



Lercanidipino en pacientes diabéticos con insuficiencia renal

N. R. Robles, L. Pastor, M. Manjón, J. Ocón, F. Gómez Campderá, J. Herrera, J. Villatoro, J. Calls, J. Torrijos, I. Rodríguez Villareal, M. A. Rodríguez Martínez, M. L. Méndez, A. Morey, J. Martínez Fernández, J. Marco, A. Liébana, B. Rincón y F. Tornero

Hospital Infanta Cristina, Badajoz. Fundación Puigvert, Barcelona. Hospital Gregorio Marañón, Madrid. Hospital Clínico, Granada. Hospital Miguel Servet, Zaragoza. Hospital General de Asturias, Oviedo. Hospital General de Castellón, Castellón de la Plana. Hospital Fundación de Manacor, Menorca. Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid. Hospital La Inmaculada, Huercal-Overa, Almería. Hospital Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife. Clínica Miramar, Barcelona. Hospital de Galdácano, Bilbao. Hospital Son Dureta, Mallorca. Hospital Ciudad de Jaén, Jaén. Hospital Virgen de la Luz, Cuenca.

RESUMEN

Objetivo: El estudio ZAFRA se diseñó para evaluar la seguridad de un nuevo bloqueante de los canales del calcio, lercanidipino, en la insuficiencia renal crónica, y su posible efecto protector sobre la función renal en los pacientes tratados con fármacos que bloquean el eje renina-angiotensina. Se han valorado por separado los resultados de los pacientes diabéticos incluidos en el estudio.

Diseño y métodos: El estudio reclutó 42 pacientes diabéticos con insuficiencia renal (creatinina $> 1,4$ mg/dl en varones o $> 1,2$ mg/dl en mujeres, o aclaramiento de creatinina < 70 ml/min). Todos los pacientes estaban siendo tratados con IECA o antagonistas de receptores y la medicación se mantuvo a lo largo del estudio, sin que pudieran recibir diuréticos a lo largo del seguimiento. Los pacientes eran evaluados clínica y analíticamente 1, 3 y 6 meses después de iniciar tratamiento con lercanidipino.

Resultados: La PA se redujo significativamente desde $163 \pm 18/90 \pm 8$ hasta $134 \pm 12/77 \pm 9$ mmHg ($p < 0,001$). Se produjeron reducciones significativas de la PA en el 50,0% de los enfermos y el 26,7% alcanzaron la PA objetivo ($< 130/85$ mmHg). El 20,0% de los pacientes redujeron su PA hasta los límites recomendados ($< 130/80$ mmHg). No se detectaron reacciones adversas ni aumento de la incidencia de edema. La creatinina plasmática ($1,9 \pm 0,5$ mg/dl) no se había modificado al final del estudio ($1,8 \pm 0,5$ mg/dl) ni el aclaramiento de creatinina ($40,1 \pm 14,5$ vs $45,5 \pm 18,2$).

Conclusiones: El lercanidipino ha presentado un excelente perfil de seguridad en los pacientes renales, destacando la ausencia de edemas a pesar de la insuficiencia renal y la diabetes de los pacientes. Se obtuvo una buena respuesta hipotensora a pesar de que el porcentaje de pacientes que alcanzaron la PA objetivo fuera pequeña.

Palabras clave: **Insuficiencia renal crónica. Diabetes mellitus. Lercanidipino.**

LERCANIDIPINE IN DIABETIC PATIENTS WITH RENAL FAILURE

SUMMARY

Objective: To evaluate the safe use of a new calcium channel blocker, lercanidipine, in diabetics chronic renal failure (CRF) patients.

Design and Methods: The study recruited 42 diabetic CRF patients (creatinine > 1,4 mg/dl for males, creatinine > 1,2 mg/dl for females, or creatinine clearance < 70 ml/min). Mean age was 68.2 ± 9.1 years. 53,8% were males and 46,2% females. Three patients were type 1 diabetics and 39 ones were type II. All patients were receiving ACE inhibitors (67.4%) or angiotensin II antagonist (32.6%) therapy but they had higher blood pressure than recommended for CRF patients (130/85 mmHg). No patients were under diuretic treatment. Patients were clinically evaluated 1, 3 and 6 months after starting treatment with lercanidipine. Samples for urine and blood examination were taken during the examination. When needed, a third drug was added to treatment, excluding diuretics. Creatinin clearance was measured using 24 h urine collection.

