

ДИГИДРОПИРИДИНОВЫЕ АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ: РОЛЬ В СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Е.В. Шилова, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Росмедтехнологий, Москва

Дигидропиридиновые антагонисты кальция: роль в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний

Е.В. Шилова, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва

Приводится классификация антагонистов кальция (АК). Анализируются результаты крупных исследований (STONE, STOP-Hypertension-2, ALLHAT, ASCOT-BPLA и др.) по оценке влияния АК на риск сердечно-сосудистых осложнений. Отмечается место дигидропиридиновых АК в современных рекомендациях по лечению артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца. Приведены результаты пилотного исследования по сравнению эффективности двух препаратов амлодипина – оригинального Норваска и дженерика Стамло М.

Ключевые слова: антагонисты кальция, дигидропиридины, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистый риск, амлодипин.

РФК 2008;2:53-57

Dihydropyridine calcium antagonists: the role in current therapy of cardio-vascular diseases

E.V. Shilova, S.Y. Martsevich

State Research center of preventive medicine of Rosmedtechnology, Moscow

Classification of calcium antagonists (CA) is presented. Results of the large clinical trials (STONE, STOP-Hypertension-2, ALLHAT, ASCOT-BPLA etc.) devoted to estimation of CA effects on the risk of cardiovascular complications are analyzed. The significant place of dihydropyridine CA in current guidelines on arterial hypertension and ischemic heart disease therapy is underlined. Results of a pilot study on comparison of two amlodipines (original Norvasc and generic Stamlo M) are discussed.

Key words: calcium antagonists, dihydropyridines, arterial hypertension, ischemic heart disease, cardiovascular risk, amlodipine.

Rational Pharmacother. Card. 2008;2:53-57

Классификация антагонистов кальция

Блокаторы кальциевых каналов, или антагонисты кальция (АК), уже давно широко применяются в кардиологической практике. С клинической точки зрения, наиболее значимым представляется разделение АК на производные дигидропиридина (селективно блокируют кальциевые каналы в кровеносных сосудах, не обладают негативным дромоторным эффектом, в меньшей степени снижают сократительную способность миокарда): нифедипин, амлодипин, лацидипин и др.; и недигидропиридиновые АК: фенилалкиламины (верапамил) и бензотиазепины (дилтиазем), которые в одинаковой степени блокируют кальциевые каналы в сердце и кровеносных сосудах, угнетают автоматизм синусового узла, замедляют АВ-проводимость, снижают сократимость миокарда.

Кроме того, антагонисты кальция подразделяют также на препараты первого и второго поколения. К первому поколению относят таблетки обычной продолжительности действия, которые для поддержания постоянного эффекта необходимо назначать 3 или 4 раза в день. К препаратам второго поколения относят как препараты иной химической структуры, обладающие более длительным эффектом (например, амлодипин, лацидипин), так и специальные лекарственные формы тех же самых препаратов, обладающие способностью постепенно поступать в организм (лекарст-

венные формы замедленного высвобождения). Примером последних служат многочисленные лекарственные формы нифедипина пролонгированного действия.

Весьма существенным преимуществом антагонистов кальция второго поколения является возможность назначать их 1 раз в день, что определяет удобство и большую безопасность применения. Последнее обстоятельство объясняется тем, что препараты второго поколения создают более равномерную концентрацию в крови и поэтому реже дают побочные действия. Известно, что возникновение побочных эффектов антагонистов кальция зависит не столько от концентрации препарата в крови, сколько от скорости ее нарастания [1,2,3].

Показания к применению антагонистов кальция

Общими показаниями к применению всех АК является артериальная гипертония (АГ) различного генеза, а также профилактика приступов стенокардии различной природы (включая вазоспастическую стенокардию) [4-7]. Показаниями к применению отдельных АК являются также профилактика и купирование наджелудочковых нарушений ритма сердца (верапамил и дилтиазем) [8], болезнь Рейно (нифедипин) и улучшение мозгового кровообращения после ишемических и геморрагиче-

ских инсультов (никардипин, нимодипин) [9].

