

Нифедипин ГИТС — «ниша» в современном лечении АГ

А.О. Конради

ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий», Санкт-Петербург, Россия

Конради А.О. — д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического отдела «Артериальной гипертензии».

Контактная информация: 197341 Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий», тел./факс (812) 702 55 71. E-mail: ahleague@mail.ru (Конради Александра Олеговна).

Nifedipine GITS — a «niche» in the modern antihypertensive therapy

A.O. Konradi

Federal Almazov Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: 197341 Russia, St Petersburg, 2 Akkuratova st., Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre. Phone/Fax: (812) 702 55 71 (Konradi Alexandra, MD, professor, the chief of the scientific department of arterial hypertension). E-mail: ahleague@mail.ru (Konradi Alexandra, MD, professor, leader of the research department of arterial hypertension, vice-editor of the journal «Arterial hypertension»).

Статья поступила в редакцию: 21.03.09. и принята к печати: 30.03.09.

Введение

Антагонисты кальция (АК), особенно группы дигидропиридинов, преодолели за последние два десятилетия целую цепь препятствий на пути к препаратам «первой линии» в лечении артериальной гипертензии (АГ). Эпоха сомнений и даже активных выступлений против их использования, в том числе и у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), сменилась сегодня не просто позитивным отношением, но и прочными, закреплёнными в рекомендациях позициями, основанными на результатах больших клинических исследований. В настоящее время в списке препаратов, рекомендованных Европейским обществом по лечению АГ 2007 года [1], АК уверенно занимают второе место между диуретиками и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ).

В целом сегодня ответ на вопрос, имеет ли смысл для клинической практики ранжирование антигипертензивных препаратов в отношении очередности их использования, скорее, будет отрицательным. Если мы соглашаемся с тем, что каждая группа антигипертензивных препаратов имеет свои «за» и «против», то смысл выбора препарата смещается от поиска идеального препарата для всех пациентов к определению преимущественных показаний к использованию того или иного класса антигипертензивных средств. В этом аспекте никакие из препаратов не могут считаться лучшими для всех пациентов, но для каждой подгруппы пациентов существуют препараты выбора. Что касается АК и конкретно нифедипина ГИТС, то также, помимо личного предпочтения врача, существуют состояния, которые определяют выбор именно этого препарата для коррекции гипертензии.

Место нифедипина ГИТС в лечении «неосложненной» артериальной гипертензии

АК, как уже было сказано выше, могут быть назначены на первом этапе лечения любому пациенту.

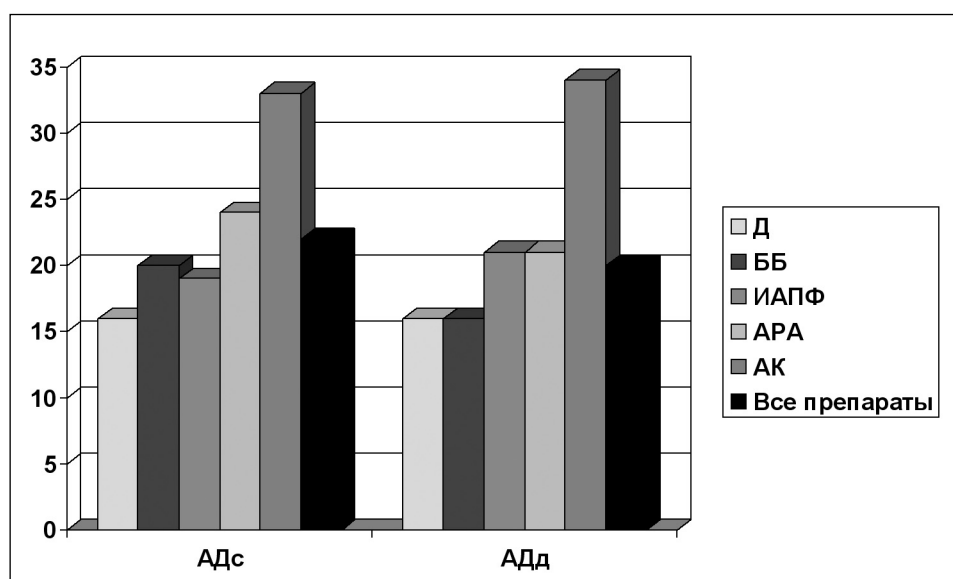
Если у него нет специальных показаний к иной группе препаратов, то врачебный выбор в отношении использования нифедипина ГИТС будет продиктован уровнем артериального давления (АД), особенностями пациента и личным опытом врача. Несмотря на то, что эффективность всех классов антигипертензивных препаратов в монотерапии не превышает 50–60 %, а выраженность антигипертензивного эффекта сопоставима, АК остаются лидерами в лечении АГ именно с позиций эффекта в отношении снижения АД. При этом, согласно крупному метаанализу, только для АК характерно существенное нарастание антигипертензивного эффекта при переходе от средней терапевтической дозы к максимальной (рис.) [2], что необходимо учитывать при назначении терапии, особенно пациентам со 2–3 степенью повышения АД. Это утверждение справедливо для нифедипина ГИТС, который обладает выраженным антигипертензивным эффектом в дозе 30 мг, степень которого существенно возрастает при использовании дозы 60 мг. АК эффективны в лечении АГ у пациентов любого возраста и пола, но их эффект наиболее выигрышен у лиц пожилого возраста, особенно с изолированной систолической АГ (ИСАГ).

