

БИОЛ
2

Изоптин СР 240 – эффективный антигипертензивный и антиишемический препарат

В.И.Маколкин. Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова.

Резюме

В обзоре представлены данные о высокой антигипертензивной эффективности и безопасности изоптина СР у больных артериальной гипертензией. Показаны результаты многочисленных сравнительных исследований, доказавших преимущества применения изоптина СР, обусловленные его метаболической нейтральностью, симпатолитическим и нефропротективным эффектами.

Ключевые слова: антигипертензивная эффективность, симпатическая нервная система, метаболические влияния.

Isoptin SR 240 – effective antihypertensive and antiischemic medication

V.I. Makolkin. Moscow Sechenov Medical academy

Resume

The review describes data about high antihypertensive efficacy and safety of isoptin SR in patients with arterial hypertension. The results of numerous comparative studies show advantages of isoptin SR related to its metabolic neutrality, sympatholytic and nephroprotective effects.

Key words: antihypertensive efficacy, sympathetic nervous system, metabolic effect.

В 1962г. в лаборатории фирмы “Knoll” был синтезирован новый препарат – Изоптин, в дальнейшем широко вошедший в клиническую практику. Такой длительный срок применения препарата позволяет отнести его к категории “лекарств-долгожителей”. Между тем, потребовался достаточно большой промежуток времени, чтобы Изоптин утвердился в клинической практике как антигипертензивный препарат. Как пишет немецкий физиолог A.Fleckenstein [1], «Открытие кальциевых антагонистов произошло случайно. Это было в ноябре 1963г., когда меня попросили исследовать необъяснимый кардиодепрессивный эффект нового синтезированного коронарного вазодилататора. Это соединение не имело наименования, хотя вскоре было названо Iproveratril и позже - Isoptin или генерически Verapamil». Далее Fleckenstein пишет: «Исследование новой субстанции показало, что она действует на сердечно-сосудистую систему подобно недостатку кальция - ингибирует сопряжение возбуждения и сокращения миокардиального волокна, уменьшает кальцийзависимую утилизацию высокоэнергетических фосфатов, снижает потребность миокарда в кислороде (при этом все перечисленные эффекты ингибиции нейтрализовались с помощью препаратов кальция и β-адренергических катехоламинов)». Было предположено, что действие Изоптина осуществляется на пути взаимодействия медиаторной функции кальция в сопряжении возбуждения-сокращения. Изоптин и ряд других его аналогов из группы фенилалкиламинов были названы A.Fleckenstein “антагонистами

кальция”. Коронаролитический, антиаритмический эффекты Изоптина и определили спектр его применения в клинической кардиологии, тогда как на антигипертензивное его действие вначале не было обращено внимания. Так F.Messerli [2] пишет, что “На предложение исследовать гипотензивные свойства антиаритмического препарата верапамил” он (F.Messerli) вначале ответил категорическим отказом, однако затем “был удивлен его хорошим гипотензивным действием”. Одновременно было выявлено влияние препарата на сосудистое периферическое сопротивление, улучшение “податливости” крупных артерий и стенок миокарда гипертрофированного левого желудочка, а также уменьшение степени гипертрофии, улучшение почечного кровотока. В последующем были более точно установлены эффекты влияния изоптина на сердечно-сосудистую систему, нейрогормональные механизмы, а также побочные действия и противопоказания к его применению.

Изоптин СР (пролонгированная форма верапамила) был синтезирован в 1985г и по сегодняшний день из всех ретардных антагонистов кальция обладает наиболее продолжительным действием. За прошедшее время проведено большое количество серьезных исследований, подтвердивших высокую эффективность Изоптина СР при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы и, прежде всего, при артериальной гипертензии. Одна из первых работ, посвященных клиническому изучению эффективности Изоптина СР, была опубликована в 1989г [3]. В плацебо-контролируемом исследовании

препарат применялся в течение 15 дней у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ). Было выявлено достоверное уменьшение величины систолического АД (со $154,91 \pm 9,48$ мм рт. ст. до $143,73 \pm 11,39$ мм рт. ст.), диастолического АД (с $94,29 \pm 9,48$ мм рт. ст. до $84,6 \pm 7,89$ мм рт. ст.) и частоты сердечных сокращений (с $75,7 \pm 12,54$ до $70,95 \pm 12,84$ уд./мин). Уменьшение величины АД при этом происходило без нарушения циркадного ритма. Кроме того, было отмечено достоверное уменьшение показателя вариабельности АД.