В современных международных рекомендациях по лечению АГ достаточно четко определено, когда именно АК должны служить для врача «препаратами выбора», т.е. когда врач должен отдавать предпочтение именно антагонистам кальция перед другими группами гипотензивных препаратов. Такими дополнительными показаниями к назначению дигидропиридиновых АК являются пожилой возраст, изолированная систолическая АГ, наличие стенокардии, атеросклероз периферических артерий, в частности – атеросклероз сонных артерий, наличие гипертрофии миокарда левого желудочка, беременность [10-13]. Все эти дополнительные показания вытекают из результатов конкретных контролируемых исследований, продемонстрировавших преимущества именно дигидропиридиновых антагонистов кальция у данных категорий больных. Однако следует отметить, что это относится исключительно к АК 2-го поколения.

Клинические исследования антагонистов кальция

Эти рекомендации основываются на результатах ряда рандомизированных клинических исследований. В исследовании STONE (Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly) было установлено, что у 1632 пожилых людей (возраст 60-79 лет), длительное время (в среднем, 30 месяцев) получавших терапию нифедипином, частота развития сердечно-сосудистых событий (в основном, инсультов) оказалась на 60% меньше, чем у лиц, принимавших плацебо [14]. Сходные данные были получены в исследованиях SYST-Eur (Systolic hypertension - Europe) и SYST-China (Systolic hypertension in China) при сопоставлении нитрендипина и плацебо [15, 16].

В исследовании STOP- Hypertension-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study) 6614 пациента получали либо диуретик и/или бета-адреноблокатор, либо ингибитор АПФ (эналаприл или лизиноприл), либо дигидропиридиновый АК (фелодипин или исрадипин). В целом, эффект всех изучаемых гипотензивных препаратов на сердечно-сосудистую смертность оказался одинаковым. Однако в группе больных, принимавших АК, отмечено умеренное увеличение риска развития инфаркта миокарда (+23%, $p=0,018$) и застойной сердечной недостаточности (+22%, $p=0,025$) по сравнению с пациентами, принимавшими ингибиторы АПФ. При этом риск нарушений мозгового кровообращения и общая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в указанных группах оказались сопоставимыми [17, 18].

Помимо эффективного снижения систолического и диастолического АД, сопоставимого с другими классами гипотензивных препаратов, АК обладают и другими благоприятными свойствами, такими как способность за-

медлить прогрессирование толщины комплекса интима/медиа сонных артерий [19, 20]. В исследовании INTACT было показано, что под влиянием 3-летнего постоянного лечения нифедипином риск появления новых атеросклеротических бляшек в коронарных артериях уменьшался на 28% (в сравнении с приемом плацебо). Если терапия нифедипином продолжалась 6 лет, то вероятность появления новых атеросклеротических бляшек уменьшалась уже на 78% [21].

В исследовании INSIGHT (Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) сопоставляли эффективность нифедипина пролонгированного действия и мочегонных препаратов (гипотиазид/амилорид) у 6321 больных умеренной и высокой АГ и наличием, по меньшей мере, одного дополнительного фактора риска. Не было установлено различий между группами по вероятности появления первичной конечной точки (инфаркт миокарда + инсульт + смерть от сердечно-сосудистых заболеваний) и общей летальности. В то же время, среди больных, получавших нифедипин, отмечалось достоверное замедление прогрессирования толщины интима-медиа сонной артерий по сравнению с пациентами, получавшими мочегонные препараты [22].

Установлено также, что применение АК способствует регрессии гипертрофии левого желудочка. В исследовании TOMHS (Treatment of Mild Hypertension study; 902 пациента, продолжительность 4,4 года) установлено, что у относительно молодых пациентов (средний возраст 55 лет) с мягкой АД (ДАД 90-99 мм рт.ст.) гипертрофия миокарда ЛЖ на фоне терапии амлодипином уменьшается так же, как и при лечении бета-адреноблокатором (ацебутолол), альфа-адреноблокатором (доксазозин) и ингибитором АПФ (эналаприл). Кроме того, это исследование продемонстрировало хорошую переносимость и безопасность амлодипина [23].

