

Oltre il controllo pressorio

Barnidipina: un calcioantagonista di nuova generazione

Beyond blood pressure control

Barnidipine: a new-generation calcium channel blocker

Summary

Calcium channel blockers (CCB) have been for many years one of the mainstays of hypertension therapy because of high efficacy in blood pressure reduction. Furthermore, in the last two decades much attention has been paid to target organ protection offered by this class of drugs, particularly the dihydropyridine derivatives. The new dihydropyridines, such as barnidipine, display a good safety profile with longer half-life and less sympathetic reflex response, improve left ventricular function and ameliorate renal perfusion. Administered alone or in combination with other antihypertensive agents, this drugs could improve BP control and reduce the risk of cardiovascular events.

Cordoni M. Beyond blood pressure control. Barnidipine: a new-generation calcium channel blocker. *Trends Med* 2011; 11(2):51-58.

©2011 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

Key words
calcium channel blockers
barnidipine
protection
vascular

Il tasso di eventi cardiocircolari nella popolazione generale è correlato con numerosi fattori di rischio, sia tradizionali (età, sesso, etc) che “*emergenti*” (omocisteina, Proteina C-Reattiva, etc)¹. Numerosi rilevamenti epidemiologici ed ampi studi di intervento hanno dimostrato che fra i fattori tradizionali di rischio l’ipertensione è certamente quello che presenta la relazione più forte e diretta con l’ictus e l’infarto acuto del miocardio (IMA), i due principali *killer* delle società con stili di vita occidentalizzati^{2,3}. Se si esaminano in modo comparativo i grandi trial con antipertensivi condotti nelle ultime due decadi, si osserva che la riduzione del rischio è poco dipendente dalla classe di farmaco usato e, nell’ambito della stessa classe dal tipo di molecola, mentre molto dipende dall’efficacia antipertensiva: una recente meta-analisi condotta in una popolazione di oltre

190.000 pazienti trattati con varie classi di farmaci, ha rilevato che per ogni 5 mmHg di riduzione della pressione arteriosa sistolica (PAS) il rischio relativo di eventi cardiovascolari si riduceva del 9-12%, in rapporto all’età e ad altre variabili di rischio⁴. Inoltre, se si analizzano i tassi degli eventi e della mortalità cardiovascolare nei pazienti trattati e si comparano con quelli registrati in una popolazione sana e omogenea per altri fattori di rischio, si rileva che la riduzione dei valori pressori ottenuta con i farmaci conferisce una protezione simile, *ma non identica*, a quella che si osserva nei soggetti sani con valori pressori analoghi, suggerendo che il trattamento antipertensivo è altamente efficace in tutte le popolazioni ed a tutte le età, ma che una *quota di rischio* rimane ed è probabilmente correlata o al danno prodotto dall’ipertensione prima del trattamento e/o al dan-

 **Mario Cordoni**
 Direttore U.O. Cardiologia
 UTIC Ospedale “Villamarina”
 Via Forlanini
 57025 Piombino -LI-

no prodotto da alcune componenti della malattia indipendenti dal carico pressorio: questa quota, non abrogata dal trattamento, è stata definita *rischio residuo o eccedente*⁵.

Infine, specifici studi di intervento hanno dimostrato che la relazione esistente fra pressione arteriosa ed eventi aterosclerotici non è la stessa per tutti i tipi di eventi e che alcuni, per esempio l'ictus, sono maggiormente ridotti dal trattamento antipertensivo rispetto ad altri.

Rischio residuo e danno d'organo

Una quota rilevante del potenziale patogeno dell'ipertensione risiede nella capacità della malattia di agire sui cosiddetti "organi bersaglio", alterandone progressivamente struttura e funzione. Varie indicazioni della letteratura sembrano correlare il *danno d'organo al rischio residuo*: nell'ampio studio di Alderman in 8.690 pazienti monitorati per 18 anni, il trattamento antipertensivo ha ridotto la mortalità globale in misura ampia, ma i tassi di mortalità sono risultati *comunque più elevati rispetto alla controparte dopo stratificazione per valori pressori, soprattutto nei pazienti ad alto rischio e/o con segni di danno d'organo*⁶.

Il danno d'organo (ipertrofia ventricolare sinistra, disfunzione ventricolare, microalbuminuria e disfunzione endoteliale) conserva un impatto negativo su mortalità e morbilità cardiovascolare anche quando presente in forma subclinica, ma se l'intervento antiipertensivo inizia in questa fase e in modo aggressivo con molecole in grado di agire oltre che sui valori pressori anche su altre componenti della malattia, con proprietà cosiddette *ancillari o extra-pressorie*, è possibile ridurre sensibilmente il rischio residuo^{7,8}.