Для изучения антигипертензивной эффективности и переносимости Изоптина СР в 1989 г. во Франции было проведено многоцентровое исследование EVERESTH (Evaluation of VERapamil for Efficacy, Safety and Tolerability in the management of Hypertension), в котором приняли участие более 2300 участковых врачей [4]. В исследование были включены 13755 больных с впервые выявленной АГ. В течение 4-5 месяцев лечения у 74,4% пациентов была достигнута величина диастолического АД ≤ 90 мм рт. ст. при однократном ежедневном приеме 240 мг Изоптина СР и у 85,8% – при приеме дозы 360 мг в сутки, что свидетельствует об исключительно высокой антигипертензивной активности препарата. В ходе исследования наблюдалось существенное улучшение всех параметров, отражающих качество жизни пациентов. Наиболее показателен параметр «общего самочувствия», который к концу исследования перешел с четвертого на первое место. Только у 599 из 13755 человек (4,3%) было прервано лечение из-за появления непереносимых побочных явлений. Не было ни одного случая тяжелой реакции на прием препарата.

По антигипертензивной эффективности Изоптин СР не уступает другим препаратам, рекомендованным для лечения АГ, а по ряду параметров имеет преимущества перед ними. Так, в многоцентровом рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании VERDI (VERapamil versus Diuretic), проведенном в конце 80-х годов, сравнивалась эффективность Изоптина СР и гидрохлортиазида у больных АГ [5]. Через 24 недели лечения снижение уровня диастолического АД до величины менее 90 мм рт. ст. наблюдалось у 26,4% пациентов, принимавших гидрохлортиазид, и у 46,8% при назначении Изоптина СР, а через 48 недель – соответственно 24,7% и 44,8%.

Представляют интерес результаты проспективного открытого нерандомизированного исследования с участием 3608 пациентов с АГ [6], в ходе которого сравнивались четыре антигипертензивных препарата со следующими начальными дозами: атенолол – 50 мг/день; эналаприл – 5 мг/день; гидрохлортиазид/триамтерен – 25/50 мг/день; Изоптин СР – 240 мг/день. Пациенты получали эти медикаменты в соответствии с обычной практикой их применения, т.е. врачи могли при необходимости корректировать дозы или назначать дополнительные средства. Через 12 недель терапии наилучший результат в достижении целевого уровня АД был получен в группах больных, принимавших атенолол и Изоптин СР. При этом Изоптин СР и эналаприл оказывали значительно более благоприятное воздействие на качество жизни, чем препараты сравнения. Что касается использованных дозировок препаратов, то в группе эналаприла чаще всего требовалось увеличение дозы до 10-20 мг

в сутки, тогда как Изоптин СР оказывал длительное антигипертензивное действие в первоначальной дозе (240 мг 1 раз в день). Интересно отметить, что по параметру активность/толерантность к физической нагрузке процент улучшения состояния пациентов в группе, принимавшей Изоптин СР, был наиболее высоким, а в группе пациентов, получавших атенолол – самым низким (на возможностях применения Изоптина СР у пациентов с ИБС мы остановимся позже).

Одним из важнейших свойств любого антигипертензивного препарата является метаболическая нейтральность. Учитывая длительность лечения АГ (практически пожизненное), препарат не должен отрицательно влиять на показатели липидного, углеводного и пуринового обменов. В этом отношении Изоптин СР имеет важные преимущества. Так в исследовании SLIP (Study on Lipids with Isoptin Press) изучалось влияние Изоптина СР и эналаприла на показатели липидного обмена у больных АГ [7]. Оба препарата оказались одинаково эффективными в отношении снижения уровня АД. Как Изоптин СР, так и эналаприл снижали содержание общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови, однако только на фоне лечения Изоптином СР происходило увеличение содержания липопротеидов высокой плотности. Это свидетельствует о его антиатерогенном действии, что было подтверждено в исследовании VHAS (Verapamil Hypertension and Atherosclerosis Trial), где сравнивалась антигипертензивная эффективность Изоптина СР и хлорталидона, их влияние на атеросклеротические изменения сонных артерий и прогноз у больных АГ [8, 9]. На фоне лечения Изоптином СР происходило уменьшение размеров атеросклеротических бляшек. В ходе наблюдения отмечено меньшее число летальных и нелетальных сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) при лечении Изоптином СР в сравнении с хлорталидоном.

