КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ: ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ НИФЕДИПИНА

ВСЕ ЛИ ПРОЛОНГИРОВАННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ НИФЕДИПИНА ОДИНАКОВЫ?

В.Г. Кукес, Д.А. Сычев

Кафедра клинической фармакологии ММА им. И.М. Сеченова

Все ли пролонгированные лекарственные формы нифедипина одинаковы?

В.Г. Кукес, Д.А. Сычев

Кафедра клинической фармакологии ММА им. И.М. Сеченова

Публикация посвящена антагонисту кальция нифедипину в лекарственных формах длительного действия. Приводится сравнение технологических особенностей этих форм, рассматриваются фармакокинетические и фармакодинамические эффекты. Анализируются данные литературы о терапевтических эффектах нифедипина в различных формах длительного действия при артериальной гипертензии и стенокардии напряжения. Освещаются вопросы безопасности лечения. Делается заключение о преимуществах нифедипина в форме гастроинтестинальной терапевтической системы (GITS).

Ключевые слова: нифедипин ретард, нифедипин GITS, фармакология, лекарственные формы, артериальная гипертензия, стенокардия напряжения

РФК 2006; 1: 49-54

Are all the prolonged drug formulations of nifedipine the same?

V.G. Kukes, D.A. Sychev

Department of clinical pharmacology, Moscow medical academy named after Setchenov I.M.

Publication is devoted to the calcium antagonist nifedipine in drug formulations of the prolonged action. Comparison of technological peculiarities of these formulations is given, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects are reviewed. Data about therapeutic effects of nifedipine in different forms of the prolonged action at arterial hypertension and stable angina are observed. Questions of treatment safety are discussed. Conclusion about advantages of nifedipine in the formulation of gastrointestinal therapeutic system (GITS) is made.

Key words: nifedipine retard, nifedipine GITS, pharmacology, drug formulations, arterial hypertension, stable angina

Rational Pharmacother. Card. 2006; 1:49-54

Среди всех групп лекарственных средств (ЛС), применяемых в кардиологической практике, блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) имеют, пожалуй самую «интригующую» историю своего применения. Созданный еще в конце 60-х г. XX века, нифедипин быстро вошел в повседневную клиническую практику для лечения широкого круга сердечно-сосудистых заболеваний. В качестве антиангинального ЛС его применяли при всех формах ИБС (инфаркте миокарда, нестабильной стенокардии, стенокардии напряжения), в качестве антигипертензивного ЛС – у больных с артериальной гипертензией (АГ), а в качестве вазодилататора даже у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Однако, начиная с середины 80-х г. XX века начали появляться данные о неблагоприятном действии нифедипина (короткодействующего) при его длительном применении у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. В основном эти данные базировались на нескольких крупных мета-анализах и лишь на небольшом числе мультицентровых рандомизирован-

ных исследований. Так, мета-анализ 16 контролируемых клинических исследований выявил увеличение смертности у больных ИБС при приеме нифедипина в высоких дозах (более 60 мг/сут), при этом коэффициент риска для дозы 20 мг/сут составил 1,01 и для дозы 80 мг/сут - 2,83 (C.D. Furberg и соавт.) [10]. Этот факт объясняется способностью кортокодействующего нифедипина вызывать рефлекторную активацию симпатико-адреналовой системы (САС) в ответ на «быструю» вазодилатацию [8]. Именно рефлекторная активация САС провоцирует ишемию миокарда, нарушения ритма сердца и т.д. С этого времени начинается дискредитация нифедипина и других БМКК в медицинской практике. Но с середины 90-х г. XX века появились результаты рандомизированных исследований, в которых было показано, что применение новых БМКК (амлодипина, фелодипина и т.д.) и пролонгированных лекарственных форм нифедипина безопасно и не повышает смертность пациентов с АГ. Позже результаты мультицентровых исследований подтвердили безопасность и

высокую эффективность пролонгированных лекарственных форм нифедипина. К пролонгированным лекарственным формам нифедипина относят гастроинтенстинальные терапевтические системы (GITS) и формы ретард [7,9,13,14]. Пролонгированные лекарственные формы нифедипина в настоящее время отнесены к БМКК IIA поколения, к которому относятся также пролонгированные формы верапамила и дилтиазема (табл. 1).