Results: BP significantly decrease from $163 \pm 18/90 \pm 8$ mmHg to $134 \pm 12/77 \pm 9$ mmHg. One half of patients showed significant reduction of blood pressure, 26,7% reached the target blood pressure (< 130/85 mmHg) and 20.0% gets optimal BP control (< 130/85 mmHg). No one patient showed untoward effects. Neither one case of oedema was detected nor adverse effects related to vasodilatation were found. Plasmatic creatinin did not change (1.9 ± 0.5 baseline vs 1.8 ± 0.5 mg/dl) and creatinine clearance increased at the end visit (40.1 ± 14.5 baseline vs 45.4 ± 18.2 ml/min) but the difference was not significant. Proteinuria was unchanged.

Conclusions: Lercanidipine showed a good antihypertensive effect in diabetics CRF patients. It has a good tolerability profile and showed neutral effect on plasmatic lipids. Neither impairment of renal function nor increment in proteinuria were detected.

Key words: **Lercanidipine. Diabetes mellitus. Chronic renal failure.**

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial es una condición comórbida muy frecuente en la diabetes, afectando al 20-60% de los pacientes diabéticos, dependiendo de la presencia de obesidad, de la edad y de la raza. La aparición de hipertensión aumenta el riesgo de complicaciones macrovasculares y microvasculares, incluyendo la enfermedad vascular cerebral, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica, retinopatía, nefropatía, y posiblemente la neuropatía ocasionadas por la diabetes¹. Aún más importante, diversos ensayos clínicos han demostrado la efectividad del tratamiento agresivo de la hipertensión para reducir la incidencia de nefropatía diabética⁴⁻⁸. Esto cobra la mayor importancia cuando la diabetes mellitus se ha convertido en la causa más frecuente de insuficiencia renal crónica terminal en los países desarrollados debido a la creciente prevalencia de la diabetes y la

mayor aceptación de estos enfermos para los programas de hemodiálisis crónica de mantenimiento^{2,3}.

Todavía se discute el posible efecto renoprotector de los calcioantagonistas, a pesar de la creciente experiencia que sugiere un efecto beneficioso a este nivel¹². En este sentido, se ha sugerido que los calcioantagonistas podrían mejorar la función renal en pacientes tratados previamente con IECA¹³. Por otra parte, a pesar de su eficacia como hipotensores el uso de calcioantagonistas se ve frecuentemente dificultado por la presencia de efectos secundarios que obligan a su suspensión o sustitución por otro fármaco. El lercanidipino es un nuevo calcioantagonista dihidropiridínico con elevada lipofilia y alta selectividad vascular, propiedades que le confieren una acción antihipertensiva de comienzo gradual y duración prolongada, así como una buena tolerabilidad en comparación con otros bloqueantes de los canales del calcio⁹⁻¹¹.

El estudio ZAFRA ha intentado valorar la eficacia y seguridad del lercanidipino en pacientes con insuficiencia renal crónica y el hipotético efecto renoprotector de los bloqueantes de los canales del calcio en este grupo de enfermos. Este artículo resume los resultados del subgrupo de pacientes diabéticos incluidos en el estudio ZAFRA.

