

## Комбинация дигидропиридиновых и недигидропиридиновых антагонистов кальция в лечении больных артериальной гипертонией и сопутствующей ишемической болезнью сердца: эффективность и безопасность

Б.Г. Искендеров, Т.В. Лохина, Л.Ф. Бурмистрова, Л.В. Казанцева, С.Р. Богданова

Пензенский институт усовершенствования врачей. Пенза, Россия

## Combination of dihydropyridine and non-dihydropyridine calcium antagonists in patients with arterial hypertension and coronary heart disease: efficacy and safety

B.G. Iskanderov, T.V. Lokhina, L.F. Burmistrova, L.V. Kazantseva, S.R. Bogdanova

Penza Institute for Continuous Medical Education. Penza, Russia

---

**Цель.** Изучить антигипертензивное и антиишемическое влияния на структурно-функциональное состояние сердца, оценить безопасность комбинированной терапии антагонистами кальция (АК) дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда.

**Материал и методы.** Обследован 31 больной артериальной гипертонией II-III стадии, II степени (ВНОК, 2001) и сопутствующей ишемической болезнью сердца с приступами стенокардии напряжения II-III функциональных классов. Использовали результаты суточного мониторинга артериального давления (АД) и электрокардиограммы, доплер-эхокардиографии. Проводилась комбинированная терапия амлодипином и верапамилом ретард в течение 24 недель.

**Результаты.** На фоне терапии у 77,4% больных наблюдали полный антигипертензивный эффект (АД < 140/90 мм рт.ст.) и у 22,6% – частичный (снижение диастолического АД на 10 мм рт.ст.). Индекс массы миокарда левого желудочка уменьшился в среднем на  $24,9 \pm 2,3$  г/м<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ) и улучшилась диастолическая функция: соотношение скорости потока в фазу раннего и позднего наполнения увеличилось на 10,3% ( $p < 0,05$ ); время изоволюмического расслабления уменьшилось на 13,6% ( $p < 0,01$ ); сократилась глубина максимальной депрессии сегмента ST с  $2,3 \pm 0,2$  до  $1,5 \pm 0,1$  мм, продолжительность и частота безболевой ишемии миокарда. Частота побочных действий препаратов по сравнению с монотерапией была в 1,5-4 раза меньше.

**Заключение.** Комбинация дигидропиридиновых и недигидропиридиновых АК обладает достаточно высоким антигипертензивным и антиишемическим действиями, а также кардиопротективным действием и хорошей переносимостью.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, антагонисты кальция, верапамил ретард, амлодипин.

**Aim.** To study antihypertensive and anti-ischemic effects on structural and functional heart status, and assess treatment safety for combination of dihydropyridine and non-dihydropyridine calcium antagonists (CA).

**Material and methods.** The authors examined 31 patients with Stage II-III, level II arterial hypertension (AH) (Society of Cardiology of the Russian Federation, 2001), and coronary heart disease (CHD), effort angina, Functional Class (FC) II-III. Twenty-four-hour electrocardiography (ECG) and blood pressure (BP) monitoring, Doppler echocardiography (EchoCG) were performed. Combined therapy with amlodipine and verapamil retard lasted for 24 weeks.

**Results.** During the treatment, in 77.4% of the patients, complete antihypertensive effect (BP < 140/90 mm Hg) was observed; in 22.6%, this effect was partial (diastolic BP decrease by 10 mm Hg). Mean decrease in left ventricular myocardial mass index was  $24.9 \pm 2.3$  g/m<sup>2</sup> ( $p < 0.01$ ). Diastolic function improved: early and late flow velocity ratio (E/A) increased by 10.3% ( $p < 0.05$ ); isovolumic relaxation time reduced by 13.6% ( $p < 0.01$ ). Maximal depth of ST segment depression decreased from  $2.3 \pm 0.2$  to  $1.5 \pm 0.1$  mm. Duration and frequency of painless myocardial ischemia decreased, too. Adverse effect rate was by 1.5-4 times lower than for monotherapy.

**Conclusion.** Combination of dihydropyridine and non-dihydropyridine CA demonstrated its antihypertensive, anti-ischemic, and cardioprotective effects, and was well tolerated.