Место пролонгированных лекарственных форм нифедипина в терапии артериальной гипертензии

Способность нифедипина расслаблять гладкую мускулатуру артерий мышечного типа и артериол и таким образом уменьшать общее периферическое сопротивление (ОПСС) послужила основанием для широкого его использования при АГ. Кроме того, пролонгированные лекарственные формы нифедипина обладают рядом благоприятных эффектов для больных АГ [1,2,4,15].

- Применение пролонгированных лекарственных форм нифедипина способствует обратному развитию гипертрофии левого желудочка, которая является независимым фактором риска возникновения сердечной недостаточности, ИБС, нарушений ритма сердца.
- Пролонгированные лекарственные формы нифедипина не обладают отрицательными метаболическими эффектами, т.е. являются метаболически нейтральными ЛС.

По гипотензивной активности пролонгированные лекарственные формы нифедипина не отличаются от других основных групп антигипертензивных препаратов (диуретики, β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов). Отличительной особенностью их гипотензивного эф-

фекта является его дозозависимость - чем выше доза, тем сильнее антигипертензивный эффект.

В настоящее время пролонгированные лекарственные формы нифедипина показаны в качестве базисной антигипертензивной терапии: у пожилых больных, при изолированной систолической гипертензии, у больных с сопутствующей стенокардией [1,2,4,15].

Пролонгированные лекарственные формы нифедипина могут применяться как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Если монотерапия не обеспечивает снижения АД ниже 140/90 мм рт.ст., рекомендуется комбинировать эти препараты с ингибиторами АПФ или β-адреноблокаторами. В настоящее время на основании результатов мультицентровых контролируемых рандомизированных исследований четко определено место пролонгированных лекарственных форм нифедипина в терапии артериальной гипертензии и ИБС, что нашло отражение как в европейских, так и в отечественных рекомендациях по лечению соответствующих нозологий [1,2,4,15].

Место пролонгированных лекарственных форм нифедипина в терапии стенокардии напряжения

Пролонгированные лекарственные формы нифедипина относятся к антиангинальным препаратам, одновременно снижающим потребность миокарда в кислороде и увеличивающим доставку кислорода к миокарду. Они уменьшают потребность миокарда в кислороде благодаря периферической вазодилатации артерий, что приводит к значительному уменьшению постнагрузки на миокард. Пролонгированные лекарственные формы нифедипина увеличивают доставку кислорода к миокарду за счет спазмолитического действия на коронарные сосуды и, таким обра-

Таблица 1. Классификация блокаторов медленных кальциевых каналов

Группа	I поколение	II поколение	
		Α	В
		(пролонгированные и ретардные	(новые химические
		лекарственные формы)	соединения)
Дигидро-пиридины	Нифедипин	• Нифедипин GITS:	Амлодипин
		Осмо Адалат,	Лацидипин
		Нифекард XL(SR/GITS)	Фелодипин
		• Нифедипин ретард:	Никардипин
		Адалат-SL	Исрадипин
		Кордафлекс ретард,	Нисолдипин
		Кордипин XL и др.	Нитрендипин
Бензотиазепины	Дилтиазем	Дилтиазем SR	-
Фенилалкиламины	Верапамил	Верапамил SR	-
Примечание. SR, SL – лекарсті	венне формы с замедлен	ным высвобождением	

зом, увеличивают коронарный кровоток [1,2,4,15].

В настоящее время пролонгированные лекарственные формы нифедипина рекомендуются для лечения больных стенокардией напряжения в следующих случаях: при наличии противопоказаний к назначению β-адреноблокаторов или выраженных нежелательных реакций; при вазоспастической стенокардии [1,2,4,15].

Кроме того, рекомендовано добавление пролонгированных лекарственных форм нифедипина к β-адреноблокаторам или органическим нитратам, если монотерапия этими препаратами не дает достаточного эффекта.

Особенности «строения» различных пролонгированных лекарственных форм нифедипина

Несмотря на то, что место пролонгированных лекарственных форм нифедипина в терапии артериальной гипертензии и ИБС четко определено, существование нескольких разновидностей ЛС из этой группы ставит вопрос о различиях между ними, которые могут иметь клинические последствия, влияя на выбор препарата. В настоящее время ко II поколению лекарственных форм нифедипина относят 2 типа: гастроинтестинальные системы и ретардные формы. Эти формы принципиально отличаются по строению. Следует отметить, что именно строение лекарственной формы нифедипина в многом определяет его фармакокинетику, фармакодинамику, а в конечном итоге и эффективность, и безопасность у пациентов [3, 9].

