

# Верапамил замедленного высвобождения: возможности применения в клинической практике

Н.И.Гапонова<sup>✉</sup>, В.Р.Абдрахманов

ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

В обзоре отражены результаты применения верапамила (препарат Изоптин® СР) пролонгированного действия в клинической практике. Многочисленные рандомизированные клинические исследования подтверждают высокую эффективность и безопасность применения препарата Изоптин® СР при артериальной гипертензии, а также у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца, хроническими обструктивными заболеваниями легких, нарушениями углеводного и липидного обмена. Доказано преимущество применения препарата Изоптин® СР (верапамил) при наджелудочковых нарушениях сердечного ритма.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, блокаторы кальциевых каналов, верапамил, Изоптин® СР замедленного высвобождения.

<sup>✉</sup>nade-gaponova@yandex.ru

**Для цитирования:** Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. Верапамил замедленного высвобождения: возможности применения в клинической практике. Системные гипертензии. 2016; 13 (3): 64–68.

## Prolonged release verapamil: application in clinical practice

N.I.Gaponova<sup>✉</sup>, V.R.Abdrakhmanov

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

The review shows the results of the use of prolonged release verapamil (Isoptin® SR) in clinical practice. Numerous randomized clinical studies confirm the high efficiency and safety of Isoptin® SR in patients with arterial hypertension, as well as in patients with arterial hypertension in combination with ischaemic heart disease, chronic obstructive pulmonary diseases and disorders of carbohydrate and lipid metabolism. The advantage of Isoptin® SR (verapamil) application in case of supraventricular arrhythmias has been proven.

**Key words:** arterial hypertension, calcium channel blockers, verapamil, Isoptin® SR prolonged-release tablets.

<sup>✉</sup>nade-gaponova@yandex.ru

**For citation:** Gaponova N.I., Abdrakhmanov V.R. Prolonged release verapamil: application in clinical practice. Systemic Hypertension. 2016; 13 (3): 64–68.

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) относятся к классу основных лекарственных средств, применяемых в разных клинических ситуациях, позволяя устранять симптомы многих сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Препараты этой группы весьма разнообразны, отличаются химической структурой, клинической фармакологией и возможными побочными эффектами. Объединяющий механизм БКК – торможение тока ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов, что способствует снижению периферического сопротивления сосудов и артериальной дилатации с последующим антигипертензивным эффектом.

В клинической практике применяются две подгруппы препаратов БКК: дигидропиридины (нифедипин, амлодипин, исрадипин и др.) и недигидропиридины (верапамил и др.). Между препаратами имеются серьезные фармакодинамические различия по характеру влияния на сердечно-сосудистую систему. Так, дигидропиридиновые БКК, применяемые как эффективные гипотензивные и ангиангинальные средства, при длительном применении могут ухудшать прогноз пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС). Метаанализ [2], основанный на 16 рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, подтвердил дозозависимое увеличение смертности пациентов с ИБС, получавших нифедипин. Выявленные осложнения в определенной степени объясняются реактивной гиперактивностью симпатической нервной системы с возможным развитием артериальной гипотензии и тахикардии.

Недигидропиридиновые БКК, в частности верапамил, наряду с выраженным антигипертензивным эффектом обладают дополнительным антиаритмическим действием, например успешно устраняют наджелудочковые нарушения сердечного ритма. В то же время прием короткодействующего верапамила сопровождается большим размахом терапевтической концентрации препарата в плазме [1], что нередко приводит к выраженной вариабельности уровня артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) с риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Указанный недостаток

верапамила удалось устранить с внедрением в клиническую практику пролонгированной формы верапамила (препарат Изоптин® СР, ООО «Эбботт Лэбораториз»), обеспечивающей замедленное высвобождение активного вещества на протяжении 24 ч.