DISEÑO Y MÉTODOS

Se reclutaron 203 pacientes hipertensos con insuficiencia renal en 16 centros hospitalarios. Todos los pacientes estaban en tratamiento con IECA (67,4%) o antagonistas de los receptores de la angiotensina (32,6%). Se definió la insuficiencia renal crónica por la presencia de una creatinina plasmática $\geq 1,4$ en varones o $\geq 1,2$ en mujeres o un aclaramiento de creatinina < 80 ml/min. Todos los pacientes presentaban hipertensión arterial pese al tratamiento con bloqueantes del eje renina-angiotensina definida por las recomendaciones de las Guías Clínicas de la WHO-IHS para enfermos renales (PAS ≥ 130 y/o PAD ≥ 85 mmHg). Ningún paciente realizaba tratamiento con diuréticos u otro fármaco hipotensor antes de iniciar el estudio. De los pacientes reclutados 42 eran diabéticos y 20 de ellos padecían nefropatía diabética. La edad media era $68,2 \pm 9,1$ años, el 53,8% eran hombres y el 46,2% mujeres. Tres pacientes eran diabéticos tipo I y los 39 restantes tipo II.

Se inició tratamiento con lercanidipino a la dosis de 10 mg en toma única diaria. Los pacientes fueron seguidos durante 4 meses según un esquema de 4 visitas (inclusión, 1, 3 y 6 meses). Cuando el objetivo de presión arterial no se alcanzó en la visita del primer mes se añadió tratamiento con alfa o betabloqueantes. No se permitió el uso de diuréticos a lo largo del estudio para no interferir en la valoración de los edemas. En este caso los pacientes eran citados para una visita facultativa a los 30 días (2 meses). Si la PA se mantenía elevada los pacientes podían ser excluidos según el criterio clínico del investigador. En cada visita se midieron la PA y la frecuencia cardíaca y se interrogó a los pacientes sobre la presencia de síntomas y efectos adversos, así como el cumplimiento del tratamiento. La PA se midió con un esfigmomanómetro de mercurio en posición sentado aproximadamente 24 horas después de la última ingesta de medicación con dos mediciones separadas por un intervalo de 3 minutos. Se obtuvieron también muestras de sangre en cada visita para determinaciones bioquímicas (incluyendo creatinina) y de orina de 24 horas (para medir aclaramiento de creatinina, proteinuria y microalbuminuria). También se realizó hemograma.

El estudio estadístico de los datos se realizó por una empresa independiente. Los datos han sido presentados como media \pm una desviación estándar. Las diferencias entre variables continuas fueron comparadas mediante la prueba de la «t» de Student para muestras relacionadas. Las diferencias en valores de frecuencias se compararon mediante la prueba de McMemar debido a la presencia de valores emparejados.

RESULTADOS

Después de un mes de tratamiento la PAS y la PAD disminuyeron significativamente con lercanidipino (desde $162,6 \pm 18,4/89,6 \pm 8,1$ hasta $144,9 \pm 16,8/81,0 \pm 7,6$ mmHg, $p < 0,001$). Resultados similares se obtuvieron al tercer y al sexto mes de seguimiento (ver valores en la tabla I). Al sexto mes la reducción media de la PA frente a los valores iniciales era $-26,6/-10,8$ mmHg (reducción relativa 16,4/9,8%). No hubo modificaciones de la frecuencia cardíaca (tabla I). Al final del seguimiento el porcentaje de pacientes que habían alcanzado el objeto de presión arterial era 26,7% y un 48,5% habían necesitado añadir un tercer agente antihipertensivo al tratamiento (fig. 1).

El tratamiento con lercanidipino no produjo cambios significativos en los valores hematológicos. La evolución de los parámetros bioquímicos evaluados ha sido reflejada en la tabla 2. No hubo modificaciones del colesterol ni de los triglicéridos. No se apreciaron cambios en las concentraciones plasmáticas de urea o creatinina. El aclaramiento de creatinina mostró un ligero aumento que no alcanzó significación estadística. Tampoco hubo cambios en la proteinuria (inicial, $1,8 \pm 2,9$ g/día, final $1,9 \pm 2,9$ g/día).