Помимо метаболической нейтральности, еще одним аргументом «за» более широкое применение Изоптина СР при АГ является его нефропротективное действие. В рандомизированном проспективном исследовании (Bakris-Nephroprotection Study) изучалось влияние ингибиторов АПФ (лизиноприл), антагонистов кальциевых каналов (дилтиазем SR, Изоптин СР) и β -адренорецепторов (атенолол) на почечную функцию и прогноз у больных АГ в сочетании с диабетической нефропатией [10]. Все препараты в одинаковой степени снижали АД. Лизиноприл уменьшал протеинурию на 59%, Изоптин СР/дилтиазем SR – на 42%, атенолол – лишь на 9%. Ежегодная степень снижения клиренса креатинина на фоне лечения лизиноприлом, Изоптином СР/дилтиаземом SR и атенололом составила, соответственно, -0,98, -1,44 и -3,48 мл/мин/1,73 м².

Являясь производным фенилалкиламинов, Изоптин СР имеет ряд преимуществ перед другими представителями группы блокаторов кальциевых каналов. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании VAMPHYRE (Effects on autonomic function of Verapamil SR versus Amlodipine in Patients with mild-to-moderate Hypertension at Rest and during Exercise) было проведено сравнение эффективности Изоптина SR

и амлодипина у больных АГ [11]. Оба препарата одинаково эффективно снижали АД, однако только Изоптин СР улучшал чувствительность барорецепторов. Изоптин СР, в отличие от амлодипина, уменьшал активность симпатической нервной системы, что отражалось в снижении сывороточного уровня норадреналина как в покое, так и после проведения нагрузочных тестов. Клинически это выражалось в отчетливом брадикардическом эффекте (в настоящее время нет сомнений в том, что ЧСС > 80/мин в покое является важным и независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности и общей летальности). Достаточно давно было отмечено, что примерно у 2/3 больных АГ отмечается тахикардия [12]. Таким образом, выраженное пульс-урежающее действие Изоптина СР принципиально отличает его от других антагонистов кальция, имеющих тенденцию в большей или меньшей мере увеличивать ЧСС. Наконец, метаанализ, проведенный Grossman E. и Messerli F.H. [13], обобщивший результаты 63 клинических исследований, в которых сравнивалось влияние производных дигидропиридина и фенилалкиламина на активность симпатической нервной системы и частоту сердечных сокращений, подтвердил, что только Изоптин СР уменьшал содержание норадреналина в крови, тогда как дигидропиридиновые антагонисты кальция (фелодипин, амлодипин, нифедипин длительного действия) его повышали. Как известно, повышенное содержание норадреналина является одним из патофизиологических проявлений так называемого «вегетативного дисбаланса», ведущего к целому ряду тканевых и клеточных повреждений. Клинически гипернорадреналинемия выражается в развитии гиперкинетического синдрома (тахикардии, увеличении сердечного выброса, повышении систолического АД, ускорении тока крови). Возрастает потребность миокарда в кислороде, что в условиях недостаточной коронарной дилатации ведет к развитию относительной коронарной недостаточности. Наличие атеросклероза коронарных артерий усугубляет ситуацию в еще большей степени. Наличие гипертрофии миокарда левого желудочка при АГ изначально обуславливает существование относительной коронарной недостаточности, возрастающей при гиперсимпатикотонии.