I calcioantagonisti: quale ruolo

Sulla base di queste considerazioni il farmaco antiipertensivo ideale dovrebbe possedere diverse proprietà oltre all'efficacia e alla tollerabilità: lunga emivita (monosomministrazione giornaliera), assenza di interferenze con altri farmaci cardiovascolari e non, protezione d'organo. Fra le diverse classi di farmaci, i bloccanti dei canali del calcio (CCB) hanno assunto un ruolo di primo piano nel trattamento dell'ipertensione, sia come malattia singola sia associata ad altre patologie cardiovascolari, sino a divenire la classe di anti-

ipertensivi maggiormente utilizzata nella pratica clinica.

Tale fortuna è legata sia all'elevata efficacia in vari tipi di ipertensione sia al particolare meccanismo d'azione che rende queste molecole assai versatili ed utilizzabili in numerose tipologie di pazienti: alla luce di tali valutazioni, i CCB sono una delle sei classi di farmaci indicate dalle linee guida dell'European Society of Hypertension/European Society of Cardiology ESH/ESC per il trattamento di prima scelta dell'ipertensione arteriosa⁹. I CCB sono classificabili in tre gruppi in relazione alla struttura chimica, e nell'ambito di ciascun gruppo, in sottogruppi in rapporto al periodo di commercializzazione (tabella 1).

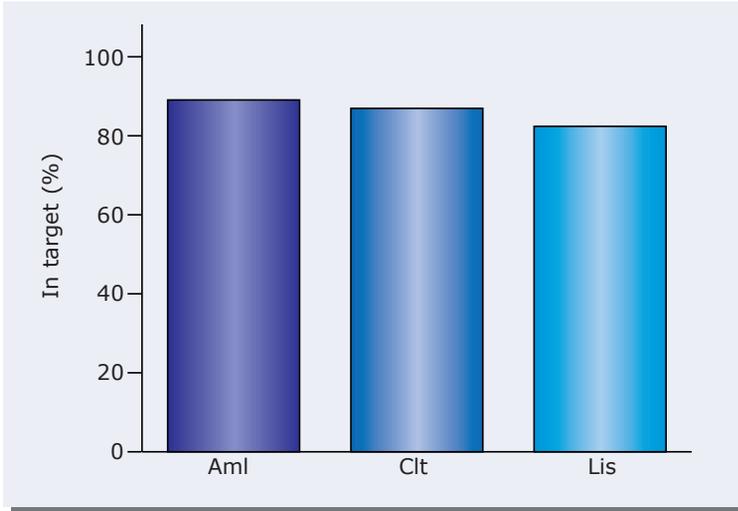
Questa seconda suddivisione, apparentemente banale, ha in realtà elevata valenza clinica poiché all'introduzione di un nuovo membro della famiglia corrisponde un qualche miglioramento farmacologico/farmacodinamico (selettività recettoriale, emivita etc) o la comparsa di *un'attività ancillare non presente nelle molecole precedenti, come l'azione antinfiammatoria, antiossidante o di stabilizzazione della placca*.

L'elevata efficacia dei CCB diidropiridinici in ampie percentuali di pazienti trattati è corre-

Tabella 1. Classificazione dei CCB di maggior utilizzo nell'ipertensione arteriosa.

Gruppo	Prima Generazione	Seconda Generazione		Terza Generazione
		Nuove Formulazioni (IIa)	Nuove entità chimiche (IIb)	
Diidropiridine	Nifedipina Nicardipina	Nifedipina SR/GITS Nicardipina SR Felodipina ER	Isradipina Manidipina Nimodipina Nisoldipina Nitrendipina	Amlodipina Lercanidipina Lacidipina Barnidipina
Benzotiazepine	Diltiazem	Diltiazem SR		
Fenilalchilamine	Verapamil	Verapamil SR	Gallopamil	

Figura 1. Percentuale di pazienti in target pressorio nello studio ALLHAT dopo un anno di trattamento con amlodipina (Aml), clortalidone (Clt) o lisinopril (Lis). (Dati da ALLHAT 2002¹⁰).



lata al fatto che nella maggior parte dei pazienti ipertesi la principale alterazione emodinamica è rappresentata dall'incremento delle resistenze periferiche, un fenomeno regolato dal flusso transmembrana degli ioni calcio: il blocco selettivo dei canali del calcio determina un'importante vasodilatazione arteriosa, cui si associa una sensibile riduzione delle resistenze periferiche e

ampia caduta dei valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD). Tale effetto risulta maggiore rispetto agli ACE-inibitori e ad altre classi come dimostrato da vari megastudi (figura 1).