Согласно рекомендациям по лечению АГ и ИБС [3], АК, в том числе нифедипин ГИТС, находятся в ряду препаратов выбора для первичной профилактики ИБС, наряду с иАПФ и диуретиками, тогда как при вторичной профилактике после уже перенесенного инфаркта миокарда их использование обсуждается уже лишь в комбинации с бета-блокаторами (см. ниже).

Преимущества в лечении пожилых пациентов

Первым показанием к использованию АК в рекомендациях Европейского общества кардиологов [1] стоит ИСАГ у пожилых. С учетом огромной и постоянно возрастающей доли этих пациентов в структуре больных с АГ в целом на позитивных эффектах АК и

Рисунок 1. Прирост антигипертензивного эффекта при переходе от низкой дозы к стандартной (%) [2]



Примечания: АДс — систолическое артериальное давление; АДд — диастолическое артериальное давление; Д — диуретики; ББ — бета-блокаторы; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину II; АК — антагонисты кальция.

нифедипина ГИТС у этой категории лиц хотелось бы остановиться подробнее. Распространенность АГ у пожилых высока и как минимум в два раза больше, чем у лиц в возрасте от 40 до 59 лет [4]. АГ по современным критериям имеет две трети популяции старше 60 лет, а старше 75 лет — три четверти [5]. В большой степени это объясняется выходом на первый план ИСАГ. Изменение структуры АГ у пожилых лиц обусловлено изменениями патофизиологических механизмов повышения АД с возрастом. В пожилом возрасте на первый план начинает выступать изменение свойств сосудистой стенки крупных артерий, снижение их податливости и повышение жесткости. Это ведет не только к повышению систолического АД, но и к снижению диастолического и росту пульсового давления, являющегося самостоятельным фактором риска [6]. ИСАГ ассоциирована с ИБС, ишемическим и геморрагическим инсультом, деменцией, поражением периферических артерий, прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью и поражением почек [7]. Хорошо известно, что у пожилых лиц именно систолическое АД является основным фактором, связанным с повышением риска осложнений. Недавно было доказано независимое влияние на риск развития осложнений уровня пульсового АД [8]. В целом выгода от лечения АГ в пожилом возрасте бесспорна и доказана большим количеством исследований и их метаанализов. Последний метаанализ BPLTTC [9], показал, что с точки зрения профилактики инсульта у больных с ИСАГ АК, диуретики и даже бета-блокаторы имеют преимущество перед ИАПФ. Для всех конечных точек, кроме ХСН, снижение АД являлось основным фактором, определяющим улучшение прогноза [10]. Бесспорная необходимость достижения целевых значений АД в подгруппе пожилых лиц сталкивается с двумя препятствиями. Во-первых, существуют очень большие объективные трудности в достижении этих целевых значений, в первую очередь

