nghĩa với p < 0,001 tương ứng.

Amlodipine làm giảm trung bình huyết áp 24h và trung bình huyết áp ban đêm nhiều hơn lercanidipine (23,4±17,3/12,7±10,3 mmHg và 23,7±17,4/13,8±11,6 mmHg so với 17,0±10,1 mmHg và 8,2 ± 8,5 mmHg, p< 0,05). Mức độ giảm trung bình huyết áp ban ngày ban ngày của 2 nhóm thuốc khác nhau không có ý nghĩa (p >0,05).

Tỷ lệ đáp ứng và huyết áp trở về bình thường

- Đối với lercanidipine: Tỷ lệ đáp ứng điều trị là 34,6% (18/52 bệnh nhân), bình thường hóa là 30,8% (16/52 bệnh nhân).

- Đối với amlodipine là 48,1% (25/52 bệnh nhân), bình thường hóa là 44,2% (23/52 bệnh nhân)

Tỷ lệ đầy đỉnh (T/P) và chỉ số êm dịu (SI)

Tỷ lệ đầy đỉnh của lercanidipine trên bệnh nhân nhồi máu não có tăng huyết áp là 0,61 đối với HATT và 0,52 với HATT_r; của amlodipine là 0,75 đối với HATT và 0,73 đối với HATT_r;

Chỉ số êm dịu của lercanidipine là 0,79 đối với HATT và 0,57 đối với HATT_r; của amlodipine là 1,22 cho HATT và 1,0 cho HATT_r. Chỉ số êm dịu của amlodipine cao hơn lercanidipine ở bệnh nhân nhồi máu não có THA.

Tác dụng phụ của lercanidipine so với amlodipine

Bảng 4. Tác dụng phụ của lercanidipine so với amlodipine

Triệu chứng	Lercanidipine		Amlodipine		p
	n	%	n	%	
Tỷ lệ chung	3	5,7	10	19,2	0,0379
Phù mắt	3	5,7	8	15,4	0,11
Phù cổ chân	2	3,8	4	7,7	0,665
Đau đầu	0	0,0	2	3,8	(-)
Chóng mặt	0	0,0	1	1,9	(-)
Tổng T/d phụ	5	9,6	15	28,8	0,0253
Phù mắt+Phù	2	3,8	5	9,6	0,429
Phù mắt+ Phù +đau đầu	0	0,0	2	3,8	(-)
Tổng ≥ 2 T/d phụ	2	3,8	7	13,6	0,154

Tỷ lệ BN có tác dụng phụ và tỷ lệ tổng tác dụng phụ của nhóm dùng amlodipine cao hơn nhóm dùng lercanidipine có ý nghĩa (p=0,0379 và 0,0253).

BÀN LUẬN

Đánh giá tác dụng hạ HA của lercanidipine so với amlodipine bằng theo dõi huyết áp lưu động 24 giờ

Mức độ giảm HA, tỷ lệ đáp ứng và trở về bình thường

Campo và cs ở Madrid Tây Ban Nha cho thấy, sau 6 tháng dùng Lercanidipine liều 10-20 mg HA đo ABPM giảm có ý nghĩa $9,1 \pm 10,9$ mmHg đối với HATT và $4,8 \pm 6,4$ mmHg đối với HATT_r ngày. Vào cuối nghiên cứu có 58% được kiểm soát HA đối với HA phòng khám và chỉ có 41,2% có HA ban ngày <135/85 mmHg[5].

Hernandez và cs ở Venezuela năm 2001 theo phương pháp mù đôi, so sánh hiệu quả của amlodipine và nifedipine GITS bằng phương pháp đo PK và ABPM trên 58 BN chia 2 nhóm, 30 người dùng amlodipine 5 mg/ngày và 28 người

dùng nifedipine GITS 30 mg/ngày, sau 4 tuần điều trị cho thấy giảm HA ở 2 nhóm tương đương nhau. ABPM cho thấy nhóm nifedipine GITS giảm HA có ý nghĩa ngay ngày đầu tiên trong khi đó nhóm amlodipin giảm không đáng kể. Giảm tối đa (đỉnh) HATT/HATT_r là 26/15 mmHg sau 5-6 giờ dùng amlodipine và giảm ít nhất (đáy) là 22/13 mmHg. Tỷ lệ đáy đỉnh của amlodipine là 84,61% đối với HATT và 86,67% đối với HATT_r[8].

Amlodipine làm giảm trung bình huyết áp 24h và trung bình huyết áp ban đêm nhiều hơn lercanidipine ($23,4 \pm 17,3/12,7 \pm 10,3$ mmHg và $23,7 \pm 17,4/13,8 \pm 11,6$ mmHg so với $17,0 \pm 10,1$ mmHg và $8,2 \pm 8,5$ mmmHg, p< 0,05). Mức độ giảm trung bình huyết áp ban ngày ban ngày của 2 nhóm thuốc khác nhau không có ý nghĩa (p >0,05).

Tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ huyết áp trở về bình thường giữa lercanidipine và amlodipine khác

nhau không có ý nghĩa thống kê với $p=0,163$ và $p=0,156$ tương ứng.