Studi di intervento condotti negli ultimi anni hanno inoltre dimostrato che all'eccellente efficacia antiipertensiva dei CCB, si affianca un'importante *protezio-*

ne d'organo cui si aggiunge, con le molecole di ultima generazione come la barnidipina, un migliore profilo di tollerabilità con elevata compliance^{11,12}.

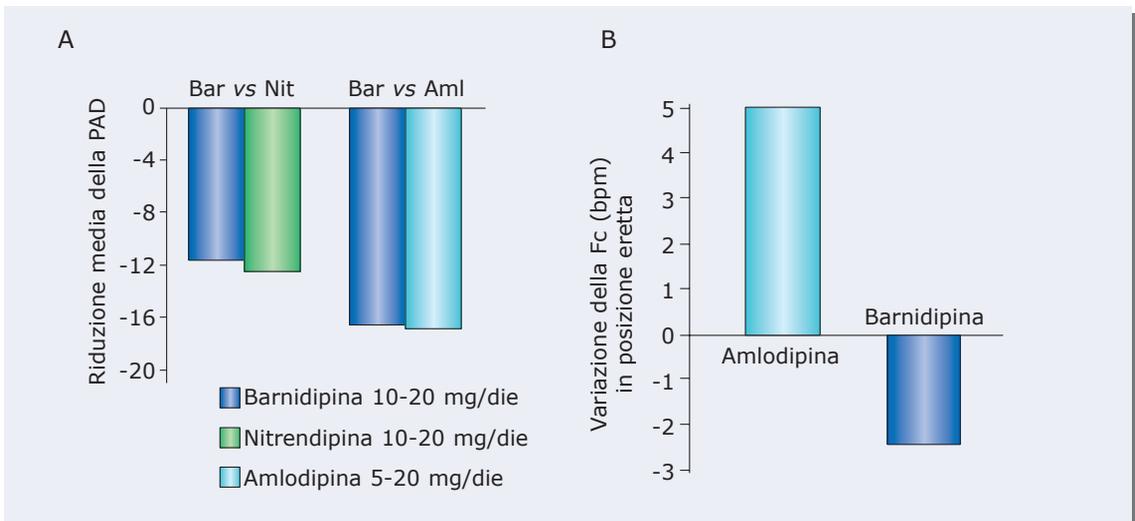
Barnidipina nel contesto di un moderno regime antiipertensivo

Barnidipina è un diidropiridinico di terza generazione, presente in due variabili isomeriche, in grado di bloccare i canali del calcio di tipo L con un *legame recettoriale caratterizzato da alta affinità e specificità*¹³. L'isomero utilizzato come farmaco è dotato di notevole lipofilia e caratterizzato da un'emivita di circa 8 ore^{14,15}. Dopo somministrazione si osserva una curva con due picchi, uno dopo circa 1.5 ore, ed uno più tardivo dopo circa 8-12 ore, con un'emivita media di circa 10 ore^{16,17}.

Efficacia pressoria

L'efficacia della barnidipina nel ridurre i valori pressori è analoga o superiore a quella di altri calcioantagonisti diidropiridinici. In uno studio comparativo verso amlodipina e nitrendipina

Figura 2. Variazione della pressione diastolica (PAD) ottenuta con barnidipina verso amlodipina e nitrendipina (pannello A) con ridotta attivazione simpatica, come dimostrato dalla riduzione della frequenza cardiaca (pannello B). (Dati da Spieker C 1998¹⁸).



della durata di 12 settimane si è registrata un'efficacia antiipertensiva sovrapponibile (figura 2A). Questi effetti pressori sono stati però ottenuti con la monosomministrazione giornaliera ed una minore incidenza di eventi avversi¹⁸. In questo trial, una quota di pazienti fu seguita fino al terzo anno: è interessante notare che la monoterapia con barnidipina garantì il goal pressorio prefissato (PAD <90 mmHg) nel 91% dei trattati al secondo anno e nell'81% al terzo anno grazie all'elevata compliance¹⁸.

Sempre in questo studio fu osservata per la prima volta uno dei punti di forza della barnidipina rispetto alle altre molecole della stessa classe, la minor attivazione simpatica. Mentre nei pazienti allocati al trattamento con amlodipina si registrò un aumento della frequenza di circa 5 battiti/min (bpm), nei pazienti trattati con barnidipina si osservò una riduzione di 2.6 bpm (figura 2B).