систолического АД, особенно при ИСАГ. Во-вторых, существует потенциальная опасность низких значений АД, в том числе диастолического. Продолжая обсуждаемую выше тему, у пожилых больных следует использовать только препараты длительного действия с однократным приемом в сутки, в частности, если речь идет о нифедипине, то это должен быть нифедипин пролонгированного действия. В настоящее время нифедипин ГИТС является наиболее оптимальной лекарственной формой нифедипина, обеспечивающей его постоянную концентрацию и равномерный эффект в течение суток. Важность этого обстоятельства у пожилых больных трудно переоценить. Помимо стабильности эффекта как такового, имеет значение и предотвращение утреннего подъема АД, который ответственен за повышение риска сердечно-сосудистых катастроф. Применение АК, особенно группы дигидропиридинов, патогенетически обусловлено в отношении снижения сосудистой жесткости, и центрального АД, и индекса аугментации, чего не наблюдается при лечении бета-блокаторами и диуретиками, как было показано в исследовании ASCOT и его подисследовании — CAFÉ [11].

В контексте обсуждения пожилых пациентов нельзя не затронуть и проблему когнитивных расстройств. Последние данные эпидемиологии свидетельствуют о том, что на Земле живет не менее 24 миллионов людей с клиническими признаками деменции, при этом 60 % приходится на развитые страны [12]. У пожилых лиц могут наблюдаться различные варианты деменции (болезнь Альцгеймера, сосудистая и смешанная деменция), но для любого варианта АГ является фактором риска, а успешная терапия замедляет прогрессирование когнитивных расстройств [13]. С точки зрения выбора препаратов предпочтение опять же отдается АК и затем только — блокаторам рецепторов к ангиотензину II [14].

Наконец, важно помнить, что для пожилого больного чрезвычайно актуальной является проблема коморбид-

ности и полипрагмазии. Из сопутствующих заболеваний, помимо проявлений атеросклероза, о чем речь пойдет ниже, часто выбор терапии определяется обструктивными заболеваниями легких, что ограничивает использование ряда препаратов. АК являются препаратами выбора при сопутствующей хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), также обладая способностью снижения давления в легочной артерии, по крайней мере, у значительной доли больных с легочной гипертензией.

Лечение АГ в сочетании с ишемической болезнью сердца

Что касается назначения терапии у больных с явными признаками ИБС, в частности при стенокардии, то эта группа больных активно обсуждается в рекомендациях Европейского кардиологического общества 2007 года [1] и в научном докладе Американской Ассоциации сердца 2007 года [2]. Согласно этим документам, ведущей группой препаратов для лечения больных со стенокардией напряжения являются бета-блокаторы (ББ). АК добавляются к терапии либо в случае недостаточного антигипертензивного эффекта, либо при сохранении ангинозного синдрома.

Кроме того, они могут выступать в качестве первого препарата у таких пациентов в случае побочных эффектов бета-блокаторов или при наличии противопоказаний к ним. При этом подчеркивается, что в комбинации с бета-блокаторами необходимо в первую очередь использовать длительно действующие дигидропиридины, а не дилтиазем или верапамил [3]. Таким образом, у пациентов с АГ в сочетании с ИБС, целевым уровнем АД для которых сегодня обозначен уровень в 130/80 мм рт. ст., что, как правило, предполагает комбинированную терапию, комбинация бета-блокатора и нифедипина ГИТС является наиболее показанной. Короткодействующие препараты у этой категории пациентов применять нежелательно из-за активации симпатической нервной системы и возможных негативных последствий.

Доказательная база в отношении применения именно нифедипина ГИТС была получена в 2005 году в ходе исследования ACTION [15]. Известно, что в общей популяции (7665 пациентов) достоверные различия в пользу нифедипина были достигнуты по трем позициям, которые были ожидаемы и закономерны. Группа пациентов, получавших нифедипин ГИТС, имела более низкую частоту эпизодов стенокардии и необходимости в госпитализации, а также потребность в реваскуляризации и срочных ангиографических вмешательствах. В связи с этим был сделан вывод, что основным достижением данного исследования стала демонстрация безопасности и эффективности применения нифедипина ГИТС у больных ИБС с целью контроля симптомов данного заболевания и, соответственно, уменьшение необходимости в инвазивных вмешательствах, что сопровождается и экономическими преимуществами.

