

Место антагонистов кальция в терапии артериальной гипертензии у больных ишемической болезнью сердца

Э.В. Кулешова

Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Резюме

В обзорной статье изложены современные представления о фармакологических свойствах блокаторов медленных кальциевых каналов (антагонистов кальция), позволяющих использовать их для лечения больных с сочетанием артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Обсуждаются антигипертензивный, антиишемический, антиатеросклеротический эффекты антагонистов кальция, влияние на эластические свойства магистральных артерий, вопросы безопасности применения антагонистов кальция у больных ИБС.

Ключевые слова: Антагонисты кальция, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

The place of calcium antagonists in the treatment of hypertension in patients with coronary artery disease

E.V. Kuleshova

Federal Center of Heart, Blood and Endocrinology, St. Petersburg

Resume

The review addresses modern concept of calcium antagonist pharmacological properties which allow to use them in patients with hypertension and concomitant coronary artery disease. The antihypertensive, antiischemic and antiatherosclerotic effects of calcium channel blockers are discussed as well as influence on arterial elasticity and safety reasons.

Key words: Calcium antagonists, hypertension, coronary heart disease.

Статья поступила в редакцию: 05.08.08. и принята к печати: 17.09.08.

Тот факт, что между артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) существует тесная связь, убедительно доказан многочисленными клиническими наблюдениями и эпидемиологическими исследованиями. При мета-анализе 61 исследования, включавшего почти миллион человек, во всех возрастных группах выявлена прямая корреляция между уровнем систолического (САД) и диастолического давления (ДАД) и ИБС, при этом повышение САД на каждые 20 мм рт. ст. или диастолического на 10 мм рт. ст. удваивает риск фатальных коронарных событий [1]. Снижение АД достоверно уменьшает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [2–4].

АГ и ИБС объединяют общие патогенетические механизмы, ответственные за возникновение и поддержание повышенного АД, приводящие к повреждению органов-мишеней и развитию атеросклероза: повышение активности симпатической нервной системы и РААС, дефицит вазодилататорных субстанций (оксида азота и простациклина), структурные и функциональные нарушения в проводниковых артериях и сосудах сопротивления, дисфункция эндотелия, повышенная экспрессия факторов роста и воспалительных цитокинов в артериальном русле [5–8].

Как известно, патогенетической основой ишемии миокарда является несоответствие между потребностью сердечной мышцы в кислороде при АГ возрастает из-за увеличения постнагрузки и повышения интрамиокардиального напряжения, кроме того, развивается гипер-

трофия левого желудочка (ГЛЖ). Уменьшение доставки кислорода происходит вследствие комбинации ряда факторов: стенозирующего атеросклеротического поражения коронарных артерий, ремоделирования артерий среднего и мелкого калибра, уменьшения перфузионного давления в коронарных артериях при значимом снижении ДАД, несоответствия капиллярного русла массе миокарда при значимой ГЛЖ. Таким образом, снижение АД у больных ИБС само по себе может приводить к улучшению условий коронарного кровоснабжения, а, соответственно, и прогноза, что и было подтверждено при мета-анализе многочисленных рандомизированных исследований с использованием антигипертензивных препаратов различных классов [9].

Антагонисты кальция (АК) для лечения АГ используются с 1969 года. Уже в 1998 г. Объединенным национальным Комитетом США по выявлению, оценке и лечению повышенного артериального давления эти соединения были рекомендованы как препараты первого ряда для лечения АГ [10].

АК объединяют соединения трех различных групп, различающихся по химической структуре и фармакологическим свойствам: производные фенилалкиламинов (прототип — верапамил), 1,4-дигидропиридинов (прототип — нифедипин), бензотиазепинов (прототип — дилтиазем).

Гипотензивный эффект АК обусловлен способностью вызывать артериальную и артериоларную вазодилатацию и снижать периферическое сопротивление, а у недигидропиридиновых производных (верапамил,

дилтиазем) — еще и отрицательным хроно- и инотропным действием. У больных ИБС эти эффекты способствуют восстановлению нарушенного баланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, что уменьшает выраженность ишемии миокарда и снижает частоту приступов стенокардии [11].