Ridotta tachicardia riflessa

I diidropiridinici, soprattutto di I generazione, provocano nella maggior parte dei pazienti iper-

rattivazione riflessa del tono simpatico a livello cardiaco, cui si associa aumento della frequenza cardiaca, della contrattilità miocardica e della gittata cardiaca. Questi effetti tendono a ridursi nelle settimane successive, ma possono essere causa di sospensione del trattamento ed impongono la titolazione del farmaco, con raggiungimento della dose ottimale anche dopo settimane. Questo punto di debolezza è stato attentamente studiato e le molecole di ultima generazione, come barnidipina, presentano minore stimolazione del simpatico. In uno studio italiano di confronto è stata testata la capacità di attivare il tono simpatico dopo somministrazione per 16 settimane di barnidipina e di un diidropiridinico di I generazione (nitrendipina) in un gruppo di pazienti con ipertensione lieve-moderata: oltre alla maggiore vasodilatazione periferica di barnidipina si è osservata una riduzione della concentrazione plasmatica di noradrenalina (figura 3A).

La minore stimolazione simpatica, e quindi la minore vasocostrizione è stata comprovata anche da una riduzione della resistenza dell'arteria brachiale

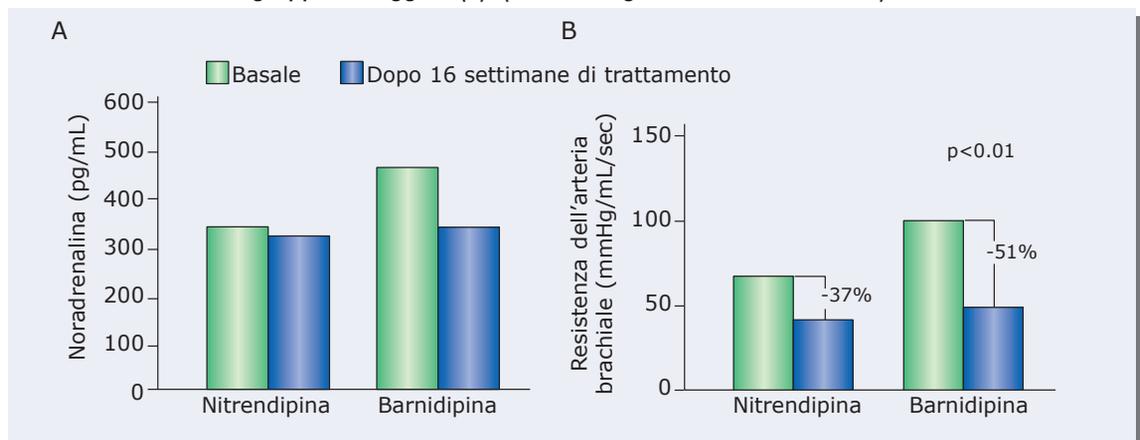
pressoché doppia nei pazienti trattati con barnidipina rispetto a nitrendipina (figura 3B). Per spiegare tale effetto è stato ipotizzato che barnidipina agisca sui barocettori cardiopolmonari e che, *in assenza di counterbalancing simpatico*, induca una riduzione della concentrazione plasmatica di noradrenalina.

Va sottolineato che una ridotta attivazione simpatica non si traduce solo in una minor incidenza di tachicardia riflessa, e quindi di reazioni avverse ma, *se il farmaco agisce riducendo in modo costante il tono simpatico, come è stato osservato per barnidipina, questo meccanismo assume anche un'importante valenza vasculo-protettiva e cardio-protettiva*.

Protezione dal danno d'organo

Lo stato di ipertensione cronica induce "alterazioni compensatorie" in alcuni *organi bersaglio* con l'intento di garantire nel breve periodo il corretto funzionamento emodinamico. Questi meccanismi di adattamento, seppure necessari, si traducono nel lungo periodo in incremento della mortalità e morbilità cardiocircolatoria poiché, in realtà, gli organi bersaglio lavora-

Figura 3. Variazione della concentrazione plasmatica di noradrenalina in ortostatismo dopo somministrazione di barnidipina e nitrendipina (A); e conseguente riduzione della resistenza dell'arteria brachiale nello stesso gruppo di soggetti (B). (Dati da Argenziano L et al 1998¹⁹).



no per anni in condizioni anormale²⁰.

Un'impressionante mole di studi clinici e sperimentali ha dimostrato che l'incremento degli eventi cardiovascolari è prevalentemente mediato da tre tipi di danno d'organo:

- ipertrofia ventricolare sinistra (IVS);
- disfunzione diastolica (DD);
- insufficienza renale cronica (IRC).

Poiché l'obiettivo del trattamento è quello di ridurre gli eventi, è necessario che il farmaco antiipertensivo dimostri non solo di ridurre i valori pressori ma anche di bloccare, o quanto meno di rallentare, il danno agli organi bersaglio.