Гастроинтестинальные системы нифедипина представлены двумя вариантами: это так называемая лекарственная форма GITS-XL и осмотическая система (ОСМО-Адалат). При этом основным принципом функционирования GITS является медленное и равномерное высвобождение нифедипина [3,11].

Лекарственную форму GITS-XL имеет пролонгированный препарат нифедипина Нифекард. Наружная оболочка таблетки Нифекарда XL (третья фаза) двухслойная. Сверху желтый (светоустойчивый) слой, который защищает активное вещество - нифедипин от разрушения под действием света. Этот слой растворяется в желудке. Под ним кислотоустойчивый слой, он растворяется в двенадцати-перстной кишке. Жидкость из кишечника проникает внутрь таблетки, при этом начинает «работать» фаза, образованная гелем – матриксом из эфира целлюлозы и моно-, ди- и триглицеридов. Эта «работа» заключается в том, что гранулы, содержащие нифедипин смываются с поверхности, а в геле - матриксе открываются поры и формируются каналы, по которым тоже выделяются гранулы с нифедипином, поверхностноактивным веществом, полимером, растворимым в воде, и целлюлозой. Структура таблетки начинает напоминать губку. Гранулы выделяются в просвет кишечника, и из них высвобождается нифедипин. Гель-матрикс является биологически инертным и в неизменном виде выводится кишечником. Уникальность строения таблетки Нифекард XL обеспечивает равномерное высвобождение гранул из «губки» и активного вещества из гранул. Благодаря этому нифедипин поступает в просвет кишечника, а, следовательно и всасывается в кровь постепенно и стабильно (равномерно), т.е. одно и то же количество вещества в единицу времени.

Осмотическая система высвобождения нифедипина представляет собой таблетку, внутри которой находится «контейнер» с гранулами нифедипина, а под ним- осмотически активный матрикс. Вся эта «конструкция» покрыта кишечнорастворимой оболочкой. Когда таблетка поступает в кишечник, в матрикс попадает вода, он набухает и постепенно выдавливает гранулы нифедипина из контейнера через специальное отверстие. При этом также обеспечива-

Таблица 2. Клинико-фармакологическая характеристика пролонгированных лекарственных форм нифедипина

Показатель	GITS (форма XL и осмотическая система)	Форма ретард		
Характер высвобождения	Нифедипин поступает в просвет кишечника	С растворением каждого слоя		
нифедипина	постепенно и стабильно (равномерно),	матрицы высвобождается очередная		
	т.е. одно и то же количество вещества	«порция» нифедипина, т.е. нифедипин		
	в единицу времени	поступает в просвет кишечника		
		не равномерно, а порционно		
Период полувыведения (T _{1/2}), ч	11-16	4-6		
Время достижения максимальной				
концентрации (Tmax)	5-6	1-2		
Длительность действия	24	12-16		
Кратность приема	1 раз в сутки	1-2 раза в сутки		

ется равномерное попадание нифедипина в просвет кишечника [11].

Лекарственные формы нифедипина с замедленным высвобождением в основном представлены таблетками ретард (нифедипин ретард). Таблетки ретард состоят из многослойной матрицы, каждый слой которой содержит гранулы нифедипина. Они, как правило, представляют собой микрогранулы нифедипина, окруженные многослойной матрицей. При попадании в кишечник происходит послойное растворение таблетки ретард. С растворением каждого слоя матрицы, высвобождается очередная «порция» нифедипина, таким образом нифедипин поступает в просвет кишечника, а, значит и всасывается в кровь неравномерно, а порционно (таблица 2) [3].

Клинико-фармакологические различия между пролонгированными лекарственными формами нифедипина

Как уже упоминалось выше, особенности строения пролонгированных лекарственных форм нифедипина во многом определяют различия между ними в фармакокинетике, фармакодинамике, клинической эффективности и безопасности. Медленное и равномерное поступление гранул нифедипина в просвет кишечника при приеме GITS обусловливает плавное нарастание концентрации нифедипина в плазме крови и действие в течении суток, что характеризуется длительными периодом полувыведения и временем наступления максимальной концентрации (рис. 1) [11]. При применении нифедипина ретард гранулы нифедипина поступают в просвет кишечника путем последовательного «смывания» слоев, т.е. порционно, поэтому концентрация нифедипина нарастает несколько быстрее, что, в свою очередь, характеризуется более короткими периодом полувыведения и временем наступления максимальной концентрации [11]. Очевидно, что фармакокинетика пролонгированных лекарственных форм нифедипина будет влиять на их эффективность и безопасность, а также на режим дозирования.