Дигидропиридиновые АК высоко селективны по отношению к тканям артерий/артериол, включая коронарные артерии, недигидропиридиновые производные — имеют более выраженное сродство к тканям миокарда [12].

Вместе с тем существенным недостатком высокой сосудистой селективности является рефлекторная адренергическая стимуляция, возникающая в ответ на интенсивную артериальную вазодилатацию и приводящая к тахикардии и возрастанию сократительной активности миокарда, что увеличивает потребность сердечной мышцы в кислороде и нежелательно у больных ИБС. Из-за короткого периода полувыведения дигидропиридиновые АК первого поколения вызывают выраженные колебания АД, поэтому не рекомендуются при длительной терапии АГ. Этот недостаток в меньшей степени выражен у дигидропиридинов второго поколения (нифедипин-ретард, кордафлекс — ретард, нифедипин-GITS, фелодипин) и практически отсутствует у дигидропиридинов третьего поколения (амлодипин, лацидипин, лекарнидипин).

Результаты большого числа тщательно организованных многоцентровых исследований доказали, что длительно действующие блокаторы кальциевых каналов эффективны при снижении АД и хорошо переносятся (THOMS, VHAS, Syst-Eur, STONE, Syst-China, HOT), однако, важным условием для использования препарата как средства лечения АГ является способность улучшать прогноз больных.

Первым крупным исследованием, в котором была показана эквивалентность амлодипина, тиазидных диуретиков и ингибиторов АПФ в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий, было исследование ALLHAT [13].

В последующем значение АК в профилактике сердечно-сосудистых осложнений было подтверждено результатами мета-анализа других рандомизированных клинических исследований [3–4, 14–15]. При практически одинаковой степени снижения АД уменьшение риска развития коронарных событий, сердечно-сосудистой смерти, общей летальности, прогрессирования ИБС и развития инфаркта миокарда было сопоставимо при использовании АК, тиазидных диуретиков, ИАПФ и бета-адреноблокаторов, независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета. Вместе с тем сердечная недостаточность более эффективно предотвращалась при терапии ИАПФ, а протективный эффект в отношении инсульта у АК был выражен больше, чем у сравниваемых препаратов.

При сопоставлении результатов терапии валсартаном и амлодипином больных АГ с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, 46% из которых страдали ИБС (*VALUE*), риск инфаркта миокарда был ниже у лиц, получавших амлодипин. При этом амлодипин более значимо снижал АД, особенно в течение первого года терапии [16].

Одним из ценных свойств АК, позволяющих рекомендовать их для применения у больных с сочетанием

АГ и ИБС, является их способность замедлять развитие атеросклероза [17].

АК вызывают релаксацию и предупреждают аномальный вазоконстрикторный эффект коронарных артерий во время физической нагрузки у больных АГ, что улучшает условия кровотока и снижает вероятность адгезии клеток, предупреждают увеличение проницаемости эндотелия в ответ на ишемию и ускоряют регенерацию эндотелиальных клеток [18]. Под влиянием АК в сосудистой стенке усиливается выделение оксида азота, препятствующего адгезии, агрегации, миграции и пролиферации клеточных элементов [19]. Способность АК восстанавливать вазодилатирующую функцию эндотелия у больных ИБС была подтверждена в исследовании ENCORE I в условиях инфузии ацетилхолина при коронарной ангиографии [20].

АК обладают антиагрегантными свойствами, подавляют тромбоцитарный фактор роста, рост и миграцию гладкомышечных клеток и уменьшают пролиферацию внутренней оболочки артерий, снижают поглощение клетками липопротеинов низкой плотности, влияют на эстерификацию холестерина, формирование соединительной ткани, изменения конфигурации эластина [21].

Важным свойством препаратов этой группы является их антиоксидантное действие, наиболее отчетливо выраженное у амлодипина, что объясняется его липофильностью и особенностями химической структуры, которая облегчает передачу протонов и уменьшает интенсивность реакций перекисного окисления липидов [22].

Замедление прогрессирования атеросклеротического процесса в сонных артериях, ассоциирующееся с уменьшением скорости ежегодного прироста толщины комплекса интима/медиа под влиянием АК, было продемонстрировано в исследованиях INSIGHT [23], MIDAS [24], ELSA [25].