### Клиническая фармакология

Препарат Изоптин® СР по химической структуре является производным фенилалкиламина. В отличие от большинства БКК, которые по химической структуре относятся к производным 1-, 4-дигидропиридина (амлодипин, нифедипин, исрадипин и др.), препарат Изоптин® СР наряду с антигипертензивным эффектом обладает выраженным антиаритмическим действием. Благодаря задержке проведения импульса в атриовентрикулярном (АВ) узле препарат эффективно купирует пароксизмы реципрокной узловой тахикардии. У пациентов с тахисистолической формой фибрилляции предсердий замедляет ритм сокращения желудочков, позволяя добиваться нормосистолии. Пациенты с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, получающие препарат Изоптин® СР, более длительное время удерживают синусовый ритм. Такое благоприятное действие объясняется тем, что препарат ослабляет электрическое и механическое ремоделирование предсердий, которое развивается во время пароксизмов фибрилляции предсердий и удерживается некоторое время после восстановления синусового ритма [3, 4].

Вместе с тем препарат Изоптин® СР противопоказан пациентам с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW), так как, замедляя АВ-проведение, он может ускорять проведение возбуждения по дополнительным путям. Также препарат противопоказан пациентам с синдромом слабости синусового узла и АВ-блокадой 2–3-й степени.

По сравнению с другими БКК препарат Изоптин® СР более существенно улучшает функцию вегетативной нервной системы. Так, в исследовании VAMPHYRE (The effects of Verapamil and Amlodipine on autonomic function in Patients with Hypertension at Rest and during Exercise study), в котором сравнивалась клиническая фармакология верапамила и амлодипина, подтверждено более эффективное устранение верапамилем преобладания у пациентов

с АГ симпатического звена в равновесии симпатической нервной системы и блуждающего нерва. Уровень норадреналина плазмы при терапии верапамилом оказался ниже, чем при приеме амлодипина [5].

Необходимо отметить, что выявлено выраженное нефропротективное действие препарата Изоптин® СР. У пациентов с АГ наблюдается дилатация афферентных и эфферентных артериол нефрона с последующим увеличением почечного кровотока, что способствует нормализации внутривенного давления и в конечном итоге снижает риск развития почечной недостаточности [6]. Указанное действие выгодно отличает препарат Изоптин® СР от БКК дигидропиридинового ряда, приближая его клинические эффекты к ренопротективному действию ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [7].

Внедрение в клиническую практику ретардной формы верапамила (Изоптин® СР), обеспечивающей замедленное высвобождение активного вещества на протяжении 24 ч, позволяет устранить серьезный недостаток препарата, а именно кратковременный характер фармакологических эффектов обычного верапамила.

### Антигипертензивная эффективность

Препарат Изоптин® СР обладает выраженным антигипертензивным действием, при этом препарат эффективно снижает как систолическое (САД), так и диастолическое АД (ДАД) [8–11]. Важно подчеркнуть, что вазодилатация периферических артерий, обусловленная снижением общего периферического сосудистого сопротивления, не сопровождается рефлекторной активацией симпатической нервной системы. Более того, при лечении препаратом Изоптин® СР, в отличие от большинства других БКК, у пациентов с АГ с повышенной симпатической активностью наблюдается снижение повышенного уровня норадреналина плазмы и устранение тахикардии в результате снижения ЧСС [12].

В долгосрочных исследованиях препарат Изоптин® СР замедленного высвобождения обеспечивал достоверное снижение АД до целевых уровней у 80–90% пациентов, страдающих мягкой формой АГ, и у 75–80% пациентов с умеренной гипертензией [13–17]. Внедрение в клиническую практику пролонгированной формы верапамила позволяет принимать препарат 1 раз в сутки с обеспечением стабильной антигипертензивной эффективности терапии [13]. Таким образом, удается избежать основных недостатков короткодействующего верапамила – кратковременности антигипертензивного эффекта, необходимости приема несколько раз в течение суток и пиковых концентраций препарата в крови, когда вариабельность АД и тахикардия повышают риск осложнений АД [1]. Исключение пиков плазменной концентрации препарата Изоптин® СР существенно уменьшает частоту и выраженность побочных эффектов, способствуя лучшей переносимости терапии и повышению приверженности пациентов лечению [17].

Для клинической практики важное значение приобретает то обстоятельство, что антигипертензивное действие препарата Изоптин® СР не зависит от пола, возраста, расовой принадлежности пациентов, а также массы тела и количества потребляемой с пищей поваренной соли и не подвержено влиянию нестероидных противовоспалительных препаратов, что выгодно отличает препарат от диуретиков, β-адреноблокаторов (β-АБ) и ИАПФ [18, 19].