В двойном слепом рандомизированном исследовании изучалось влияние Изоптина СР и другого антагониста кальция, нифедицина GITS, на АД в покое и при физической нагрузке [14]. Во время дозированной физической нагрузки после приема нифедипина систолическое АД повышалось, снижалось лишь диастолическое АД. Изоптин СР снижал как систолическое, так и диастолическое АД, и урежал ЧСС в покое и после дозированной физической нагрузки. Изоптин СР имеет преимущества перед нифедипином и в отношении качества жизни. Palmer et al. [15] исследовали антигипертензивную эффективность и влияния на показатели качества жизни Изоптина СР (240 мг в день) и нифедипина-ретард (40 мг в день). В обеих терапевтических группах наблюдалось существенное снижение АД. До начала лечения не было различий в параметрах, характеризующих качество жизни. Результаты повторного исследования на 16-ой неделе лечения выявили существенные различия в типах жалоб в пользу Изоптина СР. Анализ психических симптомов также свидетельствовал

о тенденции к их улучшению при приеме Изоптина СР. Особенно улучшалась когнитивная функция при приеме Изоптина СР, в то время как при лечении нифедипином она ухудшалась.

Работы, проведенные в начале 90-х годов в России, также подтвердили высокую антигипертензивную активность Изоптина СР [16, 17] и выявили благоприятное его воздействие на диастолическую функцию левого желудочка у больных АГ [18]. Антигипертензивная эффективность Изоптина СР изучалась в факультетской терапевтической клинике ММА им. И.М.Сеченова (19, 20) у 30 больных гипертонической болезнью I и II стадии (согласно классификации ВОЗ/ВНОК). На фоне терапии Изоптином СР среднесуточное АД снизилось на 15.2% ($P < 0.05$), сердечный индекс – на 15.2% ($P < 0.05$), общее периферическое сопротивление – на 14.2% ($P < 0.05$). Таким образом, нормализация АД произошла не только за счет урежения ЧСС (то есть отрицательного хронотропного эффекта), но и за счет влияния препарата на тонус периферических резистивных сосудов. Анализ показателей СМАД свидетельствует об уменьшении нагрузки давлением как в период бодрствования, так и в ночные часы. Весьма существенно, что Изоптин СР не оказывал неблагоприятного влияния на циркадный ритм АД.

Высокий антигипертензивный эффект Изоптина СР и его несомненное преимущество перед обычной (непродолжительной) формой Изоптина был также показан в работе, проведенной на кафедре клинической фармакологии ММА им. Сеченова. [21].

Таким образом, Изоптин СР полностью соответствует «основной цели антигипертензивной терапии», которой, по мнению Izzo, является «уменьшение активности симпатoadреналовой системы и снижение плазменного уровня норадреналина».

В настоящее время проводится два исследования (Luscher Studi и McGregor Study), цель которых – еще раз сравнить влияние дигидропиридиновых (фелодипин, амлодипин, нифедипин-ретард) и недигидропиридиновых антагонистов кальция (Изоптин СР) на симпатическую нервную систему, уровень катехоламинов плазмы и их экскрецию, ренин-альдостероновую активность, содержание внутриклеточного кальция у больных АГ, сочетающейся с ИБС и при ее отсутствии.

Нельзя не отметить, что весьма небольшое количество исследований посвящено изучению влияния антигипертензивной терапии на больных, у которых имеется сочетание АГ с ишемической болезнью сердца (ИБС), хотя клиницисты в своей практике весьма часто имеют дело именно с этим достаточно большим контингентом больных. Поэтому большим событием для медицинской общественности явилась публикация результатов исследования INVEST [22]. Цель данного исследования заключалась в сравнении влияния на исходы больных ИБС пульс урежающего АК – Изоптина СР и одного из β -адреноблокаторов – атенолола. В исследование включались пациенты ≥ 50 лет (треть больных была старше 70 лет), страдающие АГ и ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе – в 32%, стабильная стенокардия – в 66%). У 28% больных был сахарный диабет (СД), в 55% отмечалась гиперхолестеринемия. Обращает на себя большое количество женщин (52%), у всех пациен-

тов индекс массы тела был более 29 кг/м². Статины получали всего 37% больных, а антигипертензивная терапия не проводилась вообще у 15%. Таким образом, это были достаточно тяжелые больные, с большим количеством факторов риска и недостаточно хорошо леченые.