Пациенты были рандомизированы на две группы, одна из которых получала нифедипин ГИТС, а другая плацебо. Стартовая доза нифедипина составила 30 мг и в дальнейшем титровалась до 60 мг в сутки. Пациенты

получали всю необходимую терапию по поводу ИБС, включая статины, которые были либо продолжены, либо назначены при включении в исследование. Больные не могли получать в течение исследования АК, в том числе за 2 недели до рандомизации, а также положительные инотропные средства и антиаритмики 1 класса. В целом по группе применение нифедипина ГИТС обеспечивало дополнительное снижение суммарного риска на 11 %.

В этом исследовании около 40 % пациентов имели АГ, и результаты именно в этой подгруппе представляли особый интерес [16]. Всего в исследовании приняло участие 3977 больных с АГ. Больные с АГ были несколько старше, чем пациенты с исходно нормальным уровнем АД, и среди них было больше женщин (24 % против 17 %). Кроме этого, среди больных с АГ несколько чаще наблюдались другие факторы риска, такие как гиперлипидемия и ожирение, тогда как доля курящих была меньше. Очевидно, что имелись и исходные различия в сопутствующей терапии.

Динамика АД на протяжении 4 лет существенно различалась в исследуемых группах. Уровень АД был существенно ниже в группе больных, получавших нифедипин, как в подгруппе с АГ, так и в подгруппе с нормальным АД. При этом были выявлены отчетливые различия между подгруппами в отношении эффекта присутствия в терапии нифедипина ГИТС на конечные точки. Так, в подгруппе больных с АГ наблюдалось достоверное уменьшение частоты инвалидизирующих инсультов и новых случаев сердечной недостаточности на 38 %, чего не отмечено у пациентов без АГ. Частота инсультов и транзиторных ишемических атак снижалась в равной степени, независимо от наличия АГ. При этом в группе пациентов без АГ лечение нифедипином ГИТС сопровождалось увеличением частоты реваскуляризации периферических сосудов. В целом у группы больных с АГ лечение нифедипином ГИТС (ОСМО-Адалатом) приводит к дополнительному снижению суммарного риска на 13 %, тогда как в общей группе — на 11 %.

Итак, сочетание АГ с ИБС, стенокардией, является сегодня бесспорным показанием к назначению комбинированной терапии бета-блокаторами и АК. При этом повышение АД до 2–3 степени АГ позволяет назначать такую терапию на начальном этапе лечения, не отслеживая эффект монотерапии бета-блокаторами. Альтернативным подходом является добавление нифедипина ГИТС к терапии пациентам, уже получающим бета-блокаторы. Это, как правило, сопровождается улучшением переносимости лечения при существенном нарастании не только антигипертензивного, но и антиангинального эффектов.

Лечение АГ у больных с проявлениями атеросклероза

Наличие клинических и субклинических проявлений атеросклероза других локализаций, в том числе каротидного или облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей, является также показанием к преимущественному использованию АК [1].

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ОПРЕДЕЛЕННЫХ ГРУПП ПРЕПАРАТОВ (МОДИФИЦИРОВАНО ИЗ [1])

ГЛЖ	ИАПФ, АК, АРА
Бессимптомный атеросклероз	АК, ИАПФ
МАУ и почечная дисфункция	ИАПФ, АРА
СД	ИАПФ, АРА
Метаболический синдром	ИАПФ, АРА, АК
Беременность	АК, метилдопа, ББ
Пожилые пациенты	Диуретики, АК
Перенесенный инсульт	Любой препарат
Перенесенный инфаркт	ИАПФ, ББ, АРА
Стенокардия	ББ, АК
ХСН	Диуретики, ИАПФ, ББ, АРА, антагонисты альдостерона
Фибрилляция предсердий пароксизмальная/постоянная	ИАПФ, АРА ББ, АК (не ДГП)
ХПН, протеинурия,	ИАПФ, АРА, петлевые диуретики
Облитерирующий атеросклероз	АК

Примечания: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; МАУ — микроальбуминурия; СД — сахарный диабет; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХПН — хроническая почечная недостаточность; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АК — антагонисты кальция; АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину II; ББ — бета-блокаторы; ДГП — дигидропиридиновые антагонисты кальция.

