

Блокатори кальцієвих каналів у практиці лікаря

Ю.М. Панчишин, к.мед.н., доцент, кафедра внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького,
С.В. Павлишин, капітан медичної служби, ординатор кардіологічного відділення кардіологічної клініки Військово-медичного клінічного центру Західного регіону

Основні представники **антагоністів кальцію** (блокаторів кальцієвих каналів – БКК) – верапаміл, ніфедипін, дилтіазем – відкриті в 60-70-х роках минулого століття. Препарати гальмують надходження кальцію у гладком'язові клітини через повільні кальцієві канали, що викликає зниження тонуусу й скоротливості гладеньких м'язів судин і проявляється вазодилатацією та зменшенням загального периферійного судинного опору, зниженням скоротливості міокарда [1].

Усі антагоністи кальцію (АК) діють тільки на повільні кальцієві канали L-типу, які є в клітинах міокарда та гладких м'язах судин. Кальцієві канали активуються катехоламінами (адреналіном, норадреналіном). Отже, для нормальної роботи цих каналів одночасно необхідні іони кальцію та норадреналін, саме тому одночасне застосування АК та β-блокаторів сприяє надмірному пригніченню діяльності таких каналів і призводить до сповільнення атріовентрикулярної провідності.

Антагоністи кальцію зумовлюють *периферійну вазодилатацію*, при цьому:

- зменшується загальний периферійний опір судин;
- знижується артеріальний тиск;
- зростає приплив крові до життєво важливих органів.

Гіпотензивний ефект препаратів поєднується з помірними діуретичною та натрійуретичною діями, що теж призводить до зниження загального периферійного опору та об'єму циркулюючої крові.

Всі антагоністи кальцію чинять антиангінальну дію, не поступаючись за цим ефектом нітратам. Вони підвищують переносимість хворими фізичного навантажен-

ня, знижують потребу міокарда в кисні. Всі блокатори кальцієвих каналів мають виражений ефект у хворих із вазоспастичною стенокардією. Результати опитування 100 кардіологів Європи показало, що більшість із них призначають при вазоспастичній стенокардії препарати з групи дигідропіридинів, зокрема ніфедипін [2].

Всі представники АК не звужують бронхи і тому безпечні у пацієнтів із бронхіальною астмою, не впливають на ліпідний профіль крові, незначно знижують в'язкість крові.

До антагоністів кальцію L-типу належать і препарати, які розширюють мозкові судини – цинаризин, флунаризин. *Цинаризин* поліпшує мозковий кровообіг, зменшує головний біль, шум у вухах, підвищує стійкість нервових клітин до нестачі кисню. Препарат майже не впливає на рівень артеріального тиску та частоту серцевих скорочень. Показання до його застосування: атеросклероз судин головного мозку, ішемічні інсульти, вестибулярні порушення, порушення периферійного кровоплину. У **таблиці 1** наведено класифікацію АК за хімічною структурою, у **таблиці 2** – за поколіннями.

В Україні зареєстровані амлодипін, лацидипін, лерканідипін, ніфедипін, фелодипін, дилтіазем, верапаміл, цинаризин;
комбіновані препарати: атенолол + хлорталідон + ніфедипін; амлодипін + атенолол; амлодипін + аторвастатин; амлодипін + валсартан; амлодипін + гідрохлортіазид, амлодипін + лізиноприл; амлодипін + периндоприл; еналаприл + нітрендипін (інформація з Державного формуляра лікарських засобів за 2012 р.).

Таблиця 1. Класифікація АК за хімічною структурою

Фенілалкіламіни	Верапаміл, галопаміл
Дигідропіридини	Ніфедипін, нітрендипін, німодипін, амлодипін, нікардипін, ісрадипін
Бензодіазепіни	Дилтіазем, клентіазем, реталзем
Дифенілпіперазини	Цинаризин, флунаризин
Діариламінопропіламіни	Бепридил

Таблиця 2. Антагоністи кальцію трьох поколінь

I покоління	Верапаміл (ізоптин, фіноптин); ніфедипін (фенігідин, адалат, коринфар, кордафен, кордипін); дилтіазем (діазем)
II покоління	Групи верапамілу – галопаміл, аніпаміл, фаліпаміл; ніфедипіну – ісрадипін, амлодипін, фелодипін, нітрендипін, німодипін, нікардипін, лацидипін, ріодипін; дилтіазему – клентіазем
III покоління	Нафтопідил, лерканідипін