Высокая клиническая эффективность различных АК в лечении стабильной стенокардии напряжения (частота, продолжительность и интенсивность ангинозных приступов, толерантность к физической нагрузке) по сравнению с плацебо была продемонстрирована в целом ряде небольших исследований [24-28]. Однако известны лишь единичные рандомизированные контролируемые исследования, сравнивающие долгосрочные исходы применения АК и других антиангинальных препаратов (в первую очередь, бета-адреноблокаторов) у больных стабильной стенокардией. При этом наибольшая эффективность была отмечена у АК пролонгированного действия. В исследованиях APSIS (Angina Prognosis Study In Stockholm) и TIBET (Total Ischaemic Burden European Trial) антагонист кальция пролонгированного действия сравнивали с бета-адреноблокатором (верапамил- SR с метопрололом и нифедипин с атенололом соответственно). При этом антиангинальная эффективность препаратов (по частоте

возникновения эпизодов ишемии при нагрузке) обеих групп оказалась сопоставимой [29,30]. Кроме того, в проспективном плацебо-контролируемом исследовании PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) было установлено, что добавление амлодипина к «традиционной» антиангинальной терапии улучшало исходы стабильной стенокардии, включая частоту реваскуляризирующих процедур и повторных госпитализаций [31].

АК часто являются препаратами выбора при лечении системной АГ у больных ХОБЛ. Являясь периферическими вазодилататорами, они эффективны при наличии гипоксической периферической вазоконстрикции, как правило, имеющей место у больных ХОБЛ. Следует отметить, что попытки применения данной группы препаратов у больных первичной легочной гипертонией не были столь успешными, что связано с необратимыми облитерирующими изменениями легочных артерий. Наиболее перспективным оказалось применение АК в коррекции гемодинамических нарушений малого круга кровообращения у больных ХОБЛ.

При обсуждении механизмов благоприятного действия приема АК на легочную гемодинамику высказываются две точки зрения. По мнению одних исследователей, уменьшение легочного сосудистого сопротивления обусловлено системной вазодилатацией, увеличением сердечного выброса и вследствие этого – пассивным расширением легочных сосудов. Другие считают АК прямыми легочными вазодилататорами. Вероятнее всего, АК могут действовать по-разному, и разный механизм снижения сосудистого сопротивления и легочного АД обусловлен исходным состоянием легочного сосудистого ложа [32,33].

Закончившиеся за последние несколько лет крупные рандомизированные контролируемые исследования существенно обогатили доказательную базу АК в отношении профилактики сердечно-сосудистых осложнений и позволили более четко определить их роль в длительной терапии.

Так, в самом крупном на сегодняшний день исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), в котором сравнивали влияние антагониста кальция (амлодипин), ингибитора АПФ (лизиноприл) и диуретика (хлорталидон) в течение 6 лет более чем у 40000 больных на вероятность возникновения осложнений ИБС у больных АГ, было продемонстрировано, что все три препарата одинаково влияли на общую смертность, частоту возникновения ИБС и ее осложнений и на мозговой инсульт. Лишь во влиянии на частоту возникновения сердечной недостаточности амлодипин достоверно уступал хлорталидону [34].

В исследовании ASCOT-BPLA (Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of am-

lodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood pressure Lowering Arm) сравнивалось влияние двух терапевтических тактик (1-ая основана на амлодипине с возможным добавлением периндоприла; 2-ая – на атенололе с возможным добавлением бендрофлуметиазида) на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и тремя и более факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Длительность терапии составила 5,5 лет, количество пациентов – 19257. При сравнении двух тактик лечения при одинаковом количестве первичных конечных точек терапия, основанная на амлодипине, в достоверно большей степени снижала частоту развития нефатального ИМ (на 13%), общих коронарных исходов (на 13%), общих сердечно-сосудистых исходов и процедур реваскуляризации (на 16%), общей смертности (на 11%), сердечно-сосудистой смертности (на 24%), фатальных и нефатальных инсультов (на 23%) [35].