Несмотря на то, что способность АК замедлять прогрессирование атеросклероза сонных артерий была доказана убедительно, относительно влияния препаратов этой группы на течение атеросклероза коронарных артерий достаточно долго оставались сомнения.

Предупреждение развития новых стенозов в коронарных артериях при терапии нифедипином было показано в исследовании INTACT [26], но в исследовании PREVENT при первоначальном анализе результатов не было обнаружено влияния амлодипина на состояние коронарного русла, хотя достоверно уменьшалось прогрессирование атеросклероза в сонных артериях и снижалась частота госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и потребность в операциях реваскуляризации миокарда. Лишь при повторном анализе данных ангиографического исследования была установлена регрессия атеросклеротического поражения коронарных артерий в зоне наиболее выраженных стенозов [27].

В исследовании CAPARES [28], включавшем больных ИБС после операции коронарной баллонной ангиопластики (КАБП), скорость уменьшения просвета сосуда и частота рестенозов после вмешательства в группе амлодипина и плацебо была одинаковой, хотя амлодипин снижал вероятность развития серьезных осложнений в последующем: наблюдалась тенденция к уменьшению

частоты развития инфаркта миокарда и необходимости в проведении (АКШ) ($p=0.06$), достоверно реже проводилась повторная КБАП ($p=0.01$) и регистрировалась комбинированная конечная точка — инфаркт миокарда + смерть + реваскуляризация миокарда ($p=0.007$).

Более значимые результаты были получены в уже упоминавшемся исследовании INSIGHT, в котором с использованием двуспиральной компьютерной томографии было показано, что при одинаковой степени снижения АД нифедипин ГИТС подавляет процесс кальцификации коронарных артерий более эффективно, чем диуретики: прирост кальциевого индекса за 3 года составил 40% в группе, получавшей нифедипин, против 78% в группе диуретиков [29].

Убедительные доказательства того, что амлодипин замедляет развитие атеросклеротического поражения коронарных артерий, были получены в исследовании CAMELOT (субисследование NORMALISE, 2004). Больные стенокардией с нормальным к началу исследования АД получали оптимальную антиангинальную терапию, к которой добавлялся амлодипин, эналаприл или плацебо [30]. Около 60% пациентов имели указания на повышение АД в прошлом. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование обнаружило нарастание объема атеромы в группе плацебо ($p<0.001$), тенденцию к прогрессированию в группе эналаприла ($p=0.08$) и отсутствие прогрессирования атеросклероза в группе амлодипина, особенно в подгруппе с более высоким исходным АД ($p=0.02$).

В исследовании REGRESS с использованием коронарной ангиографии у больных ИБС [31] наблюдалось потенцирование эффекта правастатина при комбинации его с АК — прогрессирование стенозов коронарных артерий и частота появления новых по сравнению с применением одного правастатина были значительно меньше ($p=0.0026$).

Предметом дискуссии в течение длительного времени оставались вопросы безопасности применения дигидропиридиновых АК у больных ИБС. Благоприятное влияние на прогноз больных стабильной стенокардией, более половины из которых (52%) страдали АГ, и безопасность применения дигидропиридиновых АК были подтверждены в рандомизированном исследовании ACTION [32].

ГЛЖ является одним из важных факторов, влияющих на прогноз больных не только гипертонической, но и ИБС [33], поэтому уменьшение массы миокарда левого желудочка под влиянием антигипертензивной терапии рассматривается и как одна из важных задач терапии, и как благоприятный прогностический признак.

Дигидропиридины короткого действия недостаточно эффективны для уменьшения ГЛЖ, что связано с повторными эпизодами симпатической стимуляции [34]. В то же время снижение массы левого желудочка при использовании нифедипина ультрадлительного действия и амлодипина достоверно и сопоставимо с эффектом ИАПФ, как было установлено в исследованиях PRESERVE [35] и ELVERA [36].

В последние годы возобновился интерес к такому фактору становления и поддержания АГ и развития сердечно-сосудистых осложнений как эластичность аорты и крупных артерий [37,38, 39].