Un total de 12 pacientes interrumpieron el estudio a causa de pobre adaptación al tratamiento ($n = 1$), mal control de la PA pese al tratamiento ($n = 7$), problemas con el protocolo del estudio ($n = 2$), inicio de hemodiálisis ($n = 1$) e interrupción del seguimiento ($n = 1$). No se han comunicado efectos

Tabla I. Cambios en la presión arterial

	PAS	PAD	FC
Basal	$162,6 \pm 18,4$	$89,6 \pm 8,1$	$78,1 \pm 11,9$
1 mes	$144,9 \pm 16,8^*$	$81,0 \pm 7,6^*$	$77,8 \pm 9,6$
3 meses	$135,0 \pm 13,8^*$	$78,3 \pm 6,1^*$	$76,3 \pm 10,7$
6 meses	$133,8 \pm 11,9^*$	$78,8 \pm 5,1^*$	$76,6 \pm 9,1$

PAS y PAS expresadas como mmHg. Frecuencia cardíaca como lpm.

* $P < 0,001$ respecto a basal.

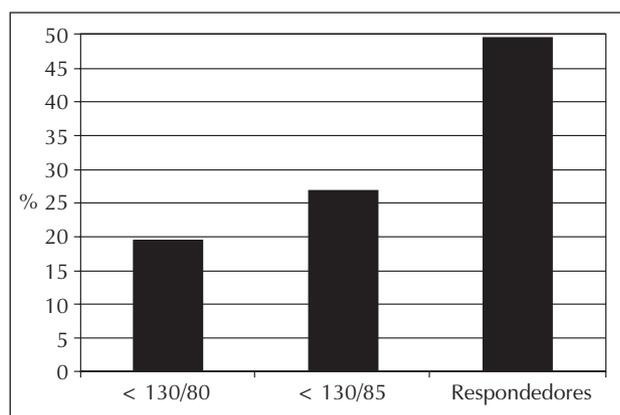


Fig. 1.—Pacientes respondedores y controlados al final del seguimiento.

secundarios durante el período de tratamiento entre los pacientes diabéticos. Ningún paciente presentó quejas sobre edema o pesadez de los miembros inferiores ni se detectó edema en la inspección física.

DISCUSIÓN

El lercanidipino, un nuevo calcioantagonista, parece ser un hipotensor seguro y efectivo en los pacientes diabéticos que sufren también insuficiencia renal crónica, con muy escasos efectos secundarios. Además, este bloqueante de los canales del calcio no altera la función renal a corto plazo y no induce cambios en la excreción urinaria de proteínas, al menos cuando se asocia con un fármaco bloqueante del eje renina-angiotensina.

El uso de calcioantagonistas ha crecido imparablemente desde los años 80. Las razones fundamentales para su difusión han sido su bien demostrado efecto antihipertensivo y la neutralidad metabólica que pre-

sentan¹⁴. Los meta-análisis demuestran que, en comparación con diuréticos, betabloqueantes e IECA, los bloqueantes de los canales del calcio, son igualmente eficaces para disminuir la morbilidad y la mortalidad de origen vascular^{15,16}. Más específicamente, en pacientes diabéticos con nefropatía clínica asociada los calcioantagonistas parecen reducir la morbi-mortalidad cardiovascular en el mismo grado que los antagonistas de receptores de la angiotensina⁷.

Como contrapartida a su eficacia antihipertensiva, los calcioantagonistas dihidropiridínicos pueden producir una serie de efectos indeseados que, con cierta frecuencia, obligan a la interrupción del tratamiento o a la sustitución del fármaco por otro de diferente clase. El lercanidipino es un nuevo agente dihidropiridínico con alta lipofilia y elevada selectividad vascular que aseguran un efecto antihipertensivo gradual en su inicio y prolongado en su duración^{9-11,17-19}. En numerosos estudios se ha comprobado la excelente tolerabilidad del lercanidipino, sobre todo cuando se compara con otros calcioantagonistas dihidropiridínicos. El efecto adverso más común de las dihidropiridinas es el edema maleolar, el cual parece ocasionado por la vasodilatación periférica que incrementa la presión intracapilar y empuja el líquido del espacio intravascular al intersticial²⁰.