Таким образом, по данным исследования ASCOT-BPLA, антигипертензивная терапия, основанная на антагонисте кальция амлодипине, особенно если она используется в комбинации с эффективной липидснижающей терапией, доказала высокую эффективность в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений при АГ.

В исследовании FEVER (The Felodipine Event Reduction Study) оценивалось действие комбинации диуретика с дигидропиридиновым АК (фелодипин) в сравнении с монотерапией диуретиком на частоту развития фатальных и нефатальных инсультов у пациентов с АГ и 1-2 факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (9711 пациентов) на протяжении 40 месяцев. Итогом стало снижение частоты развития фатального и нефатального инсульта на 27% ($p=0.001$), общих коронарных исходов – на 32%, общих сердечно-сосудистых исходов – на 27%, общей смертности – на 31%, сердечно-сосудистой смертности – на 33% [36]. Данные этого исследования еще раз подтвердили значимость дигидропиридиновых АК в первичной профилактике мозгового инсульта.

Последние исследования показали, что дигидропиридиновые АК (амлодипин), возможно, способны улучшать прогноз жизни больных, страдающих хронической ишемической болезнью сердца, причем это их действие было более выражено, чем действие ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла. Так, в исследовании CAMELOT (The Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis), в которое был включен 1991 больной с ангиографически подтвержденными стенозами в коронарных артериях, получавший исходно аспирин, бета-адреноблокаторы и статины, больные были разделены на

3 группы: к исходной терапии добавляли либо амлодипин (5-10 мг в сутки), либо ингибитор АПФ эналаприл (10-20 мг в сутки), либо плацебо. Длительность наблюдения составила 2 года. Сердечно-сосудистые осложнения зарегистрированы в 23,1% случаев в группе плацебо, в 16,6% случаев в группе амлодипина и в 20,2% случаев в группе эналаприла. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование выявило прогрессирование атеросклероза в группе плацебо, тенденцию к прогрессированию атеросклероза в группе эналаприла и отсутствие прогрессирования атеросклероза в группе амлодипина [37].

Данные исследования CAMELOT свидетельствуют о том, что добавление амлодипина к стандартной терапии ИБС является не менее оправданным (а может быть, и более предпочтительным), чем добавление к терапии ингибиторов АПФ.

Еще одним подтверждением значительной роли дигидропиридиновых АК в целом и амлодипина в частности в предупреждении осложнений АГ стали результаты исследования ACCOMPLISH. В этом крупном рандомизированном исследовании (более 11000 больных АГ) было продемонстрировано, что фиксированная комбинация иАПФ бензаприла с амлодипином существенно более эффективна в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, нефатального инсульта, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, коронарной реваскуляризации, реанимации после внезапной смерти), чем фиксированная комбинация бенazeприла с гидрохлоротиазидом. При обсуждении результатов исследования ACCOMPLISH было отмечено, что они могут послужить поводом для внесения изменений в существующие рекомендации по лечению АГ.

Проблема выбора дженерика на примере амлодипина

Одним из первых дигидропиридиновых АК пролонгированного действия является амлодипин. Оригинальный препарат амлодипина NORVASC® (компания Pfizer, США) известен в России более 10 лет. Однако высокая стоимость этого препарата значительно ограничивает его широкое использование. Популярность этого препарата способствовала тому, что в настоящее время амлодипин производится многочисленными фармацевтическими компаниями в виде препаратов-дженериков. Таких препаратов в России на сегодняшний день зарегистрировано более десятка. Важным преимуществом дженериков является их более низкая стоимость по отношению к оригинальному препарату, что способствует более широкому назначению их в клинической практике, при этом фирмы-производители дженериков заявляют о сопоставимости клиническо-

го эффекта их препарата и оригинального. Однако, как показал опыт, эффективность некоторых дженериков нередко уступает оригинальному препарату.