Известно, что у больных с АГ повышение напряжения сосудистой стенки ведет к истончению и фрагментации эластиновых волокон и усиленному отложению коллагена в артериях, что сопровождается уменьшением податливости сосудов.

Состояние усугубляется за счет дисфункции эндотелия и повышения тонуса гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Потеря эластичности стенки приводит к уменьшению амортизирующих свойств аорты и крупных артерий [40]. Волна крови, выбрасываемой из левого желудочка, движется вдоль артерий, затем, ударяясь о места их разветвления и стенки более мелких сосудов, отражается обратно, что приводит к конвергенции волн изгнания и отражения. Наиболее значимо эти изменения выражены при изолированной систолической АГ у лиц пожилого возраста, хотя увеличение жесткости артерий и повышение скорости распространения пульсовой волны может выявляться даже при пограничной АГ у молодых пациентов [41].

Вследствие ригидности артерий увеличивается пульсовое давление и центральное давление в аорте, которое формируется в результате суммации антеградной и отраженной пульсовых волн. Давление в корне аорты зависит от скорости распространения уходящей и отраженной пульсовых волн и прямо зависит от жесткости стенок артерий. У лиц с жесткими артериальными стенками отраженная пульсовая волна возвращается к сердцу раньше, чем обычно [42].

Ускорение распространения пульсовой волны и повышение центрального давления в аорте рассматриваются как важные факторы, способствующие повреждению органов-мишеней и негативно влияющие на прогноз [44–46].

Существует множество исследований, подтверждающих прямую связь высокого пульсового давления и величины индекса усиления пульсовой волны с развитием и регрессией ГЛЖ, риском возникновения, тяжестью проявлений коронарной недостаточности и частотой летальных исходов при ИБС [47]. Такая связь вполне объяснима, так как из-за возрастания нагрузки на левый желудочек вследствие повышения центрального пульсового давления в аорте ускоряется его гипертрофия, а снижение перфузионного давления в коронарных артериях в раннюю диастолу повышает риск возникновения коронарных событий.

Таким образом, повышение эластичности крупных артерий и аорты под влиянием терапии может быть одним из механизмов, способствующих улучшению прогноза у больных с сочетанием АГ и ИБС [39].

В исследовании ASCOT сравнивались эффективность двух режимов антигипертензивной комбинированной терапии — бета-адреноблокатор атенолол / тиазидный диуретик бендрофлуметиазид и АК амлодипин/ ИАПФ периндоприл в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ с тремя и более факторами сердечно-сосудистого риска. За исключением первичной конечной точки (нефатальный инфаркт миокарда плюс смерть от ИБС) по всем вторичным конечным точкам (сердечно-сосудистая и общая смертность, все коронарные осложнения, фатальные и нефатальные инсульты, все сердечно-сосудистые осложнения процедуры) комбинация амлодипин/периндоприл превосходила

комбинацию атиенолол/диуретик, при этом различия в величине САД в плечевой артерии к окончанию исследования были, хотя и достоверны, но в абсолютном выражении составляли всего 1.78 мм рт.ст. для САД и 2.05 мм рт.ст. для ДАД [48].

Изучение причин, приведших к тому, что комбинация АК и ИАПФ была более эффективной (исследование ASCOT-CAFE, 2006), показало, что при недостоверном различии в величине АД на плечевой артерии, препараты по-разному влияют на центральное АД в аорте. Более значимое снижение центрального АД связывали с тем, что под влиянием комбинации АК/ИАПФ, в отличие от комбинации атиенолол/диуретик, увеличивается эластичность аорты и крупных артерий [49].

Показателем, который в клинической практике используется для оценки эластических свойств артерий и аорты, является скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) [50]. В настоящее время СРПВ также рассматривается как один из факторов риска развития и осложненного течения сердечно-сосудистых заболеваний [39, 51]. Показано, что АК из группы дигидропиридинов, также как и ИАПФ, достоверно повышают податливость крупных артерий, что отражается в снижении скорости распространения пульсовой волны [52–55].