Tỷ lệ đáy đỉnh và chỉ số êm dịu

Campo và cs tại Tây Ban Nha cho thấy sau 6 tháng điều trị Lercanidipine liều 10-20mg/ ngày, tỷ lệ đáy- đỉnh là 0,58 đối với HATT và 0,56 đối với HATT_r; chỉ số êm dịu HATT là 0,82 và TTr là 0,51[5].

Joel M. Neutel và cộng sự năm 2003 cho thấy tỷ lệ đáp ứng điều trị khi theo dõi HA lưu động 24 giờ (ABPM) của amlodipine 5mg là 17,5 đối với HATT và 40,8% đối với HATT[13]. Trong nghiên cứu của chúng tôi: Tỷ lệ đáy đỉnh tâm thu của lercanidipine và amlodipine khác nhau không có ý nghĩa ($p=0,140$). Tuy nhiên tỷ lệ đáy đỉnh tâm trương của lercanidipine thấp hơn có ý nghĩa so với amlodipine ($p=0,0258$). Chỉ số êm dịu của amlodipine cao hơn lercanidipine ở bệnh nhân nhồi máu não có THA.

Tác dụng phụ của lercanidipine so với amlodipine

Gastone Leonetti và cs nghiên cứu đa trung tâm trên 828 người già, tuổi ≥ 60 bị THA được phân chia ngẫu nhiên dùng lercanidipine 10 mg/ ngày ($n=420$), amlodipine 5 mg/ngày ($n=200$) hoặc lacidipine 2 mg/ngày ($n=208$) (tỷ lệ 2:1:1). Kết quả cho thấy, nhóm bệnh nhân dùng amlodipine có tỷ lệ phù 19% và tỷ lệ ngừng nghiên cứu liên quan đến phù là 8,5% so với lercanidipine (9% và 2,1%) và lacidipine (4% và 1,4%). Tương tự, triệu chứng liên quan đến phù như là căng cổ chân và nặng cổ chân xảy ra ở nhóm amlodipine (50% và 45%) cao hơn có ý nghĩa ở nhóm lercanidipine (35% và 33%) và lacidipine (34% và 31%). Hầu hết các trường hợp phù đều xảy ra ở 6 tháng đầu. Hiệu quả giảm HA là tương đương nhau giữa 3 nhóm. Nghiên cứu đã đi đến kết luận là hiệu quả của 2 thuốc ức chế kênh canxi ái mỡ, lercanidipine và lacidipine có hiệu quả hạ HA có thể so sánh như là amlodipine nhưng khả năng dung nạp tốt hơn[11].

Nakarín Sansanayudh và cs tại Thái Lan, nghiên cứu trên 80 bệnh nhân được chia làm 2

nhóm: nhóm 1 có 40 bệnh nhân dùng amlodipine 5 mg/ngày và nhóm 2 cũng 40 bệnh nhân dùng lercanidipine 10 mg/ngày. Mục đích nghiên cứu là so sánh sự thay đổi lượng nước cơ thể được đo bằng phương pháp phân tích trở kháng điện cơ thể giữa lercanidipine và amlodipine ở bệnh nhân THA ngoại trú nhằm so sánh tỷ lệ phù giữa 2 thuốc. Kết quả cho thấy: lượng nước cơ thể lúc bắt đầu nghiên cứu ở 2 nhóm là tương đương nhau. Sau điều trị, cả 2 nhóm đều thay đổi không có ý nghĩa lượng nước cơ thể so với lúc ban đầu. 7 bệnh nhân trong nhóm dùng amlodipine (17%) và không có bệnh nhân nào trong nhóm lercanidipine xuất hiện phù, $p=0,012$. Trong số 7 bệnh nhân này, tổng lượng nước cơ thể, lượng nước ngoài tế bào, trong tế bào tất cả đều tăng có ý nghĩa so với lúc đầu[14].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.5 chỉ ra rằng; Tỷ lệ bệnh nhân có tác dụng phụ và tỷ lệ tổng tác dụng phụ của nhóm dùng amlodipine cao hơn nhóm dùng lercanidipine có ý nghĩa ($p=0,0379$ và $0,0253$). Điều này cho thấy lercanidipine có khả năng dung nạp tốt hơn amlodipine trên bệnh nhân nhồi máu não có tăng huyết áp.

KẾT LUẬN

Mức độ giảm huyết áp tâm thu/tâm trương 24 giờ và ban đêm của amlodipine nhiều hơn có ý nghĩa so với lercanidipine.

Tỷ lệ đáy đỉnh tâm thu và tâm trương của lercanidipine cũng như amlodipine đều $> 50\%$, do vậy có thể dùng cả 2 thuốc ở bệnh nhân nhồi máu não có tăng huyết áp.

Lercanidipine làm giảm tỷ lệ vọt huyết áp sáng sớm có ý nghĩa so với trước điều trị và tác dụng tương đương với amlodipine trên thông số này.

Tỷ lệ tác dụng phụ của lercanidipine thấp hơn có ý nghĩa so với amlodipine.