Верапамілу притаманні негативні інотропні (погіршує скоротливість міокарда) та хронотропні ефекти (погіршує атріовентрикулярну провідність). Його вазодилатуючий ефект виражений менше, ніж у препаратів групи дигідропіридину. Верапаміл має здатність до накопичення в організмі, що може посилювати його терапевтичну дію та сприяти появі побічних ефектів. Препарат збільшує концентрацію дигоксину в крові [47].

Верапаміл у гострій стадії інфаркту не впливав на розміри некрозу. Якщо верапаміл призначався через один-два тижні після виникнення інфаркту, його призначення поліпшувало прогноз хвороби і достовірно знижувало ризик розвитку повторного інфаркту [6]. Призначення верапамілу та дилтіазему помітно поліпшувало прогноз хвороби при гострому інфаркті міокарда (ІМ) у тому випадку, якщо вони призначалися пацієнтам без ознак застійної серцевої недостатності (СН). За наявності застійної серцевої недостатності таке призначення суттєво погіршувало прогноз.

У *ніфедипіну* переважає ефект периферійної вазодилатації, а впливу на міокард і провідну систему серця в терапевтичних дозах практично немає. Ніфедипін не накопичується в організмі. Взаємодія ніфедипіну та дигоксину не викликає клінічних змін [47].

На початку 80-х років минулого століття проведені великі рандомізовані дослідження, за результатами яких встановлено, що ніфедипін не впливає на величину ІМ [3, 4]. Вже у середині 80-х років дослідження HINT показало, що призначення ніфедипіну хворим із нестабільною стенокардією призводило до збільшення частоти ІМ (дослідження закінчено доточно). Комбінація ніфедипіну з метопрололом не мала негативного впливу на прогноз нестабільної стенокардії. Якщо ніфедипін призначався хворим, які раніше отримували β-блокатори, то він зменшував вірогідність розвитку інфаркту [5].

У 1995 році з'явилися повідомлення C.D. Furberg et al. [7, 8], які вказували на можливість розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів, які лікувалися ніфедипіном з приводу артеріальної гіпертензії; збільшення загальної смертності у пацієнтів із коронарною хворобою, які приймали ніфедипін у середніх чи високих дозах. У шведському спостереженні STOP-Hypertension-2 виявлено, що ризик розвитку ІМ та СН був вищий у пацієнтів, які отримували АК, у порівнянні з тими, хто приймав інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) [9].

Негативні інотропні та хронотропні ефекти *дилтіазему* виражені менше, ніж у верапамілу, а вазодилатуваль-

ний – більше. Дилтіазем менше взаємодіє з дигоксином, ніж із верапамілом [47]. Взаємодію АК із деякими препаратами відображено в **таблиці 3**.

Огляд літератури D.L. Shields [10] показує наявність тісного зв'язку між всіма типами АК та випадками СН. Ця асоціація визначається в осіб без порушення і з порушенням функції міокарда. Проблема випадків СН є більшою в осіб із коронарною хворобою, хворобами нирок та цукровим діабетом. Сучасні дослідження показують, що такі наслідки є результатом індукції антагоністами кальцію нейрогуморальної симпатичної активації, продукції оксиду азоту, що сприяє запаленню і деструкції тканин і/або збільшенню системної кальцифікації [10]. Селективний блокатор кальцієвих каналів для внутрішньовенного введення *клевідипіні* безпечно і швидко знижує артеріальний тиск та зменшує задишку у пацієнтів із гострою СН [11]. Результати дослідження M. Packer et al. [12] показали, що *амлодипіні* не має сприятливого впливу на пацієнтів із СН незалежно від наявності чи відсутності коронарної хвороби. У 1996 році H.J. Dargie et al. [13] показали, що ніфедипін ретард не менш ефективно, ніж атенолол, підвищує переносимість фізичного навантаження, зменшує кількість епізодів ішемії міокарда.