**Key words:** Arterial hypertension, calcium antagonists, verapamil retard, amlodipin.

---

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (8412) 45-15-91

e-mail: giuv@sura.ru

Более 40 лет антагонисты кальция (АК) занимают одно из ведущих мест в терапии различных сердечно-сосудистых заболеваний [1,2]. Несмотря на одинаковый механизм действия — блокирование медленных кальциевых L-каналов мембран клеток, АК различаются по химической структуре и селективности воздействия на отделы сердечно-сосудистой системы: дигидропиридины обладают преимущественно вазоселективностью; недигидропиридины — производные фенилалкиламина и бензотиазепина, отличаются высокой кардиоселективностью [2,3]. Известно, что дигидропиридины, вызывая периферическую вазодилатацию, рефлекторно стимулируют симпатический отдел вегетативной нервной системы и учащают частоту сердечных сокращений (ЧСС), а недигидропиридины, наоборот, снижают уровень катехоламинов в крови в покое, при физической нагрузке и обладают пульс-урежающим эффектом [4]. Таким образом, у разных классов АК точки приложения действия и, соответственно фармакологические эффекты, а также характер побочных действий различаются. Поэтому гетерогенность механизмов действия АК дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда может служить предпосылкой для их комбинированного применения в лечении кардиологических больных [5].

В недавно завершившемся, крупном, многоцентровом, клиническом исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) с участием > 33 тыс. пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и наличием факторов риска, еще раз была доказана отдаленная эффективность и безопасность АК [6]. В плацебо-контролируемых, клинических исследованиях АК достоверно уменьшали риск сердечно-сосудистых осложнений на 28%, инсульта (МИ) на 39% и сердечно-сосудистой смертности на 28%, что сопоставимо с результатами клинических исследований β-адреноблокаторов или ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [7,8].

В мета-анализе рандомизированных, клинических исследований, посвященных изучению частоты неблагоприятных исходов АГ в связи с фармакодинамическими различиями АК, разницы между АК дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда не было установлено [4,9]. Обнаружено, что АК наравне с ИАПФ

оказывают достоверно кардиопротективное действие, которое дополняется антиишемическим и антиангинальным эффектами [7,10].

Необходимость комбинированной терапии для достижения целевого уровня артериального давления (АД) показана у 60–80% больных [5,7]. Несмотря на то, что среди двухкомпонентных комбинаций антигипертензивных препаратов, рекомендуемых комитетом Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов, отсутствует комбинация АК дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда [1], некоторые специалисты высказываются о необходимости проведения исследований с целью уточнения клинической эффективности и переносимости такой комбинации [5,12].

Цель исследования — изучение антигипертензивного и антиишемического эффектов комбинированной терапии АК дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда и ее влияния на структурно-функциональное состояние сердца, а также оценка безопасности лечения у больных умеренной АГ.

## Материал и методы

Открытое, рандомизированное, клиническое исследование был включен 31 больной (20 мужчин и 11 женщин) с эссенциальной АГ II–III стадии и II степени по классификации ВНОК 2001 и сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС). У 23 больных диагностирована стабильная стенокардия напряжения II функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов и у 8 больных — III ФК. Возраст больных составил 40–62 года (средний возраст — 51,4±2,1). Продолжительность АГ колебалась от 3 до 10 лет (в среднем 5,2±0,4). Сахарный диабет 2 типа (компенсированное течение) диагностирован у 19,4% больных, избыточная масса тела (МТ) или ожирение — у 32,3%. Необходимым условием включения в исследование являлось наличие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), которая в 48,4% случаев имела концентрический и в 51,6% случаев — эксцентрический типы. Исходно в состоянии покоя ЧСС была >65 уд/мин (в среднем 72,5±2,1).

Все больные получали комбинированную терапию амлодипином (Нормодипин®, Гедеон Рихтер А/О, Венгерская Республика) и верапамилем ретард (Изоптин® СР, Кнолл АГ, Германия). В исследование включали больных, у которых при монотерапии этими препаратами не удалось достичь целевого уровня АД. С учетом переносимости и эффективности лечения титровали дозу препаратов. В результате, у 7 (22,6%) больных была использована лечебная схема — амлодипин 10 мг/сут. + верапамил ретард 360 мг/сут.; у 17 больных (54,8%) — амлодипин 10 мг/сут. + верапамил ретард 240 мг/сут. и у 7 больных (22,6%) — верапамил ретард 240 мг/сут. + амлодипин 5 мг/сут. Общая длительность лечения — 24 недели; визиты осуществлялись на 2, 4, 12 и 24 неделях терапии. В качестве критерия оценки антигипертензивного эффекта использовалась

динамика диастолического АД (ДАД): достижение уровня  $\leq 90$  мм рт. ст. – полный антигипертензивный эффект; снижение ДАД  $\geq 10$  мм рт.ст., но не до 90 мм рт.ст. – частичный эффект.