Для большинства пациентов с АГ оптимальная суточная доза препарата Изоптин® СР при монотерапии составляет 240 мг/сут. У отдельных пациентов для достижения целевого уровня АД возможно увеличение дозировки препарата до 360 мг/сут [20], в то же время не следует превышать суточную дозу 480 мг – это чревато развитием сердечно-сосудистых осложнений, таких как брадикардия, артериальная гипотензия, развитие или усиление сердечной недостаточности и др.

Анализируя антигипертензивное действие препарата Изоптин® СР, следует подчеркнуть особенность препарата: чем выше АД, тем более значимо его снижение на фоне лечения. Как показало исследование EVEREST<sup>TM</sup> (Evaluation of VERapamil for Efficacy, Safety and Tolerability in the management of Hypertension), если у пациентов с легкой и средней степенью АГ снижение САД и ДАД составило в среднем 15% и 18% соответственно, то в группе пациентов с тяжелой АГ – с ДАД > 115 мм рт. ст. – к окончанию исследования АД снижалось на 20% и 27% соответственно [10].

Пролонгированная форма верапамила (Изоптин® СР) благоприятно влияет на циркадные ритмы колебаний уровня АД. Наряду с достоверным снижением среднесуточных показателей САД и ДАД препарат способствовал восстановлению нормального двухфазного ритма колебаний АД у пациентов с недостаточным снижением его в ночное время, устраняя тем самым хронобиологическую дезадаптацию [21].

### Кардиореспираторные эффекты

Длительное применение препарата Изоптин® СР сопровождается обратным развитием гипертрофии левого желудочка у пациентов с АГ, и такая способность препарата превосходит другие БКК, так как не вызывает активации симпатической нервной системы. За счет устранения тахикардии, уменьшения толщины и увеличения растяжимости стенок левого желудочка улучшается диастолическая функция левого желудочка. Также препарат способен улучшать податливость аорты и крупных артерий, что позволяет рекомендовать его применение у пациентов с изолированной систолической гипертензией [22–25].

Препарат Изоптин® СР эффективно снижает ЧСС у пациентов с тахикардией, в то время как он не влияет на этот показатель у пациентов с нормальным значением. Такая особенность обусловлена точкой приложения препарата – медленными потенциалзависимыми каналами: увеличение ЧСС способствует длительному открытию каналов, что облегчает доступ верапамила к рецепторам и связывание с ними и, таким образом, вызывает отрицательный хронотропный эффект [26].

Выявлена четкая антиангинальная эффективность препарата Изоптин® СР. Исследование INVEST (International Verapamil SR-Trandolapril Study), в котором участвовали пациенты, страдающие АГ и ИБС, подтвердило способность препарата эффективно снижать смертность и риск сердечно-сосудистых осложнений (мозговой инсульт и нефатальный инфаркт миокарда) [27]. При этом эффективность терапии верапамилом замедленного высвобождения по результатам снижения количества приступов стенокардии оказалась на 15% выше, чем в группе пациентов, получавших β-АБ атенолол.

При суточном мониторинговании электрокардиограммы на фоне приема препарата Изоптин® СР общая продолжительность «немой» ишемии миокарда (спонтанной и индуцированной нагрузкой) оказалась меньше, чем в группе пациентов, получавших нифедипин и изосорбида динитрат [28]. Сравнительный анализ эффективности препарата Изоптин® СР и метопролола ретардной формы у пациентов со стабильной стенокардией (исследование APSIS – The Angina Prognosis Study in Stockholm) подтвердил одинаковое влияние препаратов на риск развития нефатального инфаркта миокарда, толерантности к физическим нагрузкам и сердечно-сосудистую смертность [29]. В то же время в отличие от метопролола препарат Изоптин® СР способствовал уменьшению агрегационной способности тромбоцитов.