Важное значение имеет метаболическая нейтральность АК, что дает широкие возможности для их применения у пациентов с сочетанием АГ и ИБС и высоким риском метаболических осложнений. Эти представления были подтверждены в исследованиях ALLHAT [13] при терапии амлодипином больных АГ, среди которых были пациенты с сахарным диабетом, и в исследованиях, где применялся верапамил в качестве основного препарата — INVEST [56] или в комбинации с ИАПФ — ACCOMPLISH [57] и STAR [58].

В соответствии с рекомендациями Европейского общества по изучению артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов [59] АК показаны у больных с ГЛЖ, бессимптомным атеросклерозом, страдающих стенокардией, периферическим атеросклерозом, пожилых больных с изолированной систолической АГ, метаболическим синдромом, при АГ беременных, а также у лиц негроидной расы с объемзависимой гипертензией.

Недигидропиридиновые АК (верапамил, дилтиазем) у больных стенокардией являются альтернативой бета-адреноблокаторам, однако, их применение ограничено в случаях значимого снижения сократительной активности миокарда. В то же время по результатам исследования PRAISE [60] дигидропиридины третьего поколения не ухудшают прогноз больных с сердечной недостаточностью.

Среди дигидропиридиновых производных третьего поколения в клинической практике наиболее часто применяется амлодипин. Фармацевтическим заводом ЭГИС амлодипин выпускается под названием кардиопин.

В настоящее время, наряду с эффективностью и безопасностью терапии, большое значение придается фармакоэкономическим показателям, поэтому экспертами ВОЗ для государственных медицинских учреждений рекомендуется использование качественных генерических препаратов. Такие препараты должны иметь одинаковую фармацевтическую эквивалентность (равное

содержание действующего препарата в генерическом и оригинальном препарате) и биоэквивалентность (идентичность двух фармацевтически эквивалентных лекарственных средств по основным фармакокинетическим параметрам — скорость и степень всасывания, время достижения максимальной концентрации в крови и ее уровень, характер распределения в тканях и жидкостях организма, тип и скорость экскреции и т.д.), что обеспечивает их терапевтическую эквивалентность. Генерик считается биоэквивалентным оригинальному препарату, если его фармакокинетическая кривая, определенная в исследованиях на здоровых добровольцах, отличается от таковой оригинального препарата не более, чем на 15–20%. Исследования кардиопина, который является генерическим препаратом, и оригинального амлодипина (Anapharm statistical report N99056,1999), установили полную биоэквивалентность двух соединений. По данным двойного слепого перекрестного исследования терапевтической эквивалентности кардиопина в независимом Государственном центре профилактической медицины кардиопин также оказался полностью эквивалентен оригинальному препарату [60].

Опыт применения кардиопина у больных ИБС, сочетающейся с АГ, показал, что наряду с высокой антигипертензивной активностью препарат обладает выраженным антиангинальным эффектом, не изменяет нормального суточного ритма АД и дает равномерный гипотензивный эффект в течение суток, что обеспечивает необходимую безопасность при терапии больных стенокардией [61].

Многoletний опыт использования АК и результаты рандомизированных клинических исследований показали, что АК являются препаратами, которые влияют практически на все патогенетические механизмы, общие для АГ и ИБС. Обладая вазодилатирующими и антиатеросклеротическими свойствами, они способствуют восстановлению баланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, повышают эластичность крупных артерий и аорты, уменьшают ГЛЖ, метаболически нейтральны и улучшают прогноз больных АГ в сочетании с ИБС. Эти свойства дают основание считать, что блокаторы медленных кальциевых каналов в виде моно- и комбинированной терапии, особенно в комбинации с ИАПФ, могут успешно применяться при лечении АГ у больных ИБС.

Литература

1. Lewington S, Clarke R, Qizibash N et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
2. Sytkowski PA, Kannel WB, D'Agostino RB. Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1635–1641.
3. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively — designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2000; 356:1955–1964.
4. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively — designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003; 362:1527–1535.