Суточное мониторирование АД (СМАД) выполняли с помощью прибора МнСДП-2 (Россия) в стандартном режиме. Интервалы между измерениями АД составляли 30 мин в дневное и ночное время. Вычисляли следующие параметры: средние показатели систолического АД (САД) и ДАД за сутки, день и ночь; степень ночного снижения (СНС) САД и ДАД; индекс времени «нагрузки давлением» (ИВ САД, ИВ ДАД); средние значения ЧСС за сутки, день и ночь; вариабельность АД (Var АД). По данным СМАД, зафиксированы следующие типы суточного профиля АД: dipper у 38,7% больных; non-dipper у 51,6% и night-peaker у 9,7% пациентов.

При эхокардиографии (ЭхоКГ) использовали аппарат Sonos-100CF («Hewlett Packard», США) в М-модальном и двухмерном режиме в стандартных позициях. Определяли конечно-диастолический и конечно-систолический размеры левого желудочка (КДР ЛЖ, КСР ЛЖ), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) в диастолу, индекс относительной толщины стенок ЛЖ (ОТС), сердечный индекс (СИ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), среднее АД (АД<sub>ср.</sub>). По формуле Devereux R 1977 [13], вычисляли массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и ее индексировали к площади поверхности тела (ИММЛЖ). ГЛЖ диагностировали если ИММЛЖ превышал у мужчин 134 г/м<sup>2</sup>, у женщин – 110 г/м<sup>2</sup>. Диастолическую функцию ЛЖ изучали в импульсном доплеровском режиме по трансмитральному потоку крови и определяли максимальные скорости потока в фазу раннего (Е) и позднего (А) наполнения, их соотношение (Е/А) и время изоволюмического расслабления (ВИР).

СМ ЭКГ проводили с помощью системы Custo-Mega («Custo-Med», Германия). По результатам исследования оценивались следующие показатели: частота эпизодов ишемии; формы ишемии – болевая (БИМ), безболевая (ББИМ); максимальная депрессия сегмента ST; количество эпизодов депрессии сегмента ST за сутки; суммарная продолжительность эпизодов депрессии ST.

Критериями исключения из исследования являлись: перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) и/или МИ; документированные нарушения синоатриальной (СА) и атриовентрикулярной (АВ) проводимости; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) > ПА стадии и II ФК (по классификации ОССН, 2003), беременность. Исследование выполнено в соответствии с критериями GCP. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен этическим комитетом института.

При статистической обработке использовали компьютерную программу Statistica версии 6,0 для Windows. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического критерия-U Вилкоксона. Для корреляционного анализа применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Данные представлены в виде  $M \pm m$ . Различие считали достоверным при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

На фоне комбинированной терапии полный антигипертензивный эффект (нормализация

АД) отмечен у 24 больных (77,4%), частичный эффект – у 7 (22,6%). Наблюдалась положительная динамика суточных профилей АД (таблица 1): количество больных dipper (67,7%) увеличилось за счет уменьшения пациентов с типом non-dipper (32,3%) и исчезновения типа night-peaker.

Выраженность антигипертензивного эффекта лечения оценивали с учетом динамики среднесуточных величин САД и ДАД. На фоне комбинированной терапии снижение среднесуточных величин САД составило от 21 до 42 мм рт.ст. ( $35,4 \pm 3,1$  мм рт.ст.;  $p < 0,001$ ), а среднесуточных величин ДАД – от 9 до 25 мм рт.ст. ( $17,2 \pm 2,4$  мм рт.ст.;  $p < 0,01$ ). Об адекватности антигипертензивного действия свидетельствует более выраженное снижение показателей нагрузки давлением, в частности, ИВ: за сутки ИВ САД снизился в среднем в 2,27 раза ( $p < 0,001$ ) и ИВ ДАД – в 2,09 раза ( $p < 0,001$ ).