Если посмотреть на преимущественные показания к использованию отдельных классов препаратов (табл.), то первое место АК занимают по двум позициям, включающим бессимптомный атеросклероз, в первую очередь каротидный, и облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей.

Считается, что АК обладают плеотропными эффектами в отношении стабилизации атеросклеротической бляшки, регресса атеросклеротических изменений [17].

Позитивные эффекты нифедипина ГИТС (ОСМО-Адалата) на маркеры атеросклероза были доказаны еще в хорошо известном исследовании INSIGHT. Дополнительные фрагменты этого исследования (так называемые подисследования) последовательно показали преимущества терапии, основанной на нифедипине ГИТС в сравнении со стандартной в отношении уменьшения кальцификации коронарных артерий, толщины комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий и улучшения функции эндотелия [18–20]. Индекс кальция в коронарных артериях возрос на 78 % в группе контроля и только на 40 % в группе больных, получавших нифедипин ГИТС. Данные ультразвукового исследования высокого разрешения сонных артерий, которые были получены в субпопуляции исследования (439 больных), показали, что степень прогрессирования утолщения КИМ была существенно меньше на фоне лечения нифедипином ГИТС среди больных, получавших терапию в течение 4 лет.

Для нифедипина ГИТС показан целый ряд позитивных эффектов на состояние эндотелия. Это, в частности, влияние на проницаемость мембраны эндотелиальных клеток [21], что проявляется в отсутствии увеличения проницаемости эндотелия в ответ на ишемию и может способствовать антиатеросклеротическому эффекту. Помимо этого, для нифедипина ГИТС показана способность улучшать эндотелийзависимую вазодилатацию при стабильных уровнях АД и липидов [22]. Наконец, нифедипин ГИТС способен ускорять процесс регенерации эндотелиальных клеток [23] и уменьшать сосудистое воспаление и адгезивные свойства эндотелия [24]. Все

это может в определенной мере объяснять антиатеросклеротические свойства препарата, включая уменьшение толщины КИМ.

Непосредственные эффекты нифедипина ГИТС на дисфункцию эндотелия в коронарных сосудах были показаны в исследовании ENCORE [25], в котором отмечено улучшение функции эндотелия на 88 % за 6 месяцев терапии, что еще раз подчеркивает потенциал данного препарата в лечении больных с коронарным атеросклерозом. В исследовании ENCORE II после 18–24 месяцев приема нифедипина ГИТС отмечалась также тенденция к уменьшению объема атеросклеротической бляшки по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования [26].

Большинство исследований свидетельствует о том, что длительно действующие АК не приводят к существенной активации симпатической нервной системы и не изменяют значимо рефлекторные реакции со стороны автономной нервной системы [27–28]. В одном из исследований было четко показано, что в отличие от амлодипина и лекарственной формы нифедипина пролонгированного действия для приема 2 раза в сутки нифедипин ГИТС не способствовал увеличению уровня норадреналина в крови при длительном лечении. Более того, уровень норадреналина и адреналина через несколько часов после приема нифедипина ГИТС даже несколько снижался [29].

Гипертрофия левого желудочка

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) обозначена в Европейских рекомендациях как еще одно показание к назначению АК [1]. На первом этапе у таких пациентов все-таки следует назначать блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, однако в комбинированной терапии вторым препаратом целесообразно использовать именно АК. Хотя данные метаанализа свидетельствуют о том, что ИАПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II в большей степени вызывают уменьшение массы миокарда левого желудочка, прямое сопоставление нифедипина ГИТС и эналаприла показало сравнимые результаты лечения [30].

ОСМО-Адалат®

Единственный нифедипин ГИТС в России

Превосходная форма высвобождения нифедипина –
ГастроИнтестинальная Терапевтическая Система (ГИТС):



- ① Полупроницаемая мембрана пропускает внутрь толкающего слоя только молекулы воды ② Толкающий слой
③ Слой нифедипина ④ Сделанное с помощью лазера микроразрыв для выхода нифедипина

Полупроницаемая мембрана — высокотехнологичный компонент таблетки Осмо-Адалата.