EVALUATING ANTIHYPERTENSIVE EFFECTS AND TOLERANCE OF LERCANIDIPINE VERSUS AMLODIPINE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE WITH HYPERTENSION BY AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING

Abstract

Aim: Evaluating effects and side effects of lercanidipine versus amlodipine in patients with cerebral ischemic stroke with hypertension by ambulatory blood pressure monitoring (ABPM).

Methods: 104 patients who had the mean blood pressure 24h \geq 130/90 mmHg were received antihypertensive treatment and were divided randomly in two parallel groups study, 52 patients received lercanidipine 20 mg/day and 52 patients received amlodipine 10 mg/day. After 4 weeks, the patients of two groups were taken second ABPM to evaluate the effects of drugs.

Results: The level of reduction in systolic blood pressure/diastolic 24 hours and the nighttime of lercanidipine significantly lower than amlodipine (17.0/ 8.2 và 13.7 / 7.1 mmHg versus to 23.4 /12.7 and 23.7/13.8 mmHg, p <0.05 and <0.01 respectively). Trough/peak ratios of lercanidipine were 0.61 and 0.52 for systolic/diastolic blood pressure; that of amlodipine were 0.75 and 0.73 for systolic/diastolic blood pressure. Smoothness index of lercanidipine were 0.79 and 0.57 for systolic/diastolic blood pressure; that of amlodipine were 1.22 and 1.0 for systolic/diastolic blood pressure in patients with ischemic stroke having hypertension. The rate of side effects of lercanidipine significantly lower than with amlodipine (5.7% vs. 19.2%, p <0.05).

Conclusion: The rate of side effects of lercanidipine significantly lower than with amlodipine. Should use lercanidipine in patients having ischemic stroke with hypertension.

Keywords: ABPM (ambulatory blood pressure monitoring-ABPM), hypertension, morning surge, ischemic stroke, trough/peak ratios, smoothness index.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Harold P. Adams, Lawrence Brass, Anthony Furlan et al (2007), *Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke*, AHA/ASA Guidelines, p 1655-1693.
2. Vivencio Barrios et al (2002), Antihypertension Efficacy and Tolerability of Lercanidipine in Daily Clinical Practice. The ELYPSE Study, *Blood Pressure* 2002, Vol 11, p 95-100.
3. Barrios et al (2006), Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: The LAURA Study, *Journal Clinical Practice*, 60,11:1364-1370
4. Norm Campbell et al (2010), Canadian Hypertension Education Program recommendations, An annual update, *Canadian Family Physician- Le Medecin de famille canadien*, p 649-653.
5. Campo et al (2005), Correlations of smoothness index and trough-to-peak ratio with left ventricular mass index changes induced by lercanidipine in hypertensive patient, *Minerva Med*, 96 (5): 365-371.
6. Flack J.M, Nasser SA (2011), Benefits of once-daily therapies in the treatment of hypertension, *Vase Health Risk Manag* 2011; 7:777-787
7. Goda. A et al (2010), Comparative effects of lercanidipine and amlodipine in treatment of mild to moderate hypertension, *Journal of Hypertension*, vol 28, e-Supplement A, p 277-278.
8. Hernandez RH and al (2001), Comparative effects of amlodipine and nifedipine GITS during treatment and after missing two doses, *Blood Press Monit* 2001, 6(1):47-57.

9. Iqbal. P and Louise Stevenson (2011), Cardiovascular Outcomes in patients with normal and abnormal 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, *International Journal of Hypertension*, 4 pages.
10. Yuan Jiao et al(2012), Reduction of the morning blood pressure surge treated with Olmesartan in Chinese patients with mild to moderate essential hypertension- a multicenter, open-label, single treatment group clinical study, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 16: 653-659.
11. Gastone Leonetti et al (2002), Tolerability of Long- Term Treatment With Lercanidipine Versus Amlodipine and Lacidipine in Elderly Hypertensives, *American Journal of Hypertension*, Vol 15, p 932-940.
12. Joel M. Neutel and David H.G. Smith (2003), Evaluation of Angiotensin II Receptor Blockers for 24-Hour Blood Pressure Control: Meta- Analysis of a Clinical Database, *the journal of hypertension*; Vol V, No 1: 58-63
13. Omboni S, Zanchetti A (1998), Antihypertension efficacy of lercanidipine at 2.5, 5 and 10 mg in mild to moderate essential hypertensive assessed by clinic and ambulatory blood pressure measurements. Multicenter Study Investigators, *Journal Hypertens* 1998, 16:1831-1838.
14. Narakin Sansanayudh et al (2010), Comparison of Changes of Body Water Measured by Using Bioelectrical Impedance Analysis between Lercanidipine and Amlodipine Therapy in Hypertensive Outpatients, *J Med Assoc Thai*, Vol 93 Suppl, p 84-92.
15. Thomas Truelsen et al (2000), Global burden of cerebrovascular disease, *Cerebrovascular diseases*, p 1-67.
16. WHO/ISH (2003), "Statement on management of Hypertension", *Journal of Hypertension* 2003, 21(11); 1983-1992.