Известно, что именно рефлекторная активация САС лежит в основе развития большинства нежелательных лекарственных реакций (НЛР), а также ухудшения прогноза больных при применении короткодействующего нифедипина. Рефлекторная активация связана с быстрым нарастанием концентрации нифедипина в плазме крови и быстрым ее снижением, что характеризуется такими показателями как время достижения максимальной концентрации и период полувыведения. Доказано, что чем короче время достижения максимальной концентрации и период полувыведения нифедипина, тем сильнее рефлекторная активация САС [8]. С. Toal и соавт. сопоставили фармакокинетику различных лекарственных форм нифедипина (капсулы короткодействующего нифедипинараза в сутки, нифедипин GITS- 1 раз в сутки, нифедипин ретард- 2 раза в сутки) с его фармакодинамическими эффектами при их длительном применении [17]. Наиболее длительным периодом полувыведения и временем достижения максимальной концентрации обладает нифедипин GITS по сравнению с нифедипином ретард и короткодействующим нифедипином. Показано, что при одинаковой способности снижать АД нифедипин ретард и особенно короткодействущий нифедипин в большей степени, чем нифедипин GITS, приводили к увеличению ЧСС, что является проявлением рефлекторной активации САС. Автор это связывает с тем, что именно нифедипин GITS характеризуется наиболее длительным временем достижения максимальной концентрации [17]. В исследовании R. Botero и соавт. сравнивали безопасность 2 прологированных лекарственных форм нифедипина: GITS и ретард. Пациенты с АГ I и II степени были рандомизированны в 2 группы (46 пациентов в

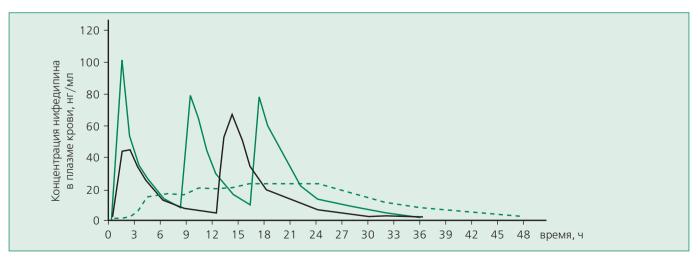


Рис. 1. Фармакокинетические кривые короткодействующего нифедипина (зеленая линия), нифедипина ретард (черная линия), и нифедипина GITS (пунктирная линия) [11].

группу нифедипина GITS и 45 пациентов в группу нифедипина ретард) [5]. Длительность наблюдения составила 8 недель. В группе нифедипина GITS НЛР возникли у 8 пациентов, а в группе нифедипина ретард у 9. Следует отметить, что в исследование было включено небольшое количество пациентов, а наблюдение проводилось в течение короткого срока [5]. Однако в самом крупном сравнительном исследовании пролонгированных лекарственных форм нифедипина — Breekveldt-Postma NS и Herings RMC (2005) было показано, что НЛР реже наблюдаются при применении нифедипина GITS по сравнению с нифедипином ретард. Авторы констатируют тот факт, что именно НЛР являлись одной из самых частых причин отказа от приема нифедипина ретард [6].

Кроме того, можно предположить, что GITS является наиболее безопасной лекарственной формой нифедипина не только в отношении развития НЛР, но и в отношении прогноза. Это подтверждается результатами работы Т. Taniwa и соавт., которые ретроспективно проанализировали смертность пациентов, перенесших инфаркт миокарда и применявших различные лекарственные формы нифедипина [16]. Оказалось, что смертность в течение 7 лет в группе короткодействующего нифедипина (617 пациентов) составила 6,2%, в группе нифедипина ретард- 3,4% (527 пациента), в группе нифедипина GITS- 1,2% (923 пациента), а у пациентов, не принимавших БМКК (2778 пациентов), 1,7%. Кроме того, проведя многофакторный анализ, авторы пришли к выводу, что существует обратная экспоненциальная зависимость между относительным риском смертности больных и периодом полувыведения применяемой лекарственной формы нифедипина. Это означает, что, чем короче период полувыведения препарата тем выше риск смерти. С этих позиций, можно предположить, что наиболее безопасными являются пролонгированные лекар-

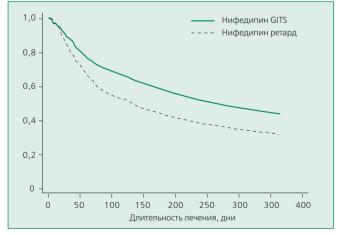


Рис. 2. Приверженность терапии при длительном применении нифедипина GITS и нифедипина ретард [6].