От ее строения зависят избирательность и скорость входа молекул воды, а значит и скорость высвобождения препарата

Гиперосмолярный толкающий слой связывает поступающие по осмотическому градиенту молекулы воды и, расширяясь, выталкивает нифедипин из таблетки с заданной постоянной скоростью

Нифедипин — дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов — разработан компанией Байер

Отверстие в таблетке Осмо-Адалата — внешний отличительный признак формы ГИТС



ОСМО-АДАЛАТ®

Регистрационный номер: П N014946/01 2008. **Активное вещество:** нифедипин. **Лекарственная форма:** таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой, содержащие 30 мг или 60 мг нифедипина (нифедипин ГИТС). **Фармакотерапевтическая группа:** блокатор «медленных» кальциевых каналов. **Показания к применению:** ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия (стенокардия напряжения); артериальная гипертензия. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к нифедипину, беременность и период лактации, кардиогенный шок, одновременное назначение с рифампицином, выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 90 мм.рт.ст), наличие илеостомы после проктокоlectомии. **Побочное действие:** С частотой развития > 1% < 10%: астения, отеки лица, вокруг глаз. Сердечные, периферические отеки, вазодилатация («приливы» крови к лицу), Головокружение, головная боль. Запоры. **С осторожностью** – сердечная недостаточность, тяжелый аортальный стеноз, субаортальный стеноз, острый инфаркт миокарда с левожелудочковой недостаточностью, выраженная брадикардия, печеночная недостаточность, тяжелые нарушения мозгового кровообращения, легкая и умеренная артериальная гипотензия, стеноз желудочно-кишечного тракта, пожилой возраст, у пациентов со злокачественной артериальной гипертензией и гиповолемией, находящихся на гемодиализе. **Способ применения и дозы:** Таблетку ОСМО-АДАЛАТ® следует проглатывать целиком, запивая небольшим количеством жидкости, принимать независимо от приема пищи, ее нельзя разжевывать или разламывать, следует беречь от воздействия влаги и вынимать из фольги непосредственно перед самым приемом. Начальная доза 30 мг 1 раз в сутки. При необходимости ее можно увеличить до 60 мг 1 раз в сутки и даже до 120 мг 1 раз в сутки в зависимости от степени тяжести заболевания. **Перед использованием необходимо ознакомиться с подробной инструкцией по медицинскому применению, содержащейся в упаковке препарата.**

ЗАО «АО Шеринг»

Полномочный представитель компании Bayer Schering Pharma в России
107113 Россия, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2
Тел.: +7 (495) 231-12-00. www.bayerscheringpharma.ru



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

АГ у беременных

Пероральный прием нифедипина рекомендован сегодня в лечении гипертензии у беременных, в том числе при неотложных состояниях, наряду с допегитом, лабеталолом и рядом других препаратов [1].

В заключение хочется еще раз перечислить основные показания к назначению АК группы дигидропиридинов, которые в полной мере относятся к показаниям к терапии нифедипином ГИТС, согласно Европейским рекомендациям:

1. ИСАГ и пожилые пациенты;
2. ИБС, стенокардия;
3. наличие ГЛЖ;
4. атеросклероз сонных и коронарных артерий;
5. артериальная гипертензия у беременных;
6. АГ у лиц черной расы (что для России имеет менее существенное значение).

Литература

1. 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. — Vol. 25. — P. 1105–1187.
2. Law M.R., Wald N.J., Morris J.K., Jordan R.E. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials // *BMJ.* — 2003. — Vol. 326, № 7404. — P. 1427–1431.
3. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for high blood pressure research and the councils on clinical cardiology and epidemiology and prevention/ Scientific statement // *Circulation.* — 2007. — Vol. 115. — P. 2761–2788.
4. Ong K.L., Cheung B.M., Man Y.B. et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004 // *Hypertension.* — 2007. — Vol. 49. — P. 69–75.
5. Franklin S.S., Jacobs M.J., Wong N.D. et al. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III // *Hypertension.* — 2001. — Vol. 37. — P. 869–874.
6. Lloyd-Jones D.M., Evans J.C., Larson M.G. et al. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community // *Hypertension.* — 2000. — Vol. 36. — P. 594–599.
7. Franklin S.S., Gustin W. 4th, Wong N.D. et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study // *Circulation.* — 1997. — Vol. 96. — P. 308–315.
8. Franklin S.S., Khan S.A., Wong N.D. et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study // *Circulation.* — 1999. — Vol. 100. — P. 354–360.
9. Turnbull F. Blood pressure lowering treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials // *Lancet.* — 2003. — Vol. 362. — P. 1527–1535.
10. Wang J.G., Staessen J.A., Franklin S.S. et al. Systolic and diastolic blood pressure lowering as determinants of cardiovascular outcome // *Hypertension.* — 2005. — Vol. 45. — P. 907–913.
11. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al., for the 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 Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366. — P. 895–906.
12. Qiu C., De Ronchi D., Fratiglioni L. The epidemiology of the dementias: an update // *Curr. Opin. Psychiatry.* — 2007. — Vol. 20, № 4. — P. 380–385.
13. DeCarli. The role of cerebrovascular disease in dementia // *Neurologist.* — 2003. — Vol. 9. — P. 123–136.
14. Fournier A., Messerli F.H., Achard J.M., Fernandez L. Cerebroprotection mediated by angiotensin II: a hypothesis supported by recent clinical trials // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 43. — P. 1343–1347.
15. Poole-Wilson P.A., Lubsen J., Kirwan B.A. et al. Coronary disease trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-term nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomized controlled trial // *Lancet.* — 2004. — Vol. 364. — P. 849–857.
16. Lubsen J., Wagener G., Kirwan B.A. et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial // *J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 23, № 3. — P. 641–648.
17. Mason R.P. Mechanisms of plaque stabilization for the dihydropyridine calcium channel blocker amlodipine: review of the evidence // *Atherosclerosis.* — 2002. — Vol. 165. — P. 191–199.
18. Motro M., Shemesh J. Calcium channel blocker slows the progression of early coronary calcification in hypertensive patients compared with diuretics // *Hypertension.* — 2001. — Vol. 37. — P. 1410–1403.
19. Simon A., Gariépy J., Moyses D., Levenson J. Different effects of nifedipine and co-amilofide on the progression of early carotid wall changes // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103. — P. 2949–2954.
20. Virdis A., Taddei S., Burali S. et al. Nifedipine improves endothelium-dependent vasodilatation by restoring nitric oxide // *Am. J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 12 (Suppl.). — P. 57A.
21. Hempel A., Lindschau C., Maasch C. et al. Calcium antagonists ameliorate ischemia-induced endothelial cell permeability by inhibiting protein kinase C // *Circulation.* — 1999. — Vol. 99. — P. 2523–2529.
22. Ghiadoni L., Magagna A., Versari D. et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function // *Hypertension.* — 2003. — Vol. 41. — P. 1281–1286.
23. Verhaar M.C., Honing M.L., van Dam T. et al. Nifedipine improves endothelial function in hypercholesterolemia, independently of an effect on blood pressure or plasma lipids // *Cardiovasc. Res.* — 1999. — Vol. 42. — P. 752–760.
24. Vasa M., Fichtlscherer S., Aicher A. et al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease // *Circ. Res.* — 2001. — Vol. 89. — P. E1–7.
25. The ENCORE investigators. Effect of nifedipine and cerivastatin on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — P. 422–428.
26. Croom K.F., Wellington K. Modified-Release Nifedipine. A review of the use of modified-release formulations in the treatment of hypertension and angina pectoris // *Drugs.* — 2006. — Vol. 66. — P. 497–528.
27. Grossman E., Messerli F.H. Effect of calcium antagonists on plasma norepinephrine levels, heart rate, and blood pressure // *Am. J. Cardiol.* — 1997. — Vol. 80. — P. 1453–1458.
28. Binggeli C., Corti R., Sudano I. et al. Effects of chronic calcium channel blockade on sympathetic nerve activity in hypertension // *Hypertension.* — 2002. — Vol. 39. — P. 892–896.
29. de 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. — Vol. 16. — P. 1357–1369.
30. Devereux R.B., Palmieri V., Sharpe N. et al. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. The prospective randomized enalapril study evaluating regression of ventricular enlargement (PRESERVE) trial // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104. — P. 1248–1254.