На 1-ой ступени лечения больным 1 группы назначался Изоптин СР в дозе 240 мг, больным 2 группы – атенолол в дозе 50 мг. На 2-й ступени лечения, если АД не достигало J 140/90 мм рт.ст., то больным, получавшим Изоптин СР 240 мг (1-я группа), добавлялся трандолаприл (Гоптен®) 2 мг, а больным, получавшим 50 мг атенолола (2-я группа) – гидрохлортиазид в дозе 25 мг. Интересно отметить, что через два года на монотерапии Изоптином СР осталось 16%, а на терапии атенололом – 15%. На 3-й ступени больным, получавшим Изоптин СР начально по 240 мг, доза препарата увеличивалась до 360 мг + 4 мг трандолаприла, а больным с начальной терапией атенололом увеличивали этот препарат до 100 мг, а гидрохлортиазид – до 50 мг. На последнем этапе больным 1-й группы в случае необходимости добавляли к проводимой терапии 25 мг гидрохлортиазида, а больным 2-й группы – 2 мг трандолаприла. На финальном этапе исследования тройная комбинация препаратов была у 51% больных 1-й группы и у 52% больных 2-й группы.

Сравнение частоты снижения АД до целевых величин отчетливо показывает преимущества комбинированной терапии в исследовании INVEST (по сравнению с другими исследованиями): в группе Изоптина СР целевые величины САД достигнуты в 65%, ДАД – в 88,5%, сходные величины получены и в группе больных, получавших изначально атенолол. Для сравнения, в исследовании ALLHAT в группе амлодипина целевые величины АД были получены у 61% лиц, получавших хлорталидон, у 57% – амлодипин и у 54% – лизиноприл. В исследовании LIFE лица, получавшие лозартан, снизили АД до целевых значений в 48%, а получавшие атенолол – всего в 45% случаев. Все это лишний раз свидетельствует о хорошо подобранной антигипертензивной комбинации в исследовании INVEST (и, косвенно, о весьма качественном дизайне исследования).

Основным результатом исследования INVEST следует признать уменьшение показателей смертности и риска развития сердечно-сосудистых осложнений (нефатальных инфарктов миокарда и мозговых инсультов), что сравнимо с больными, изначально получавшими β-адреноблокаторы. Это весьма серьезный итог, который позволяет рассматривать Изоптин СР как новую альтернативу β-адреноблокаторам у больных с АГ в сочетании с ИБС. Однако в группе Изоптина СР были получены еще два очень важных дополнительных результата. Во-первых, по окончании исследования такой важный показатель эффективности антиангинальной терапии как количество приступов стенокардии, был на 15% ниже в группе больных, получавших Изоптин СР, по сравнению с группой больных, получавших атенолол. Во-вторых, в исследовании INVEST частота развития СД 2 была достоверно ниже на 15% у лиц, принимавших комбинацию с Изоптином СР, нежели у лиц, принимавших атенолол. Безусловно, это важнейший результат, который подчеркивает более высокую безопасность терапии Изоптином СР по сравнению с β-адреноблокаторами (атенололом).

Таким образом, исследование INVEST продемонстрировало, что недигидропиридиновые АК (Изоптин СР) могут широко использоваться при лечении больных АГ, сочетающейся с ИБС.

Преимущества применения Изоптина СР у этой группы больных подтверждаются и целым рядом других работ. В частности, Silber S. et al. показали, что у больных с ИБС (доказанной при коронароангиографии) комбинация изосорбида динитрата с Изоптином СР оказывала сопоставимое противоишемическое действие, как и комбинация изосорбида динитрата с пропранололом [23]. В работе Pallone N.M. у больных ИБС в условиях суточного мониторирования ЭКГ сопоставлялось влияние Изоптина СР, нифедипина и изосорбида динитрата на длительность “немой” ишемии миокарда и степень снижения сегмента ST. Выявлено, что на фоне приема Изоптина СР общая длительность эпизодов ишемии (спонтанной и индуцированной нагрузкой), а также степень депрессии сегмента ST были меньше, чем у больных, получавших другие препараты [24]. Сравнение эффективности метопролола пролонгированной формы и Изоптина СР у больных со стабильной стенокардией в исследовании APSIS [25] продемонстрировало практически одинаковое влияние обоих препаратов на толерантность к физической нагрузке, риск развития нежелательного инфаркта миокарда и сердечно-сосудистую смертность. Вместе с тем Изоптин СР, в отличие от метопролола, приводил к уменьшению агрегационной способности тромбоцитов.