За результатами дослідження APSIS (1996), ефекти від використання верапамілу та метопрололу були зіставними щодо частоти симптомів стенокардії та прогнозу хвороби [14].

Результати дослідження PREVENT показали достовірно сповільнення розвитку атеросклеротичного процесу в сонних артеріях на фоні прийому норваску (*амлодипіні*). Дані кількісної коронарографії щодо впливу препарату на динаміку ураження коронарних артерій були недостовірними [15]. *Бенідипіні* запобігає кардіоваскулярним подіям у пацієнтів зі стабільною стенокардією і може сприяти кращому довготерміновому прогнозу у таких хворих [16]. Бенідипін, амлодипін, ніфедипін і дилтіазем ефективно зменшують частоту нападів вазоспастичної стенокардії, причому бенідипін має достовірно кращий ефект щодо прогнозу хвороби [17].

У дослідженні Hypertension Optimal Treatment показано, що зниження артеріального тиску, зумовлене *фелодипіном* (допускалося застосування інших антигіпертензивних засобів при недостатньому ефекті), супроводжувалося зменшенням частоти виникнення серцево-судинних ускладнень [18].

Дослідження VHAS (1997) виявило, що *верапаміл* та *хлорталідон* однаково знижували артеріальний тиск. Частота розвитку серцево-судинних ускладнень була

Таблиця 3. Взаємодія антагоністів кальцію з деякими препаратами

Антагоністи кальцію	Інші препарати	Результат взаємодії
Усі	Циметидин	Сповільнення метаболізму
	Фенобарбітал	Збільшення кліренсу антагоніста кальцію
Верапаміл, дилтіазем, фелодипін	Серцеві глікозиди	Зростання концентрації серцевих глікозидів, ризику побічних ефектів та передозування
Верапаміл, дилтіазем	Хінідин, нестероїдні протизапальні препарати, антикоагулянти, антиконвульсанти	Зміна зв'язування з білками плазми, збільшення концентрації вільного препарату, ризику побічних ефектів і передозування

однаковою для двох препаратів. Не виявлено різниці в загальній смертності. Але аналіз результатів повторного ультразвукового дослідження сонних артерій показав, що у групі, яка отримувала верапаміл, атеросклероз прогресував повільніше, ніж в групі, яка отримувала діуретик [19, 20].

Перші результати дослідження ASCOT, у якому порівнювали дві комбінації препаратів – β -блокатор + діуретик та дигідропіридинової АК + ІАПФ – показали, що в групі з амлодипіном частота інсульту та загальна частота серцево-судинних подій була нижчою [21]. Частота нефатального ІМ знизилася неістотно [21].

Дослідження SHELL (Systolic Hypertension in the Elderly Long-term Lacidipine trial) було присвячене порівнянню ефективності *лацидипіну* та *хлорталідо-ну* у літніх людей [22]. Його результати свідчать про ефективний вплив *лацидипіну* на зниження частоти фатальних інфарктів міокарда та серцево-судинної смертності.

У дослідження систолічної гіпертензії SYST-EUR (1997) було включено 4695 хворих із ізольованою артеріальною гіпертензією віком понад 60 років, середня тривалість спостереження становила 2 роки. Активна терапія *нітрендипіном* (за недостатнього антигіпертензивного ефекту додавали діуретики та ІАПФ) проти плацебо привела до достовірного зниження частоти розвитку інсульту, фатальних і нефатальних серцево-судинних ускладнень. Різниця щодо загальної смертності та розвитку новоутворень не виявлено [23].

Комбінація *беназеприлу* та *амлодипіну*, за результатами кількох досліджень, ефективно знижувала артеріальний тиск в осіб із гіпертензією, зокрема і з ізольованою [24-26].

Ніфедипін швидко і надійно знижує артеріальний тиск, не викликає ортостатичної гіпотонії. Швидкість його дії робить препарат незамінним для лікування гіпертонічного кризу. Менше побічних дій виникає при застосуванні препаратів пролонгованої дії. Впливають на величину артеріального тиску верапаміл та дилтіазем. Застосування АК при артеріальній гіпертензії сприяє регресії гіпертрофії лівого шлуночка.