Динамика СНС АД в зависимости от исходного суточного профиля АД различалась. У dipper СНС САД практически не изменилась, а у 4 больных даже уменьшилась, что объясняется более выраженной антигипертензивной реакцией в дневные часы. У 14 пациентов с типом non-dipper под влиянием лечения увеличилась СНС САД в среднем на 14,6% ( $p < 0,01$ ) и СНС ДАД – на 15,3% ( $p < 0,01$ ). Ни у одного больного эпизодов нагрузки гипотонией не наблюдалось. Фармакодинамическим критерием продолжительности и стабильности антигипертензивного действия препаратов служит отношение конечного к пиковому снижению АД (индекс Т/Р), который у dipper составил  $84 \pm 5\%$  и у non-dipper –  $73 \pm 4\%$ .

На фоне 6-месячной комбинированной терапии наблюдался регресс ГЛЖ (таблица 2). Достоверно уменьшилась ТЗСЛЖ в среднем на 9,4% ( $p < 0,05$ ) и ТМЖП – на 10,0% ( $p < 0,05$ ). Величина КДР ЛЖ сократилась в среднем на 7,7% ( $p < 0,05$ ). В результате, ИММЛЖ уменьшился на 19–35 г/м<sup>2</sup> (в среднем на  $24,9 \pm 2,3$  г/м<sup>2</sup>;  $p < 0,01$ ) и изменилась геометрия ЛЖ. Увеличилось количество пациентов с эксцентрической ГЛЖ (61,2%) за счет уменьшения с концентрической ГЛЖ (25,9%); у 4 больных (12,9%) диагностировали концентрическое ремоделирование ЛЖ. Выявлена прямая, достоверная, корреляционная зависимость абсолютной величины снижения ИММЛЖ с исходным уровнем САД ( $r = 0,68$ ;  $p < 0,05$ ).

Важно отметить, что на фоне комбинированной терапии АК улучшается диастолическая

Таблица 1

Динамика показателей СМАД на фоне комбинированной терапии амлодипином и верапамилом ретард (M±m)

Показатель	Исходные данные	На фоне терапии	Динамика Δ %
Среднесуточные:			
САД, мм рт.ст.	170,5±3,2	135,1±3,0***	- 20,8
ДАД, мм рт.ст.	105,5±2,7	88,3±2,5**	- 16,3
ИВ САД, %	80,4±2,3	35,4±1,2***	- 55,9
ИВ ДАД, %	85,1±2,9	40,8±1,7***	- 52,1
Среднедневные:			
САД, мм рт.ст.	166,2±4,8	138,6±3,1***	- 16,6
ДАД, мм рт.ст.	107,9±3,5	92,0±2,5**	- 14,7
ИВ САД, %	83,4±2,6	39,3±1,4***	- 52,9
ИВ ДАД, %	87,9±3,0	43,6±1,5***	- 50,4
Средненочные:			
САД, мм рт.ст.	141,5±3,8	120,2±2,9**	- 15,1
ДАД, мм рт.ст.	93,2±3,1	77,8±2,1**	- 16,5
ИВ САД, %	73,4±2,1	33,9±1,2***	- 53,8
ИВ ДАД, %	77,4±2,5	35,7±1,4***	- 53,9
Средняя ЧСС, уд/мин:			
сутки	72,5±2,1	70,2±2,3	- 2,3
день	76,5±2,9	72,5±3,2	- 0,5
ночь	64,0±2,5	62,4±3,1	- 2,5
СНС САД, %	11,0±0,6	14,2±0,7**	+ 29,1
СНС ДАД, %	12,6±0,4	14,8±0,5*	+ 17,5
Величина утреннего подъема:			
САД, мм рт.ст.	48,3±1,9	35,2±1,4**	- 27,1
ДАД, мм рт.ст.	20,5±0,7	15,4±0,5**	- 24,9

Примечание: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001 по сравнению с исходными данными; Δ % – степень изменения показателя в %; (+) – прирост показателя; (-) – уменьшение его.

функция (ДФ) ЛЖ, что может быть результатом не только уменьшения ИММЛЖ, но и блокирования гиперактивирующего влияния симпатoadренальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем изоптином СР [2,4]. В частности, ВИР уменьшилось в среднем на 13,6% (p<0,01), а соотношение Е/А увеличилось на 10,3% (p<0,05).

Также отмечено улучшение систолической функции сердца: СИ увеличился в среднем на 6,9% (p<0,05) на фоне достоверного снижения ОПСС в среднем на 27,6% (p<0,001). Это свидетельствует о том, что периферическая вазодилатация не ухудшила кровоснабжения органов, т.к. при комбинации АК нивелируется кардиодепрессивный эффект верапамила ретард.