5. Rosendorff C. The rennin-angiotensin system and vascular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:803–812.
6. Oparil S, Zaman MA, Caqlhoun DA. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med* 2003;139:761–776.
7. Singh BM, Mehta JL. Interaction between the rennin-angiotensin system and dyslipidemia: relevance in the therapy of hypertension and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1296–1304.
8. Stocker R, Kearney JF Jr. Role of oxidative modification in atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004;84:1381–1478.
9. Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart Journal* 2007;28:1462–1536.
10. DeQuattro V. JNC–IV and the evolution of stepped care to individualized treatment of hypertension *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15 (Suppl 3):S16–21.
11. Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Med* 1999;341:1447–1457.
12. Godfraind T et al. Selectivity of calcium antagonists in the human cardiovascular system based on in vitro studies. *J Cardiovasc Pharmacology* 1992;20(Suppl.5):S34–S41.
13. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–2997.
14. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. INVVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist treatment strategy for patients with coronary artery disease: the International Verapamil-Trandolapril Study (INVVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805–2826.
15. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. Results of prospectively -designed overviews of randomized trials. *Arch Int Med* 2005;165:1410–1419.
16. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with valsartan- or amlodipine-based regimens: VALUE, a randomized trial. *Lancet* 2004;363:2022–2031.
17. Mason RP. Atheroprotective effects of long-acting dihydropyridine-type calcium channel blockers: evidence from clinical trials and basic scientific research. *Cerebrovasc Dis* 2003;16 (suppl. 3):11–17.
18. Hempel A, Lindschau C, Maasch C, et al. Calcium antagonists ameliorate ischemia-induced endothelial cell permeability by inhibiting protein kinase C. *Circulation*. 1999 May 18;99(19):2523–2529.
19. Gunter J, Dhean S, Rosen R. et al. Nitric oxide (EDRF) enhances the vasorelaxing effect of nitrendipine in various isolated arteries. *Basic Res Cardiol* 1992;87:452–60.
20. The ENCORE Investigators. Effect of Nifedipine and Cerivastatin on coronary artery disease. The ENCORE I study. *Circulation* 2003;107:422:428.
21. Tunon J, Tarin N, Egido J. Effects of Calcium Antagonists on Atherosclerosis. In: Epstein M. Calcium Antagonists in Clinical Medicine. HANLEY & BELFUS, INC/Philadelphia 2002.852p
22. Mason RP, Walter MF, Trumbore MW et al. Membrane antioxidant effects of the charged dihydropyridine calcium antagonist. *J Mol Cell Cardiol* 1990;31:275–281.
23. Simon A, Gariepy J, Moyse D., et al. Differential effects of nifedipine and co-amilofide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001;103:2949–2954.
24. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Carr AACT, Kappagoda T, et al. Final outcome results of the multicenter Isradipine diuretic atherosclerosis study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996;276:785–791.
25. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, et al. European Lacidipine Study of European Atherosclerosis Investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) a randomized double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002;106:2422–2427.
26. Lichtlen PR, Hugenholtz PG, Rafflenbeul W. Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. Results of the International Nifedipine Trial of antiatherosclerotic Therapy (INTACT). *Lancet* 1990;335:1109–13.
27. Mancini GB, Miller ME, Evans GW et al. Post Hoc Analysis of Coronary Findings from the Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of the Norvasc Trial (PREVENT) *Am J Cardiol* 2002;89:1414–1416.
28. Thaulow E, Jorgensen B. Results and clinical implications of the CAPARES trial. *Can J Cardiol*. 2000;16 Suppl D:8D–11D
29. Motro M, Shemesh J. Calcium channel blocker Nifedipine slows down progression of coronary calcification in hypertensive patients compared with diuretics. *Hypertension* 2002;37:1410–1413.
30. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al. Effect of an antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217–2226.
31. Jukema JW, Zwinderman AH, van Boven AJ, et al. Evidence for a synergistic effect of calcium channel blockers with lipid-lowering therapy in retarding progression of coronary atherosclerosis in symptomatic patients with normal to moderately raised cholesterol levels. The REGRESS Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996 Mar;16(3):425–30.
32. PooleWilson PA et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomized controlled trial. *The Lancet* 2004;364:849–857.
33. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001;141:334–341.
34. Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of the left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992;5:95–100.
35. Palmieri V, Dahlöf B, DeQuattro V, et al. Reliability of echocardiographic assessment of left ventricular structure and function. The PRESERVE study. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1625–1632.
36. Terpstra, W.; May, J.; Smit, A.; et al. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial) *J Hypertension* 2004;22:1309–1316.
37. OrRourke MF: Vascular impedance. Relation between pressure and flow. In : OrRourke MF (ed):Arterial Function in Health and Disease. Edinburgh, Churchill Livingstone,1982, pp.94–132.
38. Кочкина МС, Затеищikov ДА, Сидоренко БА. Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение. *Кардиология* 2005;1:63–71.
39. Недогода С.В., Чаляби Т.А. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и мишени для фармакотерапии. *Болезни сердца и сосудов* : 2006 N4, с. 34–43.
40. Laurent S. Arterial wall hypertrophy and stiffness in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1995;26:355–62.
41. Pannier BM, Cambillau MS, Vellaud V, Atger V, Moatti N, Safar ME. Abnormalities of lipid metabolism and arterial rigidity in young subjects with boudeline hypertension. *Clin Invest Med* 1993;17:42–51.
42. Korner PL. Resistens control in hypertension. *J Hypertens* 1989;7 (Suppl):125–134.
43. London GM, GuOrin AP, Pannier B et al. Arterial wave reflections and increased systolic and pulse pressure in chronic uremia. Study using noninvasive carotid pulse waveform registration. *Hypertension* 1992;20:10–19.