За даним літератури, використання *ніфедипіну* короткої дії асоційоване зі збільшенням ризику інсульту у літніх хворих із АГ [27]. Результати дослідження M. Yamato et al. [28] показали здатність *ніфедипіну* зменшувати обсяг ішемічного ушкодження після фокальної церебральної ішемії, можливо, за рахунок зменшення оксидативного стресу зі збільшенням антиоксидантної активності в зоні ішемії.

Німодипін може поліпшувати наслідки після субарахноїдальних крововиливів, але в деяких пацієнтів він може зменшувати кількість кисню в мозку [29]. Клінічні спостереження за пацієнтами показали позитивний ефект *німодипіну* на прискорення регенерації лицьового нерва після хірургічної травми [33]. Однак для встановлення механізму дії *німодипіну* в описаній ситуації необхідні проспективні дослідження із залученням великої кількості пацієнтів [33].

Дослідження Y.C. Lee et al. [30] показало, що дигідропіридинові АК і кумулятивні дози ІАПФ та блокаторів рецепторів до ангіотензину асоціюються зі

зниженням випадків хвороби Паркінсона у пацієнтів із артеріальною гіпертензією. Із застосуванням АК пов'язують зниження ризику розвитку хвороби Альцгеймера та судинної деменції [31].

У 2014 році опубліковані результати спостереження B.R. Huang et al. [32], де вперше описана пригнічувальна дія *нікардиніну* на нейрозапалення.

Дослідження FACET продемонструвало найменшу кількість серцево-судинних подій у пацієнтів із цукровим діабетом за умов застосування фозиноприлу та амлодипіну [34]. Позитивні результати використання комбінації ІАПФ та антагоніста кальцію отримано за умов призначення її при мікроальбумінурії у пацієнтів із цукровим діабетом та для регуляції циркадних ритмів артеріального тиску [35, 36].

Комбінація *амлодипіну* з *аторвастатином* має кращий вплив на гіпертрофію міокарда в порівнянні з монотерапією амлодипіном [37].

Фіксована комбінація *еналаприлу* та *амлодипіну* більш ефективна для нормалізації АТ в осіб із АГ у порівнянні з монотерапією амлодипіном [38].

Поєднання блокаторів ангіотензину II та дигідропіридинових антагоністів кальцію є ефективною стратегією для лікування гіпертензії завдяки синергізму їхніх антигіпертензивних та протективних властивостей, метаболічним вигодам від пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та зменшення побічних ефектів [39].

Заслугове на увагу інформація, опублікована в 2013 році C.I. Li et al. [40]. За результатами аналізу історій хвороб 1907 жінок із раком молочної залози і 856 жінок групи контролю, автори зробили такі висновки: вживання антагоністів кальцію протягом 10 років і більше асоціюється з більшим ризиком раку молочної залози. Цей зв'язок не залежав від типу блокатора кальцієвих каналів [40]. **Треба зазначити, що цей факт потребує подальшого вивчення.**

Лікування гентаміцином сприяє розвитку значних змін, що стосуються рівнів креатиніну та сечовини у сироватці крові, протеїнурії. *Ніфедипін* та *амлодипін* ефективно нівелюють вказані зміни [41]. Крім того, лікування гентаміцином призводило до значного збільшення рівнів малонового діальдегіду, оксиду азоту, синтази оксиду азоту і значного зниження рівнів глутатіону, глутатіон-S-трансферази, супероксиддисмутази в тканині нирок. Такі ефекти зменшувалися під впливом *ніфедипіну* та *амлодипіну* [41]. В експерименті у мишей, яких лікували гентаміцином, виявлені структурні ушкодження нирок, апоптоз ниркових каналцевих клітин, що були менш вираженими на фоні прийому *ніфедипіну* та *амлодипіну*, а на фоні *нітрендипіну* вони поглиблювалися [41].

Задokumentовані випадки гіперплазії ясен, викликані *ніфедипіном* та *амлодипіном* [42-44].

Вживання АК недостовірно асоціюється з випадками діабету в порівнянні з іншими антигіпертензивними препаратами. Ця асоціація нижча, ніж у ІАПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину, β -блокаторів і діуретиків [45].

У 2014 році вперше описаний випадок тривалого розширення зіниць після прийому амлодипіну [46].