ственные формы нифедипина с более продолжительным периодом полувыведения, т.е. GITS по сравнению с формами ретард (см. табл. 2) [16].

Известно, что кратность приема лекарственного препарата, в большинстве случаев зависит от его периода полувыведения: чем длиннее период полувыведения, тем реже необходимо принимать ЛС в течение суток. Так, нифедипин GITS имеет период полувыведения 11-16 ч, поэтому применяется 1 раз в сут [11]. В отличие от нифедипина GITS нифедипин ретард имеет период полувыведения 4-6 ч, поэтому применяется 2 раза в сут, хотя у некоторых больных достаточно применять 1 раз в сут [11]. Кратность применения препарата также может определять приверженность лечения: чем чаще применяется препарат в течение суток, тем хуже приверженность. В уже упоминавшееся исследование Breekveldt-Postma NS и Herings RMC было включено 5889 пациентов с АГ: 951 принимали нифедипин в виде таблеток ретард (2 раза в сут) и 4938 принимли нифедипин в виде гастроинтестинальной системы (1 раз в сут) [6]. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям и терапии. Оказалось, что через 1 год нифедипин ретард продолжали принимать 32% пациентов, а нифедипин GITS- 42%. При этом относительный риск составил 1,4 (95% доверительный интервал 1,33-1,57). Это означает, что при приеме нифедипина ретард пациенты в 1,4 раза чаще отказываются от его применения по сравнению с нифедипином GITS (рис. 2). При применении нифедипина GITS отмечалась лучшая приверженность терапии, т.е. реже отмечались «пропуски» в приеме препарата. С другой стороны, как уже указывалось, нифедипин GITS реже вызывал НЛР [6]. Большая приверженность терапии при применении нифедипина GITS по сравнению с нифедипином ретард была продемонстрирована в более раннем мета- анализе 6 рандомизированных контролируемых исследований, который проведен M. Iskedjian и соавт. [12].

В небольших рандомизированных исследованиях продемонстрирована сопоставимая антигипертензивная эффективность 2 пролонгированных лекарственных форм нифедипина- GITS и ретард [5, 17]. Однако положительное влияние на прогноз, а также кардио- и вазопротективные эффекты у больных АГ и ИБС были продемонстрированы в мультицентровых исследованиях только при применении нифедипина GITS, а не нифедипина ретард.

В исследовании SYST-EUR выявлено достоверное снижение риска развития инсульта на фоне использования пролонгированных антагонистов кальция на 42%, сердечно-сосудистых осложнений — на 31%, общей смертности — на 27%. В группе активного лечения был достигнут целевой уровень АД в 40% случаев. Исследования INSIGHT и ENCORE показали, что

нифедипин GITS обладает выраженным кардиопротективным эффектом у больных АГ. Так, в исследовании INSIGHT было показано, что нифедипин GITS способствует замедлению атеросклероза сонных и коронарных артерий [7]. В исследовании ENCORE нифедипин GITS вызывал устранение эндотелиальной дисфункции коронарных артерий, которая является сильным предиктором смертности [9]. Клиническими проявлениями описанных эффектов является снижение частоты «конечных точек» (общая смертность, сердечно-сосудистая смертность, фатальные и нефатальные инфаркты миокарда и т.д.) у больных АГ на фоне применение нифедипина GITS. В 2004 г завершилось исследование ACTION, цель которого состояла в изучении эффективности нифедипина GITS у больных со стабильной стенокардией напряжения [13]. В это исследование было включено 7665 пациентов. Начальная доза нифедипина GITS составляла 30 мг, поддерживающая - 60 мг. Минимальный срок наблюдения составил 4 года. За это время регистрировалась частота первичной комбинированной конечной точки (общая смертность, ИМ, экстренная коронароангиография в связи с рефрактерной стенокардией, выраженная сердечная недостаточность, инвалидизирующий инсульт, реваскуляризация периферических сосудов). Частота регистрации первичной конечной точки была практически одинаковой в группе нифедипина GITS (4.60 на 100 человеко-лет) и плацебо (4.75). В то же время прием нифедипина GITS ассоциировался со снижением частоты вторичной конечной точки (смерть, любое сердечно-сосудистое событие или вмешательство): 9.32 против 10.50 на 100 человеколет (p=0.0012). Это было обусловлено преимущественно снижением потребности в коронароангиографии и коронарных вмешательствах у больных, принимавших нифедипин GITS [13].