Более того, ряд клинических исследований свидетельствует о благоприятном влиянии Изоптина СР на прогноз пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в ходе длительной терапии. Так, в исследовании DAVIT II [26] показано, что назначение Изоптина СР данной категории больным уменьшает частоту повторного инфаркта миокарда на 23%. При сочетании ИБС с артериальной гипертензией терапия Изоптином СР приводила к снижению на 20% частоты сердечно-сосудистых осложнений. Следует отметить, что значительное снижение смертности на фоне терапии Изоптином СР отмечалось только в группе пациентов, не имевших левожелудочковой недостаточности.

Подобные результаты были получены и в исследовании CRIS [27]. Отличительной особенностью данной работы было выявление снижения риска повторных приступов стенокардии на 20% при назначении Изоптина СР. Наконец, в исследовании VAS [28] у больных с высоким риском развития рестеноза (после коронароангиопластики) назначение Изоптина СР в дозе 240 мг/сутки в течение 6 месяцев также позволило уменьшить риск возобновления приступов стенокардии.

Таким образом, результаты приведенных клинических исследований свидетельствуют о том, что Изоптин СР является:

- высокоэффективным антигипертензивным препаратом;
- обладает длительным действием в течение суток;
- нормализует циркадный ритм АД;
- уменьшает активность симпатической нервной системы;
- улучшает качество жизни пациентов с АГ;
- не оказывает негативного влияния на метаболизм;
- уменьшает агрегационную способность тромбоцитов;

- при длительном лечении АГ снижает вероятность развития сахарного диабета;
- обладает антиатеросклеротическим и нефропротективным действием;
- уменьшает вероятность повторного инфаркта миокарда у больных ИБС;
- снижает количество приступов стенокардии, улучшая функциональный класс стабильной ИБС.

Можно выделить следующие клинические ситуации, при которых применение Изоптина СР 240 особенно целесообразно:

- артериальная гипертония у лиц любого возраста, у которых одновременно имеется тахикардия (или наклонность к ней), особенно в ситуациях, когда применение β -адреноблокаторов нежелательно или противопоказано;
- артериальная гипертония в сочетании с сахарным диабетом 2 типа;
- артериальная гипертония в сочетании с ИБС;
- артериальная гипертония в сочетании с нарушениями липидного обмена;
- стабильная стенокардия при невозможности назначить в качестве базисного препарата β -адреноблокаторы.

Литература

1. A.Fleckenstein Verapamil. A Drug on the Threshold of the Next Decade // Wissenschaftenverlag Wellingsbuttel GmbH. 1992.- p.9-18.
2. Messerli F.H. //там же. Ч - p.70-82.
3. Novo S, Alaimo G, Abrignani MG, Longo B, Muratore G, Strano A. Noninvasive blood pressure monitoring evaluation of verapamil slow-release 240-mg antihypertensive effectiveness. Journal of Cardiovascular Pharmacology 1989; 13 (Suppl. 4): S38-S41.
4. Safar M, Benetos A, Juvin Ph et al. Multicentre trial of the antihypertensive efficacy and safety of Verapamil SR. Act. med. Int. - l'Hypertension 1990; 2: 3-7.
5. Holzgreve H, Distler, Michaelis J, Philipp Th, Wellek S. Verapamil versus hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension: results of long term double blind comparative trial. Br. Med. J. 1989; 299: 881-886.
6. Stalmach WJ, Rush DR, Brucker PC, Holverson H, Huffmann BL, Kane WJ, Ryan MF. Managing hypertension in family practice: a nationwide collaborative study of the use of four antihypertensives in the treatment of mild-to-moderate hypertension. J. Amer. Fam. Pract. 1989; 2:172-190.
7. Libretti A, Catalano M on behalf of the SLIP study group. Lipid profile during antihypertensive treatment - the SLIP study. Drugs 1993; 46 (Suppl. 2):16-23.
8. Agabiti Rosei E, Dal Plau C, Leonetti G et al. The verapamil in hypertension and atherosclerosis study (VHAS): results of long-term randomised treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. J. Hypertens. 1997; 15:1337-1344.
9. Zanchetti A, Magnani B, Dal Plau C et al. Clinical results of the verapamil in hypertension and atherosclerosis study (VHAS). J. Hypertens. 1998; 16:1667-1676.
10. Bakris GL, Copley JB, Vicknair N et al. Verapamil SR has similar nephroprotective properties to lisinopril and is significantly better in comparison to atenolol. Kidney International, vol.50 (1996),1641-1659.
11. Lefrandt JD, van Roon AM, van Gessel et al. Improved Short-Term Blood Pressure Control by treatment with calcium antagonists in patients with mild or moderate hypertension. J Hypertension 1999, 17 (Suppl.3).
12. Gillman MW et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham Study. Am Heart J 1993; 125:1148-1154.