Практически у всех больных эпизоды БИМ сочетались с ББИМ, частота и продолжительность которой преобладала почти в 2 раза (таблица 3). До начала лечения глубина максимальной и усредненной депрессии сегмента ST в зависимости от формы ишемии миокарда не различалась.

При комбинированной терапии достоверно уменьшилась глубина депрессии сегмента ST, особенно максимальной: с 2,3±0,2 до 1,5±0,1 мм (p<0,001). Более выражено сократились продолжительность и частота эпизодов ББИМ. Обнаружена прямая корреляция между ИММЛЖ и величиной максимальной депрессии сегмента ST при ББИМ (r=0,72; p<0,01). На фоне адекватной антигипертензивной терапии значительно сократилась частота приступов стенокардии напряжения и повысилась толерантность к физической нагрузке. Важно отметить, что за период лечения ни у одного больного прогрессирования коронарной недостаточности – перехода в более высокий ФК стенокардии и/или развития острого ИМ не отмечалось.

Таким образом, кардиопротективное действие комбинированной терапии АК проявляется не только регрессом ГЛЖ, улучшением ДФ сердца, но и антиишемическим и антиангинальным эффектами. Важно, что в период наблюдения антигипертензивный эффект со-

Таблица 2

Динамика параметров ЭхоКГ на фоне комбинированной терапии амлодипином и верапамилом ретард (M±m)

Показатель	Исходные данные	На фоне терапии	Динамика Δ%	p
КСР, мм	32,4±2,2	30,7±1,9	- 5,2	> 0,05
КДР, мм	54,8±3,1	50,6±2,8	- 7,7	< 0,05
ТЗСЛЖ, мм	11,7±0,5	10,6±0,3	- 9,4	< 0,05
ТМЖП, мм	12,0±0,4	10,8±0,4	- 10,0	< 0,05
ФВ, %	59,7±2,9	62,0±3,5	+ 3,8	> 0,05
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	2,77±0,13	2,96±0,15	+ 6,9	< 0,05
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	170,1±7,0	145,2±6,3	- 14,6	< 0,01
ОТС	0,46±0,02	0,44±0,01	- 4,3	> 0,05
АД ср., мм рт.ст.	128,4±4,7	103,6±73,5	- 19,3	< 0,001
ОПСС, дин • с • см <sup>-5</sup>	2295,6±67,3	1662,1±55,8	- 27,6	< 0,001
Е/А	0,87±0,05	0,96±0,07	+ 10,3	< 0,05
ВИР, с	0,125±0,011	0,108±0,009	- 13,6	< 0,01

Примечание: Δ % – степень изменения показателя в %; (+) – прирост показателя; (-) – уменьшение его.

хранился стабильно и даже в некоторых случаях усиливался, что потребовало уменьшения дозы препаратов.

Одним из основных кардиогемодинамических эффектов АК является хронотропное действие (положительное и отрицательное), которое определяет выбор препарата с учетом исходной ЧСС и характера нарушений сердечного ритма, а также может быть проявлением их побочного эффекта [3,4].

На фоне комбинированной терапии в сравнении с исходным состоянием изменения ЧСС составили от - 12 до + 5 уд/мин, она уменьшилась в среднем на 2,3% (p>0,05). Эпизоды сердцебиения и тахикардии отсутствовали, бра-

дикардия диагностировалась в 1,9% случаев. Ни в одном случае провоцирования АВ и СА блокады II-III степеней не было. Замедление АВ проведения (блокада I степени), т.е. превышение фактической величины интервала PQ по сравнению с должной величиной отмечалось в 11,3% случаев.