Одним из представителей препарата-дженерика является амлодипина малеат СТАМЛО М (компания Dr. Reddy's, Индия). Практически все препараты амлодипина, выпускаемые в России, являются амлодипина бесилатами. Существуют данные, что малеат лучше растворяется в кислой среде желудка, чем бесилаты, уменьшает нагрузку на слизистую при длительном применении, тем самым уменьшая риск возникновения нежелательных явлений и, соответственно, повышая приверженность пациентов к лечению.

Быстрая растворимость малеата не влияла на скорость всасывания (скорость всасывания идентична бесилату), поэтому эффекта первой дозы и более быстрого развития гипотензивного эффекта не наблюдалось.

В связи с этим особую важность представляет проведенное исследование по сравнению фармакокинетической эквивалентности амлодипина малеата (СТАМЛО М) и амлодипина бесилата (НОРВАСК®) после приема однократной дозы 10 мг у здоровых мужчин. Было показано, что таблетки СТАМЛО М являлись биоэквивалентными таблеткам НОРВАСК® [38].

В отделе профилактической фармакологии ГНИЦ ПМ Н.А. Дмитриевой было проведено пилотное исследование (10 пациентов) по изучению клинической эффективности дженерика амлодипина малеата СТАМЛО М в сравнении с оригинальным препаратом НОРВАСК®. Продолжительность исследования – 4 дня: 2 периода по 1 дню приема исследуемых форм амлодипина в дозе 10 мг в рандомизированном порядке с перерывом не менее 2-х дней. При сравнении двух форм таблетированного амлодипина НОРВАСКА® и СТАМЛО М выявлено практически одинаковое влияние препаратов на гемодинамические параметры: наиболее частое пиковое снижение систолического и диастолического артериального давления к 2-3-му часу после приема препаратов, при этом незначительное учащения пульса. Побочные эффекты обоих препаратов были нерезко выражены и не носили серьезного характера.

В настоящее время планируется проведение развернутого клинического исследования по изучению эффективности и безопасности амлодипина малеата СТАМЛО М.

Заключение

На сегодняшний день совершенно очевидно, что АК (в первую очередь, дигидропиридиновые) способны не хуже других основных антигипертензивных препаратов предупреждать осложнения АГ. Они являются вполне безопасными препаратами. В ряде случаев АК являются препаратами выбора, поскольку эффект от их

применения может быть лучше, чем от препаратов других групп, в частности, в пожилом возрасте, при изолированной систолической АГ, наличии стенокардии, атеросклероза периферических артерий, в том числе

атеросклероза сонных артерий, гипертрофии миокарда левого желудочка и при беременности. Результаты самых последних исследований (ACCOMPLISH) могут еще более усилить позиции этих препаратов.