13. Grossman E, Messerli FH. Effect of calcium antagonists on plasma norepinephrine levels, heart rate, and blood pressure. Am J Cardiol 1997; 80:1453-1458.
14. Halperin AK. A Comparison of the Effects of Nifedipine and Verapamil on Exercise Performance in Patients With Mild to Moderate Hypertension. American Journal of Hypertension. 1993; 6: 1025-1032.
15. Palmer A, Fketoher A, Hamilton G, Muriss S, Bulpitt O. A comparison of verapamil and nifedipine on quality of life. Brit J Clin Pharmacol 1990; 30:365-370.
16. Арабидзе Г.Г., Рогоза А.Н., Дмитриев В.В. и соавт. Изоптин-ретард 240 мг при лечении мягкой и умеренной артериальной гипертонии. Тер. архив, 1993; 9: 50-52.
17. Арабидзе Г.Г., Дмитриев В.В., Рогоза А.Н. Новый подход к оценке эффективности гипотензивной терапии у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией на примере применения Изоптина-ретарда. Клини. медицина, 1994; 5: 27-30.
18. Глотов М.Н., Пшеницин А.И., Мазур Н.А., Малов А.Г. Оценка влияния Изоптина-ретарда на центральную гемодинамику и показатели диастолической функции желудочка у больных гипертонической болезнью. Тер. архив. 1993; 9: 29-31.
19. Маколкин В.И., Подзолков В.И. Изоптин. Эволюция взглядов от Флекенштейна до наших дней. Тер. архив 1998; 10:79-81.
20. Подзолков В.И., Корпус Д.Л., Косева К.И., Маколкин В.И. Эффективность Изоптина SR у больных гипертонической болезнью. Клини. фармакология и терапия, 1998; 7(4): 37-38.
21. Кукек В.Г., Красных Л.М., Теплоногова Е.В. Применение Изоптина SR 240 в лечении артериальной гипертонии. Клиническая фармакология и терапия 1998; 8:50-52.
22. Pepine CJ, Handberg E, Cooper-De-Hoff R et al. A Calcium Antagonist vs Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial. JAMA, December 3, 2003-Vol 290, № 21:2805-2816.
23. Silber S., Vogler A., Theisen K. Equal anti-ischemic properties of isosorbide dinitrate plus propranolol - a randomised, double-blind and crossover study. Z. Kardiol., Suppl.3 (1986), 100-105.
24. Pallone N.M. Effect of Calcium Antagonists in the Treatment of Silent Ischemic Heart Disease. Curr. Ther. Res., 45 (1989), 339-346.
25. Rehnqvist N., Hjemdahl P., Billing E. et al. Effect of metoprolol vs. verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm. Eur. Heart J. 1996; 17: 76-81.
26. Jespersen CM, Fischer Hansen J. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (The Danish Verapamil Infarction Trial II - DAVIT II). Am J Cardiol 1990;66:779-785.
27. Rengo F., Carbon P., Pathor M. et al. A controlled trial in patients after myocardial infarction: results of the Calcium antagonist Reinfarction Italian Study. Am. J. Cardiol. 1996; 77: 365-369.
28. Hoberg E., Dietz R., Frees U. et al. Verapamil treatment after coronary angioplasty in patients at high risk of recurrent stenosis. Br. Heart J. 1994; 71: 254-260.