Клинические исследования подтверждают благоприятное влияние верапамила замедленного высвобождения на прогноз пациентов, которые перенесли инфаркт миокарда. В исследовании DAVIT II (The Danish Verapamil Infarction Trial) лечение препаратом Изоптин® СР, начатое с 7–15-го дня острого инфаркта миокарда, позволило уменьшить частоту повторного инфаркта миокарда на

23% [30]. При этом риск повторных приступов стенокардии, согласно рандомизированному клиническому исследованию CRIS (A controlled Trial of verapamil in patients after acute myocardial infarction: results of the Calcium Antagonist Reinfarction Italian Study), уменьшился на 20% [31].

При угрозе развития рестеноза у пациентов с коронароангиопластикой длительное лечение верапамилом замедленного высвобождения оказывает антиатерогенное действие (исследование VHAS – The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study), предупреждая, в частности, трансформацию гладкомышечных клеток, их пролиферацию и миграцию, что способствует уменьшению риска возобновления приступов стенокардии [32].

К числу наиболее частых коморбидных состояний относится сочетание АГ и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Частога такой патологии достигает 34,3% [33]. Лечение таких пациентов затруднено тем, что ряд антигипертензивных препаратов, таких как  $\beta$ -АБ и ИАПФ, может привести к развитию бронхоконстрикции, усугубляя тем самым течение ХОБЛ. Препаратами выбора для антигипертензивной терапии у таких пациентов являются БКК. Назначение препарата Изоптин® СР для лечения АГ у пациентов с сопутствующей ХОБЛ особенно привлекательно с учетом дополнительных фармакологических свойств препарата: бронходилатирующее действие; снижение повышенного давления в легочной артерии за счет вазодилатации сосудов малого круга [34].

Необходимо также отметить улучшение вентиляционно-перфузионных отношений в результате подавления компенсаторной вазоконстрикции [35]. В то же время следует учитывать возможность усугубления гипоксемии у пациентов с ХОБЛ при назначении высоких доз верапамила, способствующих избыточному подавлению компенсаторной вазоконстрикции бронхиальных артерий. В целях исключения такого осложнения длительное лечение верапамилом у пациентов с ХОБЛ целесообразно проводить под динамическим контролем пульсоксиметрии.

В клинической практике ХОБЛ нередко сочетается с поражением артерий нижних конечностей, сопровождающимся клиническим синдромом «перемежающейся хромоты». Такая коморбидность объясняется наличием объединяющего фактора риска – курение. Препарат Изоптин® СР у таких пациентов наряду с вазодилатационным эффектом обладает антиатерогенным действием, способствуя замедлению атеросклеротического поражения сосудов.

Особенно перспективно использование препарата Изоптин® СР для лечения наджелудочковых аритмий у пациентов с ХОБЛ. В 2006 г. Американская и Европейская ассоциации кардиологов выработали совместные рекомендации по лечению фибрилляции предсердий у пациентов с ХОБЛ. В этих рекомендациях предпочтение отдается назначению недигидропиридиновой группы БКК (верапамил и др.).

При суправентрикулярной тахикардии и частой суправентрикулярной экстрасистолии наибольший антиаритмический эффект достигается при назначении препарата Изоптин® СР. У пациентов с мультифокальной предсердной тахикардией также предпочтительно назначение данного препарата. Верапамил рассматривается как препарат выбора для лечения и профилактики пароксизмов реципрокной узловой тахикардии. Вместе с тем применение верапамила противопоказано у пациентов с синдромом WPW, так как препарат может ускорить проведение возбуждения по дополнительным предсердно-желудочковым путям. Также следует учитывать возможность развития брадикардии и АВ-блокады, что требует регулярного ЭКГ-контроля при проведении длительной терапии верапамилом.

### Метаболические эффекты

В отличие от диуретиков и  $\beta$ -АБ БКК не оказывают отрицательное воздействие на метаболические процессы в организме, поэтому они рассматриваются как препараты

выбора для монотерапии с сопутствующей патологией. Не отмечено нежелательного влияния на углеводный обмен, более того, получены данные, согласно которым препарат Изоптин® СР повышает толерантность к глюкозе у пациентов с сахарным диабетом типа 2 [36]. Исследование SLIP (Study on Lipids with Isoptin Press) [37] подтвердило благоприятное действие препарата на уровень липидов и самочувствие пациентов с АГ. Кроме того, на фоне лечения препаратом Изоптин® СР происходило увеличение содержания липопротеидов высокой плотности.