Литература

1. Pitt B. Diversity of calcium antagonists. *Clinical Therapeutics*. 1997; 19 Suppl.A:3–17.
2. Kleinbloesem C.H., Van Brummelen P., Danhof M. et al. Rate of increase in the plasma concentration of nifedipine as a major determinant of its hemodynamic effects in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 1987; 41:26–30.
3. Opie L. Calcium channel antagonists: Part VI: Clinical pharmacokinetics of first and second generation agents. *Cardiovasc Drugs Ther* 1989;3:482–97.
4. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105–87.
5. Waters D. Proischemic complications of dihydropyridine calcium channel blockers. *Circulation* 1991;84:2598–600.
6. Beller GA. Calcium antagonists in the treatment of Prinzmetal angina and unstable angina pectoris. *Circulation*, 1989; 80(s.6): 76–87.
7. Waters D, Theroux P, Szlachet J., et al. Provocative testing with ergonovine to assess the efficacy of treatment with nifedipine, diltiazem and verapamil in variant angina. *Am J Cardiol* 1981;48:123–30.
8. Марцевич С.Ю. Замедляющие пульс антагонисты кальция – роль в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *PMJ* 2003;11(15):875–8.
9. Staessen J., Ji-Guang Wang, Thijs L. Calcium-channel blockade and cardiovascular prognosis: recent evidence from clinical outcome trials. *Am J Hypertens*. 2002;15:855–935.
10. Остроумова О.Д., Мамаев В.И., Абакумова Ю.Е. Изолированная систолическая артериальная гипертензия. *Consilium medicum* 2003;5(5):255–8.
11. Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии у больных старших возрастов. *PMJ* 2003;11(14):793–8.
12. Schulman SP, et al. The effects of antihypertensive therapy on left ventricular mass in elderly patients. *N Engl J Med* 1990;322:1350–6.
13. Nalbantgil I, Onder R, Killiçoglu B, et al. The efficacy of felodipine ER on regression of left ventricular hypertrophy in patients with primary hypertension. *Blood Press*. 1996;5(5):285–91
14. Gong L, Zhang W, Zhu Y, et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996;14:1237–45.
15. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350:757–64.
16. Wang JG, Liu G, Wang X, et al. Long-term blood pressure control in older Chinese patients with isolated systolic hypertension: a progress report on the Syst-China trial. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 735–42.
17. Johannesson M, Dahlof B, Lindholm LH, et al. The cost-effectiveness of treating hypertension in elderly people – an analysis of the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP- Hypertension). *J Intern Med* 1993; 234:317–23.
18. Hansson L., Lindholm L., Ekblom T., et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular morbidity and mortality. The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-II Study. *Lancet* 1999; 354: 1751–6.
19. Catapano A.L. Calcium antagonists and atherosclerosis. Experimental evidence. *Eur. Heart J*. 1997; 18 Suppl A: A80 – A86.
20. Triggie DJ. Mechanisms of action of calcium channel antagonists. In: *Calcium antagonists in clinical medicine*. Ed. by M. Epstein, Philadelphia, 1998: 1–26.
21. Lichtlen P.R., Hugenholz P.G., Rafflenbeul W., et al., on behalf of the INTACT group investigators. Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. *Lancet* 1990; 335: 1109–13.
22. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A., 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;356:366–72.
23. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, et al. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. *JAMA* 1993;270:713–24.
24. Метелица В.И. Новое в лечении хронической ишемической болезни сердца. М., 1999.
25. Deanfield J., Detry J.M., Lichtlen P.R. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind circadian anti-ischemia program in Europe (CAPE Trial). *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:1460–7.
26. Staessen J., Ji-Guang Wang, Thijs L. Calcium-channel blockade and cardiovascular prognosis: recent evidence from clinical outcome trials. *Am J Hypertens*. 2002;15:855–935.
27. Packer M., O'Connor C.M., Ghali J.K. et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;335:1107–14.
28. Rumiantsev DO, Piotrovskii VK, Metelitsa VI, et al. Serum binding of nifedipine and verapamil in patients with ischaemic heart disease on monotherapy. *Br J Clin Pharmacol*. 1989;28(3):357–61.
29. Rehnqvist N., Hiemdal A., Billing E., et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The angina Prognosis Study in Stockholm (APROS). *Eur Heart J* 1996; 17: 76–81.
30. Dargie HJ, Ford I, Fox KM. Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 1996; 17:104–12.
31. Pitt B., Byington R., Furberg C. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102:1503–10.
32. Задонченко В.С., Кузьмичева Н.В., Свиридов А.А., и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии при хроническом бронхообструктивном синдроме. *Тер арх*. 2000;(1):51–5
33. Задонченко В.С., Волкова Н.В., Свиридов А.А. и др. Антагонисты кальция в лечении системной и вторичной легочной артериальной гипертонии. *Клин фарм тер* 1998;(4):32–6.
34. 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 blocker vs diuretic. *JAMA* 2002; 288:2981–97.
35. Dahlof B, Sever P, Poulter N et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Sep 10-16;366:895–906.
36. Pahor M., Psaty B., Alderman M. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2000;356:1949–54.
37. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217–26.
38. An open-label randomized pharmacokinetic study to determine the bioequivalence and the effect of food on oral amlodipine formulations in healthy volunteers. Final report, 2001.