Comparado con amlodipino y lacidipino, el lercanidipino muestra menor incidencia de edema maleolar en hipertensos esenciales sin insuficiencia renal¹⁰. En nuestro estudio la incidencia de edema y efectos secundarios ocasionados por vasodilatación fueron mínimos a pesar de la proteinuria de muchos pacientes, una situación que hace proclives al edema a muchos de ellos. La diabetes mellitus *per se* puede ocasionar retención hidrosalina debido al efecto de la insulina sobre el túbulo renal donde produce un aumento de la reabsorción de sodio. Ya que el edema ocasionado por calcioantagonistas dihidropiridínicos parece disminuir con agentes que dilatan los vasos

Tabla II. Cambios bioquímicos

	Basal	1 mes	3 meses	6 meses	Unidades
Creatinina	1,9 ± 0,5	1,9 ± 0,6	1,7 ± 0,5	1,8 ± 0,5	mg/dl
Urea	77,3 ± 31,5	78,8 ± 28,7	73,7 ± 22,4	76,3 ± 23,1	mg/dl
Urato	7,1 ± 1,8	7,1 ± 1,7	6,9 ± 1,6	7,1 ± 1,3	mg/dl
Colesterol	221 ± 44	218 ± 40	222 ± 34	215 ± 39	mg/dl
Triglicéridos	152 ± 52	148 ± 49	155 ± 51	146 ± 53	mg/dl
Glucosa	109 ± 34	109 ± 33	103 ± 20	108 ± 34	mg/dl
Na	141 ± 2,5	141 ± 2,5	141 ± 3,5	141 ± 2,5	mmol/l
K	4,9 ± 0,6	4,9 ± 0,5	4,8 ± 0,5	4,7 ± 0,6	mmol/l
Aclaramiento	40,1 ± 14,5	38,8 ± 13,9	43,1 ± 16,7	45,4 ± 18,2	ml/min

No hubo cambios significativos.

postcapilares como los IECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina^{21,22} es posible que el tratamiento simultáneo con estos fármacos haya influido en nuestros resultados.

Se ha demostrado que la reducción de la presión arterial, con independencia del antihipertensivo utilizado, retarda la progresión de la insuficiencia renal²³⁻²⁸. Es más, los IECA y, más recientemente, los antagonistas de receptores de la angiotensina, parecen ofrecer un grado añadido de protección al riñón dañado, con independencia de su capacidad para reducir la presión arterial^{6-8,26-29}. Por tanto, estas dos clases de fármacos se recomiendan en diabéticos que presentan microalbuminuria o proteinuria. En este sentido, se consideró éticamente necesario que todos los pacientes en estudio fueran simultáneamente tratados con uno de esos fármacos.

Hay escasa información sobre el efecto nefroprotector de los calcioantagonistas. Datos procedentes del estudio SYST-EUR sugieren un efecto protector de la función renal por parte de los bloqueantes de los canales del calcio comparados con placebo en pacientes hipertensos, incluso los diabéticos y aquellos que presentan proteinuria³⁰. El tratamiento con verapamil reduce la proteinuria y la progresión de la insuficiencia renal en afroamericanos con nefropatía diabética³¹. Los resultados del estudio INSIGHT también sugieren que el tratamiento antihipertensivo ofrece un efecto renoprotector superior a las tiazidas³².

Por otra parte, varios estudios que utilizaron el amlodipino como calcioantagonista fueron incapaces de demostrar ningún efecto protector a nivel renal tanto en la nefropatía diabética como en otras clases de nefropatía^{6,7,33,34}. Incluso se ha comprobado que el amlodipino empeoraba la proteinuria³³. Nuestros resultados sugieren que el lercanidipino no induce ningún efecto deletéreo ni sobre la proteinuria ni sobre la función renal en pacientes diabéticos, aunque en la muestra completa del estudio, hubo una reducción significativa de la proteinuria y una ligera mejoría del aclaramiento de creatinina³⁵. A diferencia del amlodipino, que dilata preferentemente la arteriola glomerular aferente y no disminuye la presión intraglomerular como hacen los fármacos que bloquean el eje renina-angiotensina³⁶, el lercanidipino es capaz de vasodilatar la arteriola eferente en ratas espontáneamente hipertensas³⁷, siendo esta la explicación más probable de la diferencia de efecto entre amlodipino y lercanidipino.

Esta no es una cuestión accesoria. Las diferencias en la preservación de la función renal que se observan con fármacos diferentes parecen estar en relación con la capacidad antiproteinúrica de cada agente antihipertensivo. La reducción de la proteinuria en pacientes diabéticos, sean tipo I o tipo II,

se correlaciona claramente con la protección de la función renal²⁵⁻²⁷. De esta manera, solamente los individuos que alcanzan una reducción manifiesta y sostenida de la proteinuria logran retrasar la progresión de la enfermedad renal de origen diabético³⁸. Es bien conocido que la disminución de la excreción urinaria de proteínas observada cuando se utilizan IECA o antagonistas de receptores de la angiotensina no guardan proporción con el descenso obtenido en la presión arterial^{26,27}. Se ha sugerido también que la combinación de IECA y bloqueantes de los canales del calcio pueden conseguir un efecto similar sobre la proteinuria, superior a la caída de la presión arterial^{26-28,39-41}, sin embargo, nuestros datos en diabéticos no confirman esta hipótesis.

El lercanidipino ha mostrado una buena eficacia como agente antihipertensivo en pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica. La incidencia de efectos indeseables fue mínima. Además, el bloqueante de los canales del calcio dihidropiridínico lercanidipino no indujo aumento de la proteinuria ni empeoró la progresión de la enfermedad renal cuando se asociaron a fármacos que bloquean el eje renina-angiotensina.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care* 26 (Supl. 1): S80-S82, 2002.
2. United States Renal Data System, USRDS 1999 Annual Data Report. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *Am J Kidney Dis* 34: 41-151, 1999.
3. Spanish Nephrology Association Registry Committee and Regional Registries. 1997 Spanish Nephrology Association (Sociedad Española de Nefrología) Report on Dialysis and Transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2841-2845, 1999.
4. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svedesn PA: Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* i: 1175-1179, 1983.
5. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD for the Collaborative Study Group, a clinical trial of an angiotensin converting enzyme inhibitor in the nephropathy of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 1456-1462, 1993.
6. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P: For the Irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria study group. *N Engl J Med* 345: 870-878, 2001.
7. Lewis E, Hunsickler LG, Clarke WR, Berl T, Pons MA, Lewis JB y cols.: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 851-860, 2001.
8. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH y cols.: Effect of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861-869, 2001.