Заключение

Таким образом, результаты проведенных к настоящему времени исследований позволяет сделать следующие выводы:

- 1. Пролонгированные лекарственные формы нифедипина (нифедипин GITS и нифедипин ретард) являются современными антигипертензивными и антиангинальными ЛС, которые являются препаратами выбора в определенных клинических ситуациях.
- 2. Нифедипин GITS имеет более длительное время наступления максимальной концентрации и период полувыведения, по сравнению с нифедипином ретард. Именно с этим связаны более низкая частота НЛР и отсутствие негативного влияния на прогноз при применении нифедипина GITS.

- 3. Антигипертензивная эффективность двух пролонгированных лекарственных форм нифедипина сопоставима между собой.
- 4. Положительное влияние на прогноз, а также кардио- и вазопротективные эффекты у больных АГ и ИБС были продемонстрированы в мультицентровых исследованиях в первую очередь при применении нифедипина GITS, а не нифедипина ретард.

Литература

- 1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Руководство для врачей. - М.: Универсум Паблишинг, 2000. С.97-110; 150-152.
- 2. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. М.: Геотар-Мед, 2004.
- 3. Коржавых Э.А., Румянцев А.С. Таблетки и их разновидности. Российские аптеки. 2003, ?13, с. 12-16.
- 4. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антагонисты кальция. М.: АОЗТ Информатик, 1999. 176 с.
- 5. Botero R, Aroca G, Asa G, Gonzalez M. Efficacy and safety of two different formulations of nifedipine (GITS) vs. slow release microgranules in patients with mild and moderate hypertension. J Hum Hypertens 2002;16(suppl 1):S156-60.
- Breekveldt-Postma NS, Herings RMC. Persistence with antihypertensives related to formulation: the case of nifedipine. Ann Pharmacother. 2005 Feb;39(2):237-42.
- 7. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. 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 2000; 356: 366–372.
- 8. Champlain J, Karas M, Nguyen P, et al. Different effects of nifedipine and amlodipine on circulating catecholamine levels in essential hypertensive patients. J Hypertens. 1998;16:1357–1369.
- ENCORE Investigators. Effect of nifedipine and cerivastatin on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease: the ENCORE I Study (Evaluation of Nifedipine and Cerivastatin On Recovery of coronary Endothelial function). Circulation. 2003 Jan 28;107(3):422-8.
- Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation 1995;92: 1326-31.
- 11. Grundy JS, Foster RT. The nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS). Evaluation of pharmaceuti cal, pharmacokinetic and pharmacological properties. Clin Pharmacokinet1996;30:28-51.
- 12. Iskedjian M, Einarson TR, MacKeigan LD, Shear N, Addis A, Mittmann N, Ilersich AL. Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: evidence from a meta-analysis. Clin Ther. 2002 Feb;24(2):302-16.
- 13. Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, de Brouwer S, Poole-Wilson PA; ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. J Hypertens. 2005 Mar;23(3):641-8.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birdenhager WH, et al. for the Systolic Hypertension in Europe (SYST-EUR) Trial Investigators. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet 1997; 350:757–764.
- 15. Opie L. Drugs for the heart. Philadelphia. -1995.
- Taniwa T, Miyataka M, Kimura A, Taniguchi M, Hirano Y, Hayashi T, Ishikawa K. Calcium antagonists for secondary prevention of myocardial infarction: is there a need to shift from short-acting to long-acting types? Circ J. 2005 Nov;69(11):1308-14
- 17. Toal CB, Laplante L. Is there a difference in hypertensive patient compliance between a once a day or twice a day nifedipine? Am J Hypertension 1995;8(4(2)):D17.