Частота побочных действий препаратов наряду с фармакодинамическими особенностями зависит и от применяемых доз. Поэтому при комбинированной терапии с использованием меньших доз препаратов по сравнению с монотерапией частота побочных действий уменьшилась. Частота побочных эффектов, связанных с избыточной вазодилатацией – покраснение

Таблица 3

Показатели холтеровского мониторинга ЭКГ на фоне комбинированной терапии амлодипином и верапамилом ретард у больных АГ в сочетании с ИБС (M±m)

Показатель	Исходные данные	На фоне те-рапии	p
Глубина депрессии ST, мм:			
максимальная	2,3±0,2	1,5±0,2	<0,001
средняя	1,4±0,2	1,1±0,1	<0,05
Суммарная продолжительность ишемии, мин:			
ББИМ	15,6±1,1	8,4±0,5	<0,001
БИМ	6,7±0,6	5,2±0,3	<0,01
всех эпизодов	20,5±1,3	10,2±0,7	<0,001
Частота ББИМ, п	4,5±0,3	2,0±0,1	<0,001
Частота ангинозного приступа, п	2,3±0,2	1,2±0,1	<0,01
ЧСС во время ишемии, уд/мин:			
БИМ	112,3±6,6	126,8±7,1	<0,01
ББИМ	104,0±5,9	120,5±6,4	<0,01

лица (3,8%), отечность стоп (3,8%), головкружение (5,7%), головная боль (5,7%), на фоне комбинированной терапии в сравнении с монотерапией была в 1,5-4 раза реже. При комбинированной терапии заметное уменьшение частоты побочных действий объясняется использованием меньших доз препаратов, чем при монотерапии, а также их противоположными ритмотропными эффектами из-за чего происходит частичная нейтрализация побочных действий [4,12].

По результатам многоцентровых исследований в настоящее время недигидропиридины рассматриваются как клиническая альтернатива  $\beta$ -адреноблокаторам у больных АГ и сопутствующей ИБС [3,11,14]. В отличие от  $\beta$ -адреноблокаторов АК выгодно отличает отсутствие бронхообструктивного эффекта и вазоконстрикторного влияния, что особенно важно у больных с окклюзионными поражениями периферических артерий, а также они не вызывают неблагоприятных метаболических на-

рушений – не влияют на содержание липидов, глюкозы и электролитов в крови. Еще одним аргументом в пользу назначения АК больным АГ является их высокая антигипертензивная активность [5,12].

Таким образом, различия фармакодинамических эффектов АК дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда создают предпосылки для их комбинированного использования в лечении больных АГ. Комбинация АК разных классов обладает потенцирующим антигипертензивным действием и ослабляет побочные эффекты препаратов. Учитывая дополнительные преимущества АК – антиишемический и антиангинальный эффекты, а также метаболическую нейтральность, антиатерогенное и антиаритмическое влияние, комбинации дигидропиридиновых и недигидропиридиновых производных можно рекомендовать для рациональной антигипертензивной терапии у больных умеренной АГ и сопутствующей ИБС.

## Литература

1. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial Hypertension. Guidelines Committee. J Hypertens 2003; 21: 1011-53.
2. Abernethy DR, Schwartz JB. Drug therapy: Calcium-Antagonists Drugs. N Engl J Med 1999; 34: 1447-57.
3. Небиеридзе Д.В. Антагонисты кальция в практике кардиолога – один класс, разные свойства. Cons med 2004; 5(Прилож): 3-6.
4. Lefrandi JD, Heitmann J, Sevre K, et al. The effects of dihydropyridine and phenylalkylamine calcium antagonist classes on autonomic function in hypertension: the VAMPHYRE study. Am J Hypertens 2001; 14: 1083-9.
5. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Остроумова О.Д. Комбинированная терапия больных артериальной гипертонией. Метод письмо. Москва 2004; 47с.
6. The ALLHAT Officers and Coordinations. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker is diuretic (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981-97.
7. Pepine CJ, Handberg-Thurmond E. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST) JACC 1998; 32: 1228-37.
8. Rebnqvist N, Neimdabl A, Billing E, et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angine pectoris. The angina Prognosis Study in Stockholm (APSYS). Eur Heart J 1996; 17: 76-81.
9. Opie L, Schall R. Evidence-based evaluations of calcium channel blockers for hypertension. JACC 2002; 39: 315-22.
10. Staessen J, Ji-Guang Wang, Thijs L. Calcium channel blockade and cardiovascular prognosis: recent evidence from clinical outcome trail. Am J Hypertens 2002; 15: 85S-93.
11. Арутюнов Г.П. Недигидропиридиновые антагонисты кальция в терапии больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией. Кардиоваск тер профилак 2004; 2: 31-6.
12. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертонии. Сердце 2002; 5: 228-31.
13. Devereux R, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. Circulation 1977; 55: 613-8.
14. Zanchetti A, Rosei EA, Palu CD, et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VASH): Results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. J Hypertens 1998; 16: 1667-76.

Поступила 14/01-2005