9. Barrios V, Navarro A, Esteras A, Luque M, Romero J, Tamarco J y cols.: Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE study. *Blood Pressure* 11: 95-100, 2002.
10. Leonetti G, Magnani B, Pessina AC, Rappelli A, Trimarco B, Zanchetti A on behalf of the COHORT Study Group: Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens* 15: 932-940, 2002.
11. DiGiorgio LA, Orlandini F, Malasoma P, Zappa A: A double-blind cross-over study of lercanidipine versus amlodipine in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension. *Curr Ther Res* 60: 511-520, 1999.
12. Tobbe S, Epstein M: The use of calcium antagonists in the treatment of hypertensive persons with kidney disease. *Current Hypertension Reports* 4: 191-194, 2002.
13. Macías JF, Fernández R, Calvo C, Grande J, Herrera J, Bustamante J y cols.: Verapamil reverts acute renal impairment induced by angiotensin II converting enzyme inhibitors. *Ren Failure* 25: 727-737, 2003.
14. Messerli FH: Calcium antagonists in hypertension: from hemodynamics to outcomes. *Am J Hypertens* 15 (Pt2): 94S-97S, 2002.
15. Neal B, MacMahon S, Chapman N: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 356: 1955-1964, 2000.
16. Opie LH, Schall R: Evidence-based evaluation of calcium channel blocker for hypertension: equality of mortality and cardiovascular risk relative to conventional therapy. *J Am Coll Cardiol* 39: 315-322, 2002.
17. Rengo F, Romis L: Activity of lercanidipine in double-blind comparison with nitrendipine in combination treatment of patients with resistant essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 29 (Supl. 2): S54-S58, 1997.
18. Morisco C, Trimarco B: Efficacy and tolerability of lercanidipine in comparison to and in combination with atenolol in patients with mild to moderate essential hypertension in a double blind controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol* 29 (Supl. 2): S54-S58, 1997.
19. Barbagallo M, Barbagallo Sangiorgi G: Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension. *Aging Clin Exp Res* 12: 375-379, 2000.
20. Messerli FH: Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy. *Am J Hypertens* 14: 978-979, 2001.
21. Hanson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Schersten B, Western P-O, Hedner T, Faire U: For the STOP-Hypertension-2 study group: randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity. The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study. *Lancet* 354: 1751-1756, 1999.
22. Messerli FH, Oparil S, Feng Z: Comparison of efficacy and side effects of combination therapy of angiotensin-converting enzyme inhibitor (benazepril) with calcium antagonists (either nifedipine or amlodipine) versus high-dose calcium antagonists monotherapy for systemic hypertension. *Am J Cardiol* 86: 1182-1187, 2000.
23. Parving HH: The impact of hypertension and antihypertensive treatment on the course and prognosis of diabetic nephropathy. *J Hypertens* 8: S187-S191, 1990.
24. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King A, Klahr S, Massry SG, Seifter JL: Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease: the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 123: 754-762, 1995.
25. Toto RD, Mitchell NC, Smith RD: «Strict» blood pressure control and progression of renal disease in hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int* 48: 851-859, 1995.
26. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, De Zeeuw D, De Jong PE: Antiproteinuric effect of blood pressure lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 10: 1963-1974, 1995.
27. Maki DD, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL: Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med* 155: 1073-1080, 1995.
28. Weidmann P, Schneider M, Bohlen L: Therapeutic efficacy of different anti-hypertensive drugs in human diabetic nephropathy: an updated meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 10 (Supl. 9): 39-45, 1995.
29. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension and Renal Disease. 1995 Update of the working group reports on chronic renal failure and renovascular hypertension. *Arch Intern Med* 156: 1938-1947, 1996.
30. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, Wang JG, Efstratopoulos AD, Birkenhäger WH, De Leeuw PW, Leonetti G, Nachev C, Rodicio JL, Tuomilehto J, Fagard R: For the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 19: 511-519, 2001.
31. Bakris GL, Mangrum A, Copley JB, Vicknair N, Sadler R: Effect of calcium channel or β -blockade on the progression of diabetic nephropathy in African Americans 29: 744-750, 1997.
32. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, De Leeuw PW, Mancía G, Rosenthal T y cols.: Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 356: 366-372, 2000.
33. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP y cols.: Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 285: 2719-2728, 2001.
34. Praga M, Andrade CF, Luño J, Arias M, Poveda R, Mora J y cols.: Antiproteinuric efficacy of losartan in comparison with amlodipin in non-diabetic proteinuric renal diseases: a double-blind randomised clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 9: 1806-1813, 2003.
35. Robles NR, Vilatoro J, Pastor L, Manjón M, Ocón J, Gómez Campdera F, Herrera J, en nombre de los investigadores del estudio ZAFRA: Lercanidipino en pacientes con insuficiencia renal crónica. *Nefrología* 22 (Supl. 6): 33, 2002 (abstract).
36. Epstein M: Calcium antagonists and renal protection: emerging perspectives. *J Hypertens* 18 (Supl. 4): S17-S25, 1998.
37. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R, Vitaoli L, Amenta F: Effect of calcium antagonists on glomerular arterioles in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 35: 775-779, 2000.
38. Hebert LA, Bain RP, Verme D, Catran D, Whittier FC, Tolchin N, Rohde RD, Lewis EJ, for the Collaborative Study Group: remission of nephrotic range proteinuria in type I diabetes. *Kidney Int* 46: 1688-1693, 1994.
39. Bakris GL, Williams B: ACE inhibitors and calcium antagonists alone or combined: is there a difference on progression of diabetic renal disease? *J Hypertens* 13 (Supl. 2): S95-S101, 1995.
40. Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, McMahon FG: Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonists combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 54: 1283-1289, 1998.
41. The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: the Nephross Study. *Nephrol Dial Transplant* 16: 2158-2166, 2001.