У людей літнього віку знижується кліренс ніфедипіну, верапамілу та дилтіазему та збільшується період напіввиведення цих препаратів. Тому таким хворим треба підбирати дозу всіх АК, причому початкові дози мають бути меншими, ніж звичайні.

Спільні побічні дії антагоністів кальцію: головний біль, припливи, серцебиття та запаморочення, біль за грудиною, розвиток інфаркту міокарда, задишка, шлуночкова тахікардія та мерехтіння передсердь; набряки, збільшення частоти сечовипускання; втома, сонливість, зміна настрою; нудота, біль в епігастрії, диспепсія, закрепи, сухість у роті, розвиток симптомів панкреатиту і гепатиту, жовтяниця та підвищення рівнів печінкових ферментів; алопеція, артралгії, біль у спині, судоми, міалгії, периферійна нейропатія, гіперплазія ясен, гінекомастія, імпотенція; лейкопенія, тромбоцитопенія, васкуліт; алергічні реакції; гіперглікемія.

Для кожного представника групи АК характерні свої побічні дії. За умов застосування *лацидипіну* можливе транзиторне підвищення рівня лужної фосфатази. Для *ніфедипіну* відзначені анафілактична/анафілактоїдна реакція, тремор, парестезії, носова кровотеча, набряки суглобів, атріовентрикулярна блокада, синусова брадикардія, зупинка синусового вузла та асистолія, розвиток або загострення СН; крововиливи у шкіру чи слизові, фотодерматити, загострення міастенії; екстрапірамідні симптоми, підвищення рівня пролактину та галакторея. Для *фелодипіну* – дозозалежні набряки суглобів і напади стенокардії, менорагії, збільшення маси тіла. Для *дилтіазему* характерні розвиток атріовентрикулярної блокади I-III ступеня, брадикардії, пригнічення синусового вузла, порушення зорового та смакового відчуттів, застійної СН, вовчакоподібного синдрому, фоточутливості, подовження часу кровотечі, амнезії, депресії, галюцинацій.

Протипоказання до призначення АК наведені в **таблиці 4**.

Описана історія хвороби 77-річного чоловіка з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, в якого розвинувся шок, серцева блокада і мультиорганна недостатність через 2 дні після вживання кларитроміцину та антигіпертензивних препаратів (ніфедипін, каптоприл та доксазозин) [48]. Ніфедипін метаболізується за участю ізоензиму CYP3A4. Указаний метаболічний шлях пригнічується кларитроміцином, при цьому збільшується концентрація ніфедипіну в плазмі та посилюються його ефекти. Клінічними проявами надмірної блокади кальцієвих каналів є гіпотонія чи судинорозширювальний шок і серцева блокада, що описано вище [48].

Численні препарати для лікування ішемічної хвороби серця та її ускладнень можуть взаємодіяти з грейпфрутовим соком [49]. На фоні прийому грейпфрутового соку зростають ефекти фелодипіну, нікардипіну, ніфедипіну, нісолдипіну і нітрендипіну [49]. Як альтернативний препарат може використовуватися амлодипін. Взаємодія грейпфрутового соку з верапамілом веде до атріовентрикулярного блоку у хворих зі стабільною стенокардією [49].

При одночасному призначенні верапамілу чи дилтіазему з β -адреноблокаторами їхня негативна інотропна дія посилюється, що стає причиною погіршення функції лівого шлуночка. Призначення ніфедипіну з нітрами призводить до надмірної вазодилатації, значного зниження артеріального тиску і появи побічних дій.

Насамкінець короткого огляду літератури хочемо наголосити, що призначення антагоністів кальцію, як і будь-яких інших препаратів, потребує від лікаря виваженого підходу до кожного конкретного пацієнта.

Таблиця 4. Протипоказання до призначення антагоністів кальцію

Верапаміл	Гіперчутливість до препарату, брадикардія, гостра та хронічна СН, декомпенсована СН, кардіогенний шок (за винятком аритмогенного), синоатріальна та атріовентрикулярна блокада II-III ступеня (крім пацієнтів зі штучним водієм ритму), синдром слабкості синусового вузла, синдром WPW, фібриляція/тріпотіння передсердь із синдромом WPW, одночасне внутрішньовенне застосування β -адреноблокаторів, вагітність та період лактації; гострий ІМ з ускладненнями (брадикардія, артеріальна гіпотензія, СН)
Амлодипін	Гіперчутливість до дигідропіридинів; артеріальна гіпотензія; шок; стеноз аорти тяжкого ступеня; нестабільна стенокардія; застосування впродовж 8 днів після ІМ
Лацидипін	Гіперчутливість до препарату; виражений аортальний стеноз
Лерканідипін	Гіперчутливість до дигідропіридинів; вагітність та годування грудьми; жінки дітородного віку, якщо вони мають бажання завагітніти та не застосовують ефективну контрацепцію; виражені мітральний і аортальний стеноз та виражена обструкція при гіпертрофічній кардіоміопатії; декомпенсована застійна СН, нестабільна стенокардія; стан після ІМ впродовж 1 місяця; тяжкі порушення з боку печінки та нирок (кліренс креатиніну < 10 мл/хв); одночасне застосування з інгібіторами CYP 3A4, циклоспорином, грейпфрутовим соком
Ніфедипін	Гіперчутливість до препарату, кардіогенний шок, гострий коронарний синдром, аортальний стеноз; період вагітності та лактації; застосування в комбінації з рифампіцином (через неможливість досягти ефективних рівнів ніфедипіну у плазмі)
Фелодипін	ІМ (упродовж 4-8 тижнів від початку хвороби), кардіогенний шок, нестабільна стенокардія, виражені аортальний/мітральний стеноз, обструктивна форма гіпертрофічної кардіоміопатії, гіперчутливість до препарату, тяжкі порушення функції печінки, вагітність, лактація; інсульт упродовж останніх 6 місяців, атріовентрикулярна блокада II-III ступеня, тяжкі порушення функції нирок, хронічна СН
Дилтіазем	Атріовентрикулярна блокада II-III ступеня (крім наявності функціонуючого пейсмейкера), ЧСС менше 50 уд./хв; синдром WPW, синдром слабкості синусового вузла; декомпенсована СН, недавній ІМ з ускладненим перебігом, гіпотонія; гіперчутливість до похідних бензодіазепіну; вагітність, лактація; кардіогенний шок внаслідок інтоксикації препаратами дигіталісу

Примітки: СН – серцева недостатність; синдром WPW – Синдром Вольфа – Паркінсона – Уайта; ІМ – інфаркт міокарда; ЧСС – частота серцевих скорочень.

Лірепарура

1. Fleckenstein A. History of calcium antagonists // *Circulation Research*. – 1983. – V. 52. – P. 13-116.
2. Fox K.M., Jespersen C.M., Ferrari R., Rehnqvist N. How European cardiologists perceive the role of calcium antagonists in the treatment of stable angina // *Eur Heart J*. – 1997. – V. 18, Suppl. A. – P. A113-116.
3. Muller J.E., Morrison J., Stone P. et al. Nifedipine therapy for patients with threatened and acute myocardial infarction: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison // *Circulation*. – 1984. – V. 69. – P. 740-747.
4. Sirnes P.A., Overskeid K., Pedersen T.R. et al. Evolution of infarct size during the early use of nifedipine in patients with acute myocardial infarction: The Norwegian Nifedipine Multicenter Trial // *Circulation*. – 1984. – V. 70. – P. 638-644.
5. Report of the Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT) Research Group. Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomized double-blind placebo-controlled comparison of recurrent ischaemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both // *Br Heart J*. – 1986. – V. 56. – P. 400-413.
6. Secondary prevention with verapamil after myocardial infarction. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction // *Am J Cardiol*. – 1990. – V. 66. – P. 331-401.
7. Furberg C.D., Psaty B.M. Should calcium antagonists be first line drugs in hypertension? // *Herz*. – 1995. – V. 20. – P. 365-369.
8. Furberg C.D., Psaty B.M., Meyer J.V. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease // *Circulation*. – 1995. – V. 92. – P. 1326-1331.
9. Lindholm L.H., Hansson L. Swedish trial in old patients with hypertension 2 (STOP-Hypertension 2) // *Blood Press*. – 1996. – V. 5. – P. 300-304.
10. Shields D.L. Calcium Channel Blockers as Initial Therapeutic Agents in Hypertension: Relationship to Incident Heart Failure // *Biol Res Nurs*. – 2013. – V. 16. – P. 266-277.
11. Peacock W.F., Chandra A., Char D. et al. Clevidipine in acute heart failure: Results of the A Study of Blood Pressure Control in Acute Heart Failure – A Pilot Study (PRONTO) // *Am. Heart J*. – 2014. – V. 167. – P. 529-536.
12. Packer M., Carson P., Elkayam U. et al. Effect of amlodipine on the survival of patients with severe chronic heart failure due to a nonischemic cardiomyopathy: results of the PRAISE-2 study (prospective randomized amlodipine survival evaluation 2) // *JACC Heart Fail*. – 2013. – V. 1. – P. 308-314.
13. Dargie H.J., Ford I., Fox K.M. et al. Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine and their combination on outcome in patients with chronic stable angina // *Eur Heart J*. – 1996. – V. 17. – P. 104-112.
14. Rehnqvist N., Hjemdahl P., Billing E., et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS) // *Eur Heart J*. – 1996. – V. 17. – P. 76-81.
15. Mancini G.B.J., Miller M.E., Evans G.W. et al. Post hoc analysis of coronary findings from the Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of the Norvasc Trial (PREVENT) // *Amer J Cardiol*. – 2002. – V. 89. – P. 1414-1416.
16. Arioka I., Dohi S., Dohi S. et al. Prognostic effects of calcium channel blockers on cardiac events, stroke and end-stage renal disease in patients with angina pectoris. Retrospective comparative study of benidipine, diltiazem and nifedipine *Arzneimittelforschung*. – 2008. – V. 58. – P. 435-440.
17. Nishigaki K., Inoue Y., Yamanouchi Y. et al. Prognostic effects of calcium channel blockers in patients with vasospastic angina – a meta-analysis // *Circ J*. – 2010. – V. 74. – P. 1943-1950.
18. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial // *Lancet*. – 1998. – V. 351. – P. 1755-1762.
19. Zanchetti A., Rosei E.A., Dal Palu C. et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness // *J. Hypertens*. – 1998. – V. 16. – P. 1667-1676.
20. Hernandez R.H., Armas-Hernandez M.J., Velasco M. et al. Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension // *Am J Ther*. – 2003. – V. 10. – P. 409-414.
21. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): multicentre randomised controlled trial // *Lancet*. – 2003. – V. 361. – P. 1149-1158.
22. Malacco E., Gnemmi A.E., Romagnoli A. et al. Systolic hypertension in the elderly long-term lacidipine trial // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 1994. – V. 23. – P. 62-66.
23. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators // *Lancet*. – 1997. – V. 350. – P. 757-764.
24. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // *NEJM*. – 2008. – V. 359. – P. 2417.
25. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // *NEJM*. – 2008. – V. 359. – P. 2417-2428.
26. Bakris G., Briasoulis A., Dahlof B. et al. Comparison of benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide in high-risk patients with hypertension and coronary artery disease // *Am J Cardiol*. – 2013. – V. 112. – P. 55-59.
27. Jung S.Y., Choi N.K., Kim J.Y. et al. Short-acting nifedipine and risk of stroke in elderly hypertensive patients // *Neurology*. – 2011. – V. 77. – P. 1229-1234.
28. Yamato M., Shiba T., Ide T. et al. Nifedipine treatment reduces brain damage after transient focal ischemia, possibly through its antioxidative effects // *Hypertens Res*. – 2011. – V. 34. – P. 840-845.
29. Stiefel M.F. et al. The effect of nimodipine on cerebral oxygenation in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage // *J Neurosurg*. – 2004. – V. 101. – P. 594-599.
30. Lee Y.C., Lin C.H., Wu R.M. et al. Antihypertensive agents and risk of Parkinson's disease: a nationwide cohort study // *PLoS One*. – 2014. – V. 9. – e98961.
31. Hanon O., Forette F. Prevention of dementia: lessons from SYST-EUR and PROGRESS // *J Neurol Sci*. – 2004. – V. 226. – P. 71-74.
32. Huang B.R., Chang P.C., Yeh W.L. et al. Anti-neuroinflammatory effects of the calcium channel blocker nicardipine on microglial cells: implications for neuroprotection // *PLoS One*. – 2014. – V. 9. – e. 91167.
33. Scheller K., Scheller C. Nimodipine promotes regeneration of peripheral facial nerve function after traumatic injury following maxillofacial surgery: an off label pilot-study // *J Craniomaxillofac Surg*. – 2012. – V. 40. – P. 427-434.
34. Sowers J.R. Comorbidity of hypertension and diabetes: the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events trial (FACET) // *Am J Cardiol*. – 1998. – V. 82. – P. 15R-19R.
35. Fogari R., Preti P., Zoppi A. et al. Effects of amlodipine fosinopril combination on microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetic patients // *Am J Hypertens*. – 2002. – V. 15. – P. 1042-1049.
36. Meng Y., Zhang Z., Liang X. et al. Effects of combination therapy with amlodipine and fosinopril administered at different times on blood pressure and circadian blood pressure pattern in patients with essential hypertension // *Acta Cardiol*. – 2010. – V. 65. – P. 309-314.
37. Lu J.C., Cui W., Zhang H.L. et al. Additive beneficial effects of amlodipine and atorvastatin in reversing advanced cardiac hypertrophy in elderly spontaneously hypertensive rats // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. – 2009. – V. 36. – P. 1110-1119.
38. Rienzo M., Saraiva J.F., Nogueira P.R. et al. Combination of amlodipine and enalapril in hypertensive patients with coronary disease // *Arq Bras Cardiol*. – 2009. – V. 92. – P. 173-179, 177-183.
39. Ferri C., Croce G., Desideri G. Role of combination therapy in the treatment of hypertension: focus on valsartan plus amlodipine // *Adv Ther*. – 2008. – V. 25. – P. 300-320.
40. Li C.I., Daling J.R., Tang M.T. et al. Use of antihypertensive medications and breast cancer risk among women aged 55 to 74 years // *JAMA Intern Med*. – 2013. – V. 173. – P. 1629-1637.
41. Li J., Li Q.X., Xie X.F. et al. Differential roles of dihydropyridine calcium antagonist nifedipine, nitrendipine and amlodipine on gentamicin-induced renal tubular toxicity in rats // *Eur J Pharmacol*. – 2009. – V. 620. – P. 97-104.
42. Breitung K., Remmerbach T.W. Gingival hyperplasia as side effect of the calcium channel blocker amlodipine // *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. – 2010. – V. 120. – P. 525-531.
43. Lopez-Pintor R.M., Hernandez G., de Arriba L. et al. Amlodipine and nifedipine used with cyclosporine induce different effects on gingival enlargement // *Transplant Proc*. – 2009. – V. 41. – P. 2351-2353.
44. Sharma S., Sharma A. Amlodipine-induced gingival enlargement – a clinical report // *Compend Contin Educ Dent*. – 2012. – V. 33. – e78-82.
45. Noto H., Goto A., Tsujimoto T. et al. Effect of calcium channel blockers on incidence of diabetes: a meta-analysis // *Diabetes Metab Syndr Obes*. – 2013. – V. 6. – P. 257-261.
46. Roos J.C., Haridas A.S. Prolonged mydriasis after inadvertent topical administration of the calcium channel antagonist amlodipine: implications for glaucoma drug development // *Cutan Ocul Toxicol*. – 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24754408>
47. Echizen H., Eichelbaum M. Clinical pharmacokinetics of verapamil, nifedipine and diltiazem // *Clin. Pharmacokinetics*. – 1986. – V. 11. – P. 425-449.
48. Geronimo-Pardo M., Cuartero-del-Pozo A.B., Jimenez-Vizueté J.M. et al. Clarithromycin-nifedipine interaction as possible cause of vasodilatory shock // *Ann Pharmacother*. – 2005. – V. 39. – P. 538-542.
49. Bailey D.G., Dresser G.K. Interactions between grapefruit juice and cardiovascular drugs // *Am J Cardiovasc Drugs*. – 2004. – V. 4. – P. 281-297.