44. Blacher J, Asmar R, Djane S et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33:1111–7.
45. Meaume S, Rudnichi A, Lynch A et al. Aortic pulse wave velocity: an independent marker of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2001; 19:871–7.
46. Safar ME, Blacher J, Pannier J, ET AL. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 39:735.
47. OrRourke. Ascending aortic pressure wave indices and cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 2004; 17:721–723.
48. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. 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 – Blood Pressure Lowering Arm Trial (ASCOT–BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
49. The CAFÉ Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) investigators. Differential Impact of Blood-Pressure Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFÉ) Study. *Circulation* 2006; 113:1213–1225.
50. Asmar R. Arterial Stiffness and pulse wave velocity. *Clinical Implications*. Elsevier. Paris 1999; 167 p.
51. Meaume S, Rudnichi A, Lynch A et al. Aortic pulse wave velocity: an independent marker of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2001; 19:871–7.
52. Levenson J, Simon A, Bouthier J, et al. The effect of acute and chronic nifedipine therapy on forearm arterial hemodynamics in essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20:107–113.
53. Asmar RG, Pannier B, Santoni JPh, et al. Reversion of cardiac hypertrophy and reduced arterial compliance after converting enzyme inhibition in essential hypertension. *Circulation* 1988; 78:941–950.
54. Saito Y, Shirai K, Uchino J, et al. Effect of nifedipine administration on pulse wave velocity (PWV) of chronic hemodialysis patients: 2-year trial. *Cardiovasc Drug Ther* 1990; 987:900.
55. London GM, Pannier B, Guerin AP, et al. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflections in end-stage renal disease: comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994; 90:2786–2796.
56. Pepine CJ, Handberg-Thurmond E, Marks P et al. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): an internet – based randomized trial in coronary artery disease patients with hypertension. *JACC* 1998; 32: 1228–37.
57. G. Bakris, M. Molitch, A. Hewkin, M. Kipnes, P. Sarafidis, K. Fakouhi, P. Bacher, J. Sowers. STAR investigators. Differences in glucose tolerance between fixed (dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006, 29: 2592–2597.
58. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, et al. STAR investigators. Differences in glucose tolerance between fixed (dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006, 29: 2592–2597.
59. 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 the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart Journal* 2007; 28:1462–1536.
60. Packer M, O'Connor Ch, Ghali J. et al. for The Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. Effect of Amlodipine on Morbidity and Mortality in Severe Chronic Heart Failure. *NEJM* 1996; 335:1107–1114.
61. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. и др. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертензией. Результаты двойного слепого, рандомизированного, перекрестного исследования // *Российский кардиологический журнал*. 2004. № 4, с.53–55.
62. Зяблов Ю.И., Иванникова О.А. Антиангинальная и антигипертензивная эффективность антагониста кальция кардилопина у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2005, N2, р. 1–4.