Ipertrofia ventricolare sinistra

L'incremento del volume e della massa ventricolare è un fenomeno tipicamente indotto dall'aumentato carico pressorio sul ventricolo sinistro: a questa condizione si associa, sin dalle fasi più precoci, quando gli incrementi sono ancora modesti, un aumentato rischio di eventi^{21,22}. Viceversa, numerosi studi di intervento con varie classi di antiipertensivi hanno dimostrato che la regressione dell'IVS determina una parallela riduzione degli eventi²³⁻²⁵. Un altro determinante cruciale nello sviluppo di IVS, oltre al carico pressorio, è dato dalla ridotta distensibilità delle grandi arterie (aorta), come dimostrato dall'esistenza di una relazione inversa fra distensibilità e massa ventricolare sinistra o volume della camera striale^{26,27}. Poiché i CCB sono molto efficaci nel ridurre le resistenze periferiche anche dei vasi di grande calibro, si può ipotizzare che la loro somministrazione negli

ipertesi possa indurre una marcata regressione dell'IVS.

In realtà effetti benefici sull'ipertrofia ventricolare sinistra sono stati registrati sia per i CCB che per i farmaci che agiscono sull'asse Renina-Angiotensina (ACE-inibitori ed ARB)^{28,29}. In questo contesto è interessante notare che in alcuni studi la regressione dell'IVS era maggiore se il calcioantagonista non attivava il tono simpatico³⁰.

Barnidipina ed IVS. Poiché la valutazione della distensibilità e di altri parametri dei grossi vasi, per esempio le caratteristiche dell'onda arteriosa, richiedono procedure invasive, sono state approntate metodiche ultrasonografiche per condurre queste valutazioni su vasi facilmente accessibili: un distretto che si presta bene ad indagini di questo tipo è quello carotideo. In un recente studio su pazienti con ipertensione di grado 1-2 di nuova diagnosi, trattati per 6 mesi con barnidipina (10-20 mg/die), con l'obiettivo di raggiungere un target pressorio <140/90 mmHg, sono stati analizzati vari parametri ecografici con l'intento di verificare gli effetti del trattamento su distensibilità arteriosa, riflessione d'onda e performance ventricolare sinistra; i risultati sono stati comparati a quelli osservati in una popolazione analoga per altre variabili ma normotensa³¹. A fronte di una consistente riduzione dei valori pressori (PAS=-21 mmHg e PAD=-15 mmHg) è stata osservata una migliore emodinamica arteriosa, con onde più regolari e minor numero di onde di ritorno, indice di migliorato flusso anterograde.

Disfunzione diastolica

La disfunzione diastolica è stata per anni, e rimane ancora in par-

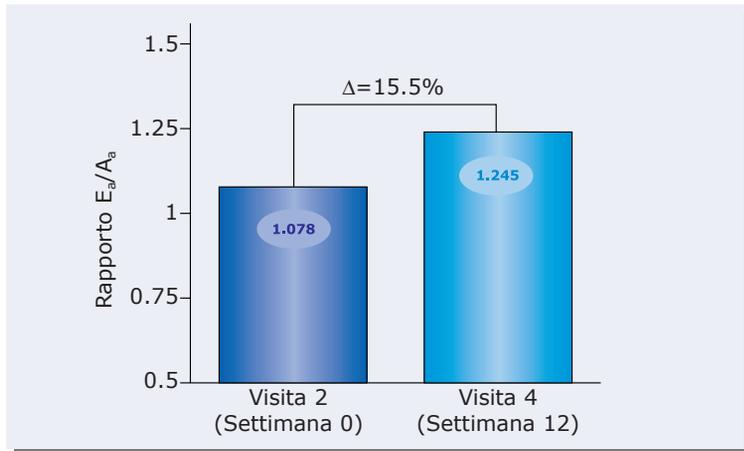
te, un reperto fisiopatologico di difficile interpretazione, ma certamente correlato (anche) all'IVS. Come ben dimostrato nello studio ELVERA, il trattamento con CCB di ipertesi con IVS comporta precocemente, già alla normalizzazione dei valori pressori, il miglioramento della funzione diastolica, un reperto che continua a migliorare nei mesi successivi in parallelo con la riduzione dell'ipertrofia ventricolare³². In un trial con barnidipina (10 mg/die) della durata di 12 settimane in 30 pazienti ipertesi con sindrome metabolica, si è osservata non solo una consistente riduzione dei valori pressori ma un significativo miglioramento della funzione diastolica valutata con tecniche di imaging Doppler tissutale (TDI)³³. Questa tecnica consente l'analisi di segnali velocimetrici di elevata ampiezza e bassa frequenza, di esclusiva origine tissutale, e di separare questi segnali da quelli originati dal flusso intravascolare. In questo caso è stato possibile verificare che la somministrazione di barnidipina per 12 settimane, pur non determinando regressione dell'IVS in conseguenza della durata troppo breve del trial, determinava un miglior rilassamento della camera ventricolare sinistra, come dimostrato dal rapporto delle velocità di picco E/A (figura 4).

Questo dato suggerisce che la riduzione del carico pressorio ventricolare ottenuta con barnidipina consente di migliorare la dinamica ventricolare. Nello studio non sono state osservate alterazioni dell'omeostasi glucidica e lipidica, nè eventi avversi direttamente o indirettamente legati al farmaco.

Nefropatia

Il rene è contemporaneamente causa e *target organ* della malattia

Figura 4. Cinetica della camera ventricolare sinistra misurata come rapporto E_s/A_o dopo 12 settimane di trattamento con barnidipina. (Dati da Angeli F 2008³³).



ipertensiva³⁴. L'ipertensione arteriosa può infatti condurre allo sviluppo di IRC attraverso meccanismi che coinvolgono prevalentemente le strutture glomerulari, sulle quali lo stimolo pressorio cronico induce alterazioni prima funzionali e successivamente strutturali: nel lungo periodo ne consegue che i glomeruli funzionali si riducono, irreversibilmente, di numero. Date queste premesse è chiaro che un adeguato controllo della pressione arteriosa rappresenta un elemento indispensabile per la protezione della funzione renale.

Gli ACE-inibitori sono considerati i farmaci di elezione nel trattamento della nefropatia nel paziente iperteso, in particolare quando sia presente anche diabete mellito³⁵. Purtroppo i benefici sulla proteinuria, e quindi sulla progressione del danno renale, sono direttamente proporzionali alla riduzione dei valori pressori: per questa ragione le linee guida K/DOQI prevedono un *target pressorio nei pazienti con diabete ed albuminuria >300 mg/die assai restrittivo, pari a 125/75 mmHg*^{36,37}. Tali valori sono raramente raggiungibili con i soli

ACE-inibitori: si pone quindi il problema di quale farmaco aggiungere per ottenere il valore pressorio ottimale.

Negli ultimi anni numerosi studi hanno provato una notevole efficacia dei calcio-antagonisti di ultima generazione, da soli o in associazione agli ACE-inibitori, negli ipertesi diabetici con concomitante nefropatia^{38,39}. In alcuni studi sono stati osservati effetti benefici sulla funzione renale dopo monosomministrazione di CCB di nuova generazione, come manidipina, lercanidipina e barnidipina⁴⁰. I vantaggi dei farmaci diidropiridini-

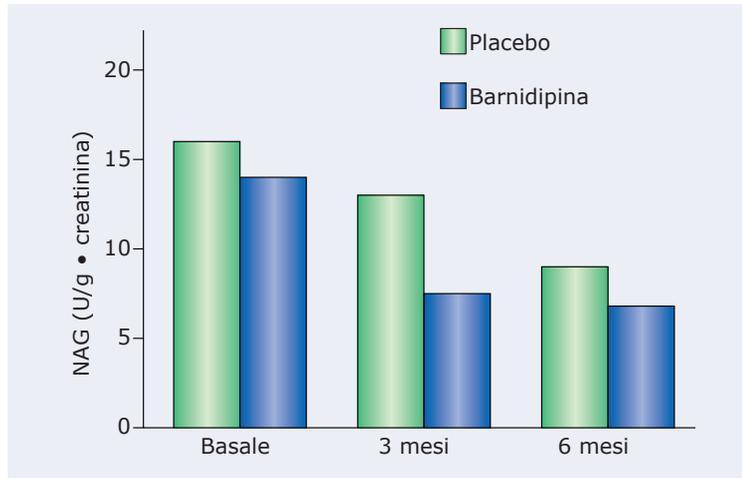
ci di nuova generazione sembrano essere associati alla loro capacità di indurre una significativa riduzione della resistenza sia dell'arteriola afferente, un meccanismo comune alla maggior parte dei calcio-antagonisti diidropiridini, *sia dell'arteriola efferente, un meccanismo peculiare invece delle molecole più recenti, fra cui la barnidipina*^{12,41}.

Barnidipina e IRC

Infine, alcuni studi sperimentali hanno dimostrato che i nuovi CCB possono migliorare la disponibilità di NO intra-renale, un effetto che si traduce in una riduzione delle resistenze vascolari glomerulari e, quindi, della velocità di filtrazione⁴². La capacità di aumentare il flusso renale è stata osservata sin dai primi studi sperimentali con barnidipina, anche in presenza di una ridotta pressione di perfusione, in virtù del suo effetto vasodilatatorio sul circolo renale particolarmente ampio⁴³.

Benché non vi siano trial di grandi dimensioni che abbiano provato la capacità di barnidipina di ridurre il tasso di eventi nei pazienti con IRC, esistono prove dirette dell'efficacia di questa molecola nel ridurre il

Figura 5. Riduzione di NAG dopo somministrazione di barnidipina o placebo in pazienti ipertesi con nefropatia. (Dati da Spieker C 1998¹⁸).



danno renale da ipertensione: per esempio, nello studio di Spieker prima citato, si registrò che la somministrazione di barnidipina riduceva l'escrezione renale di N-acetil-b-D-glucosaminidasi (NAG), un marker surrogato di danno renale (figura 5).

In altri studi, la vasodilatazione intra-renale indotta da barnidipina è risultata così ampia che nei pazienti con ipertensione nefroparenchimale ha evitato la caduta della frazione di filtrazione, una condizione che rende questi pazienti non più trattabili con ACE-inibitori: ciò ha reso quindi possibile il mantenimento del trattamento farmacologico e di procrastinare la terapia dialitica⁴⁴.

Conclusioni

La riduzione della pressione arteriosa rappresenta a tutt'oggi il fattore chiave per ridurre mortalità e morbilità vascolare. I benefici del trattamento antiipertensivo sono tanto maggiori quanto maggiori sono i valori pressori basali e quanto maggiore è il rischio cardiovascolare globale. I CCB sono dotati di elevata attività antiipertensiva e, a differenza di altre classi (diuretici e β -bloccanti), possiedono proprietà extra-pressorie capaci di agire su altri fattori di rischio aterotrombotico.

Le molecole di nuova generazione aggiungono all'elevata efficacia, tipica delle vecchie molecole, vari punti di forza: da una lunga emivita all'assenza di sti-

molazione simpatica riflessa. In questo contesto, barnidipina esprime caratteristiche emodinamiche peculiari, probabilmente derivanti da una elevata vaso-selettività, in modo particolare l'attenuazione della risposta simpatica riflessa ed una ampia vasodilatazione del circolo renale. Data l'assenza di interferenze significative con altri farmaci e con il metabolismo glucidico e lipidico, essa si presta inoltre all'associazione con altre classi di antiipertensivi, in particolare gli ACE-inibitori e gli ARB, di cui potenzia l'efficacia, consentendo ad un maggior numero di pazienti di raggiungere goal pressori anche molto selettivi, in particolare nei diabetici e nei nefrocompromessi. **T.M.**

Bibliografia

- Arsenault BJ, Pibarot P, Després JP.** The quest for the optimal assessment of global cardiovascular risk: are traditional risk factors and metabolic syndrome partners in crime? *Cardiology* 2009; 113:35-49.
- Roberts WC.** The hypertensive diseases. Evidence that systemic hypertension is a greater risk factor to the development of other cardiovascular diseases than previously suspected. *Am J Med* 1975; 59:523-532.
- Kannel WB.** Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14:83-90.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration.** Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336:1121-1128.
- Mosenkis A, Townsend RR.** Common questions and answers in the management of hypertension. Residual risk. *J Clin Hypertens* 2003; 5:362-363.
- Alderman MH, Cohen H, Madhavan S.** Epidemiology of risk in hypertensives: experience in treated patients. *Am J Hypertens* 1998; 11:874-876.
- Catanzaro DE, Kurtz TW.** Target organ damage in hypertension: mechanisms, prevention, and management. *Am J Hypertens* 2002; 15:1117-1118.
- Frohlich ED.** Target organ involvement in hypertension: a realistic promise of prevention and reversal. *Med Clin North Am* 2004; 88:209-221.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.** The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28:1462-536.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT collaborative research group.** Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blockers vs diuretic. The antihypertensive and lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981-2997.
- Matsumori A.** Calcium channel blocker-induced protection against cardiovascular damage. *Int J Cardiol* 1997; 62 (Suppl 2):S39-S46.
- Segura J, García-Donaire JA, Ruilope LM.** Calcium channel blockers and renal protection: insights from the latest clinical trials. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (Suppl 1):S64-S66.
- Yamada S, Kimura R, Harada Y, et al.** Calcium channel receptor sites for (+)-[3H]PN 200-110 in coronary artery. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;252:327-332.
- van Zweiten PA.** Pharmacological profile of barnidipine: A single optical isomer dihydropyridine calcium antagonist. *Blood Press Suppl* 1998; 7:5-8.
- Teramura T, Tashiro K, Kobayashi S, et al.** Pharmacokinetic study on mepirodipine hydrochloride: Absorption and excretion of ¹⁴C-mepirodipine hydrochloride in rats and dogs. *Clin Rep* 1990; 203-211.
- Teramura T, Tokunaga T, Matsumoto H, et al.** Metabolism of barnidipine hydrochloride, a potent calcium antagonist, in rat and dog.

- Xenobiotica 1996; 26:177-187.
17. **Teramura T, Watanabe T, Higuchi S, et al.** Metabolism and pharmacokinetics of barnidipine hydrochloride, a calcium channel blocker, in man following oral administration of its sustained release formulation. *Xenobiotica* 1997; 27:203-216.
 18. **Spieker C.** Efficacy and tolerability of once-daily barnidipine in the clinical management of patients with mild to moderate essential hypertension. *Blood Press Suppl* 1998; 1:15-21.
 19. **Argenziano L, Izzo R, Iovino G, et al.** Distinct vasodilation, without reflex neurohormonal activation, induced by barnidipine in hypertensive patients. *Blood Press Suppl* 1998; 1:9-14.
 20. **Verdecchia P, Clement D, Fagard R, et al.** Blood Pressure Monitoring. Task force III: Target-organ damage, morbidity and mortality. *Blood Press Monit* 1999; 4:303-317.
 21. **Devereux RB, de Simone G, Ganau A, et al.** Left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in hypertension: stimuli, functional consequences and prognostic implications. *J Hypertens Suppl* 1994; 12:S117-S127.
 22. **Pierdomenico SD, Lapenna D, Cuccurullo F.** Regression of echocardiographic left ventricular hypertrophy after 2 years of therapy reduces cardiovascular risk in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2008; 21:464-470.
 23. **Gerdts E, Cramariuc D, de Simone G, et al.** Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Eur J Echocardiogr* 2008; 9:809-815.
 24. **Verdecchia P, Angeli F, Pittavini L, et al.** Regression of left ventricular hypertrophy and cardiovascular risk changes in hypertensive patients. *Ital Heart J* 2004; 5:505-510.
 25. **Verma A, Meris A, Skali H, et al.** Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial infarction) Echocardiographic Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 1:582-591.
 26. **Bouthier JD, De Luca N, Safar ME.** Cardiac hypertrophy and arterial distensibility in essential hypertension. *Am Heart J* 1985; 109:1345-1352.
 27. **Meenakshisundaram R, Kamaraj K, Murugan S, et al.** Aortic stiffness and distensibility among hypertensives. *Ann N Y Acad Sci* 2009; Suppl 1:E68-E71.
 28. **Islim IF, Watson RD, Ihenacho HN, et al.** Amlodipine: effective for treatment of mild to moderate essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *Cardiology* 2001; 96 (Suppl 1):10-18.
 29. **Dahlof B, Zanchetti A, Diez J, et al; REGAAL Study Investigators.** Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002; 20:1855-1864.
 30. **Takami T, Shigematsu M.** Effects of calcium channel antagonists on left ventricular hypertrophy and diastolic function in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2003; 25:525-535.
 31. **Palombo C, Malshi E, Morizzo C, et al.** Arterial wave reflection during antihypertensive therapy with barnidipine: a 6-month, open-label study using an integrated cardiovascular ultrasound approach in patients with newly diagnosed hypertension. *Clin Ther* 2009; 31:2873-2885.
 32. **Terpstra WF, May JF, Smit AJ, et al.** Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001; 19:303-309.
 33. **Angeli F, Repaci S, Borgioni C, et al.** Effects of barnidipine on blood pressure and left ventricular diastolic function in patients with hypertension and metabolic syndrome: a 12-week, open-label noncomparison study. *Current Therapeutic Research* 2008; 69:207-220.
 34. **Iannella P, Cappelli P.** Resistant hypertension. *Trends Med* 2010; 10:199-207.
 35. **Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al.** Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135:73-87.
 36. **KDOQI.** KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49 (2 Suppl. 2):S12-S154.
 37. **Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI).** K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (5 Suppl. 1):S1-S290.
 38. **Parving HH.** Calcium antagonists and cardiovascular risk in diabetes. *Am J Cardiol* 1998; 82:42R-44R.
 39. **Robles NR.** Calcium antagonists and renal failure progression. *Ren Fail* 2008; 30:247-255.
 40. **Zanchi A, Brunner HR, Waeber B, et al.** Renal haemodynamic and protective effects of calcium antagonists in hypertension. *J Hypertens* 1995; 13(12 Pt1):1363-1375.
 41. **Sica DA, Gehr TW.** Calcium-channel blockers and end-stage renal disease: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12:123-131.
 42. **Nagaoka A.** Pharmacological characteristics of a new calcium antagonist, manidipine: beneficial effects on renal circulation and vascular changes. *Am Heart J* 1993; 125:560-565.
 43. **Noda H, Fujita T, Ogada E.** The role of renal hemodynamics in the antihypertensive action of mepirodipine, a new calcium antagonist. *Jpn Circ* 1992; 56:21-26.
 44. **Yuasa S, Shoji T, Sumikura T, et al.** Effect of barnidipine hydrochloride on blood pressure and renal parenchymal hypertension. *Prog Med* 1995; 15:2378-2382.