### Безопасность

Препарат Изоптин® СР отличается хорошей переносимостью. В отличие от других БКК препарат безопасен у пожилых пациентов, тогда как нифедипин и дилтиазем способны повышать риск развития ИБС.

БКК являются единственными антигипертензивными препаратами, эффективность которых не снижается при совместном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами, нередко назначаемыми для длительного лечения пациентов с сопутствующей патологией опорно-двигательной и костно-суставной системы различной этиологии, в частности дорсопатией, ревматоидным и подагрическим артритом.

У пациентов с ХОБЛ, болезнью Рейно за счет вазодилатационного и антиатерогенного действия препарат способствует замедлению атеросклеротического поражения сосудов [38].

### Побочное действие

При длительном применении препарата Изоптин® СР нежелательные явления отмечаются примерно у 10–15% пациентов. К встречающимся побочным эффектам относятся запоры (4–6,5%), периферические отеки (1–2%), головокружение (1–4%), головная боль (1–1,5%). Развитие запоров наиболее характерно для пациентов пожилого возраста. Вместе с тем такая способность препарата послужила основанием для его использования в качестве антидиарейного средства при лечении пациентов АГ с сопутствующим синдромом раздраженного кишечника.

Отменять препарат Изоптин® СР из-за побочного эффекта приходится лишь в 3–5% случаев [3, 9–11]. К редким осложнениям, требующим отмены препарата, относятся: брадикардия, развитие или усиление сердечной недостаточности, аллергические реакции по типу крапивницы, ангионевротического отека и др.

К противопоказаниям для назначения препарата Изоптин® СР относятся: острый период инфаркта миокарда (1-я неделя заболевания), острая и хроническая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, брадикардия с ЧСС < 50 уд/мин, АВ-блокада 2–3-й степени, синдром слабости синусового узла, синдромы WPW и Клерка–Леви–Кристеско (CLC).

Необходимо исключить одновременное назначение препарата с  $\beta$ -АБ и сердечными гликозидами, так как оно чревато развитием жизнеугрожающей АВ-блокады и сердечной недостаточности.

Следует также воздержаться от применения препарата Изоптин® СР во время беременности (особенно в I триместре) и в период кормления грудью.

С учетом возможного развития токсического эффекта даже от обычных терапевтических доз нежелательно назначение верапамила для антигипертензивной терапии у пациентов с сопутствующим циррозом печени [39], так как верапамил активно метаболизируется в печени.

### Заключение

Недигидропиридиновый БКК препарат Изоптин® СР является эффективным и безопасным лекарственным средством для длительного лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь АГ и ИБС. Однократный прием в дозе 240 мг обеспечивает поддержание не-



обходимой концентрации препарата в течение суток, включающей нежелательную вариабельность уровня АД и ЧСС. Препарат является надежной альтернативой  $\beta$ -АБ при невозможности их использования.

Целесообразно назначение препарата Изоптин® СР при следующих патологиях:

- АГ у лиц любого возраста с повышенной активностью симпатической нервной системы, особенно в тех случаях, когда противопоказаны  $\beta$ -АБ;
- изолированная систолическая гипертония у пациентов пожилого возраста;
- АГ в сочетании с ИБС: для лечения стенокардии, в особенности у пациентов с вариантной стенокардией (сте-

нокардия Принцметала); пациентов с инфарктом миокарда без признаков систолической сердечной недостаточности (за исключением 1-й недели заболевания); после коронарной ангиопластики;

- АГ в сочетании с ХОБЛ;
- АГ с сопутствующими наджелудочковыми аритмиями, особенно при тахисистолической форме фибрилляции предсердий и узловой тахикардии, за исключением синдромов WPW и CLC;
- АГ в сочетании с нарушениями углеводного и липидного обмена;
- АГ у пациентов с сопутствующей патологией опорно-двигательного аппарата, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты длительное время.

#### Литература/References

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Блокаторы кальциевых каналов: более 50 лет на страже здоровья. Системные гипертензии. 2015; 12 (12): 49–56. / Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Blokatory kal'tsievyykh kanalov: bolee 50 let na strazhe zdorov'ya. Systemic Hypertension. 2015; 12 (12): 49–56. [in Russian]
2. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine: Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92 (5): 1326–31.
3. Lee SH, Yu WC, Cheng JJ et al. Effect of verapamil on long-term tachycardia – induced atrial electrical remodeling. *Circulation* 2000; 101: 200–6.
4. Leistad E, Alknes G, Verburg E et al. Atrial contractile dysfunction after short-term atrial fibrillation is reduced by verapamil but increased by BAY K 8644. *Circulation* 1996; 93: 1736–54.
5. Lefrandt 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.
6. Harris DCH, Hammond WS, Bure TJ et al. Verapamil protects against progression of experimental chronic renal failure. *Kidney Int* 1987; 31: 41–6.
7. Bacris GZ, Copley JB, Vicknair N et al. Verapamil SR has similar nephroprotective properties to lisinopril and is significantly better in comparison to atenolol. *Kidney International* 1996; 50: 1641–59.
8. Stadler P, Leonardi L, Riesen W et al. Cardiovascular effects of verapamil in essential hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 485–92.
9. Speders S, Sosna J, Schumacher A et al. Efficacy and tolerability of Isoptin SR in essential hypertension. *Hochdruck* 1988; 8: 3–14.
10. EVEREST<sup>TM</sup> – Evaluation of Verapamil for Efficacy, Safety and Tolerability in the management of Hypertension. Multicentre trial of the antihypertensive efficacy and safety of Verapamil SR. *Act Med Int* 1990; 2: 3–7.
11. Кукес В.Г., Красных Л.М., Телпоногова Е.В. Применение Изоптина SR в лечении артериальной гипертонии. *Клин. фармакология и терапия*. 1999; 8: 51–2. / Kukes V.G., Krasnykh L.M., Telponogova E.V. Primenenie Izoptina SR v lechenii arterial'noi gipertonii. *Klin. farmakologiya i terapiya*. 1999; 8: 51–2. [in Russian]
12. Grossman E, Messerli FH. Effect of calcium antagonists on plasma norepinephrine levels, heart rate and blood pressure. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1453–8.
13. Zachariah P, Sheps S, Oshrain C et al. Antihypertensive efficacy of sustained-release verapamil. *J Clin Hypertens* 1987; 3: 536–46.
14. Speders S, Sosna J, Schumacher A et al. Efficacy and safety of verapamil SR 240 mg in essential hypertension: results of a multicentric phase IV study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13 (Suppl. 4): S.47–S.49.
15. Cummings JM, Amadio P, Nelson L. The role of calcium channel blocker in the treatment of essential hypertension. *Arch Intern Med* 1991; 151: 250–9.
16. Маколкин В.И. Изоптин СР 240 – эффективный антигипертензивный и антиишемический препарат. *Артериальная гипертония*. 2006; 3: 233–6. / Makolkin V.I. Izoptin SR 240 – effektivnyy antigipertenzivnyy i antiishemicheskii preparat. *Arterial'naya gipertenziya*. 2006; 3: 233–6. [in Russian]
17. Hla K, Henry J, Latham A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of two formulations of verapamil. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24: 661–4.
18. Weinberger MH. The relationship of sodium balance and concomitant diuretic therapy to blood pressure response with calcium channel entry blockers. *Am J Med* 1991; 90 (Suppl. 5A): S.15–S.20.
19. Weir M, Lavin P. Comparison of the efficacy and tolerability of lisinopril and sustained – release verapamil in older patients with hypertension. *Clin Ther* 1991; 13 (3): 401–8.
20. Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Vargas-Ayala G et al. The effect of trandolapril and its fixed-dose combination with verapamil on circulating adhesion molecules levels in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Hypertens* 2008; 30 (7): 685–8.
21. Манукян А.В., Сидоренкова Н.Б., Лаврентьев А.В. Влияние пролонгированных антагонистов кальция на циркадианный и ультрадианный ритмы артериального давления больных с артериальной гипертонией высокого риска. *Фармакология*. 2006; 7 (9): 228–35. / Manukyan A.V., Sidorenkova N.B., Lavrent'ev A.V. Vliianie prolongirovannykh antagonistov kal'tsiia na tsirkadiannyi i ul'tradiannyi ritmy arterial'nogo davleniia bol'nykh s arterial'noi gipertoniei vysokogo riska. *Farmakologiya*. 2006; 7 (9): 228–35. [in Russian]
22. Schmierer RE, Messerli FH, Garavaglia GE et al. Cardiovascular effects of verapamil in patients with essential hypertension. *Circulation* 1987; 75 (5): 1030–6.
23. Granier P, Douste-Blazy M, Tredez P et al. Improvement in left ventricular hypertrophy and left ventricular diastolic function following verapamil therapy in mild to moderate hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39 (Suppl. 1): S.45–S.46.
24. Van Merode T, Van Bortel L, Smeets FA et al. The effect of verapamil on carotid artery distensibility and cross-sectional compliance in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 1: 109–13.
25. Breithaupt-Grogler K, Gerhardt G, Lehmann G et al. Blood pressure and aortic elastic properties-verapamil SR/trandolapril compared a metoprolol/hydrochlorothiazide combination therapy. *Int J Clin Pharm Ther* 1998; 36: 425–31.
26. Ferrari R, Cuchnt K, Bobgneti R et al. How do calcium antagonists differ in clinical practice? *Cardiovasc Drug Therapy* 1994; 8 (Suppl. 3): S.566–S.575.
27. Pepine C, Handberg E, Cooper-De-Hoff R et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–16.
28. Pallone NM. Effect of calcium antagonists in the treatment of silent ischemic heart disease. *Curr Ther Res* 1989; 45: 339–46.
29. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E et al. Effect of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSS). *Eur Heart J* 1996; 17: 76–81.
30. The Danish Verapamil Infarction Trial II – DAVIT II: Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 331–401.
31. Rengo F, Carbonin P, Pahor M et al. A controlled Trial of verapamil inpatients after acute myocardial infarction: results of the Calcium Antagonist Reinfarction Italian Study (CRIS). *Am J Cardiol* 1996; 77: 365–9.
32. Hoberg E, Dietz R, Frees U et al. Verapamil treatment after coronary angioplasty in patients at high risk of recurrent stenosis. *Br Heart J* 1994; 71: 254–60.
33. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Жилова Е.В. и соавт. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии у больных хроническим obstructивным заболеванием легких. *РМЖ*. 2003; 9: 535–8. / Zadionchenko V.S., Adasheva T.V., Zhilova E.V. i soavt. Kliniko-funktsional'nye osobennosti arterial'noi gipertonii u bol'nykh khronicheskim obstructivnym zabolovaniem legkikh. *RMZh*. 2003; 9: 535–8. [in Russian]
34. Дворецкий Л.И. Клинические рекомендации по ведению больных ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертонией и другой патологией. *РМЖ*. 2005; 13: 672–5. / Dvoretckii L.I. Klinicheskie rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh KhOBL v sochetanii s arterial'noi gipertoniei i drugoi patologiei. *RMZh*. 2005; 13: 672–5. [in Russian]
35. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Особенности лечения артериальной гипертонии при хронических obstructивных заболеваниях легких. *РМЖ*. 2003; 19: 1048–51. / Karpov Yu.A., Sorokin E.V. Osobennosti lecheniia arterial'noi gipertonii pri khronicheskikh obstructivnykh zabolovaniakh legkikh. *RMZh*. 2003; 19: 1048–51. [in Russian]
36. Andersson D, Rojdmarm S. Improvement of glucose tolerance by verapamil in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Med Scand* 1981; 210 (1–2): 27–33.
37. Libretti A, Catalano M. Lipid profile during antihypertensive treatment. The SLIP Study Group: Study on Lipids with Isoptin Press. *Drugs* 1993; 46 (Suppl. 2): S.16–S.23.
38. Rosei E, Dal Palu C, Leonetti G et al. Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS). *J Hypertension* 1997; 15: 1337–44.
39. Echizen H, Eichelbaum M. Clinical Pharmacokinetics of verapamil, nifedipine and diltiazem. *Clin Pharmacokinetics* 1986; 11: 425–49.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гапонова Надежда Ильинична – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: nade-gaponova@yandex.ru

Абдрахманов Василь Рауфович – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова