

Леркамен 10 мг №28 лерканидипина гидрохлорид.
Новейший представитель 3 поколения антагонистов Ca, отличающийся от всех предыдущих препаратов улучшенным профилем переносимости и безопасности за счет уникальной фармакокинетики может комбинироваться с другими антигипертензивными препаратами быть в составе 2-х или 3-х компонентной терапии.

Литература:

1. Opie Z.H. Drugs for the heart 4 th ed. -Philadelphia, 1995.
2. Kaplan N.M. Clinical hypertension. 5th ed - Baltimore, 1990.
3. The sixth report of the joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda, 1997.
4. Johnston C.J. The place of diuretics in the treatment of hypertension in 1993: Can we do better? Clin'and Exper Hypertension 1993; 15 (6):1239-55.
5. Kaplan N.M. Diuretics: Cornerstone of antihypertensive therapy, Amer J. Cardiol 1996;77 (6):3B-5B.
6. Madkour H., Yadallah M.M., Riveline B. et al. Ludapamide is superior to thiazide in the preservation of renal function in patients with renal insufficiency and systemic hypertension. Amer J Cardiol 1996, 77(6):23-25.

7. Achhammer J., Metz P. Low dose loop diuretics in essential hypertension. Experience with torasemide. Drugs 1991 ;41 (suppl 3):80-91.

8. Psaty BM, Smith MZ., Siskovick DS. et al., Health outcomes associated with antihypertensive agents. A systematic review and metaanalysis. JAMA 1997;277 (9):739-45.

9. Warram JH, Zaffel ZMB, Valsania P. et al. Excess mortality associated with diuretic therapy in diabetes mellitus. Arch Intern Med 1991; 151 (7):1350-6.

10. Curb JD, Pressel Sz, Cutler JA. et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. JAMA 1996;276 (23): 1886-92.

11. Yottdiener JS, Reda DJ, Massic BM. et al. Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension. Circulation 1997;95 (8):2007-14.

12. Neaton JD, Yrimm RH, Jr, Prineas RJ et al. Treatment of mild hypertension study. JAMA 1993;270(6):713-24.

13. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC. et al. Department of Veterans Affairs single-clung therapy of hypertension study. Amer J Hypertens 1995;8 (2):189-92.

УДК 615.225.2

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ БЕНЗОТИАЗЕПИНОВОГО РЯДА - РОЛЬ В СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: В ФОКУСЕ – ДИЛТИАЗЕМ

Л.К. Каражанова, д.м.н., профессор
А.А. Чиньбаева

Государственный медицинский университет города Семей

Тұжырым

ЖҮРЕК – ҚАН ТАМЫР АУРУЛАРЫНЫҢ ҚАЗІРГІ ЗАМАН ТЕРАПИЯСЫНДА
КАЛЬЦИЙ АНТАГОНИСТЕРІНІҢ РОЛІ . ФОКУСТА: ДИЛТИАЗЕМ

Л.К. Каражанова, А.А. Чиньбаева

Кальций антагонистері – негізгі құрамы, «баяу кальций каналдары» деп аталатын арнаулы каналдар арқылы тегіс салалы жасушалардың ішіндегі кальций токтарын тежейтін қабілеті бар дәрі - дәрмектер тобына жатады. Дилтиазем Ланнахер антиоксиданты нәтижелі кардиопротективті, ангиопротективті, антиагрегантты, антиатерогенді, нефропротективті, цереброваскулярлы әсер көрсетеді.

Summary

CALCIUM CHANNELS BLOCKERS - A ROLE IN MODERN THERAPY
OF CARDIOVASCULAR DISEASES: IN FOCUS – DILTIAZEM

L.K. Karazhanova, A.A. Chinybayeva

Calcium channels blockers – group of the drugs which basic property is ability to brake a calcium current inside of smooth muscle cells through the special channels named “slow calcium channels”. Diltiazem Lannacher renders cardioprotective action with antioxidative effect, angioprotective action, antiagregant action, antiatherogenous action, nephroprotective action, cerebroprotective action.

Антагонисты кальция – группа препаратов, основным свойством которых является способность тормозить ток кальция внутрь гладкомышечных клеток через специальные каналы, называемые “медленными кальциевыми каналами”, эти препараты именуются также блокаторами кальциевого входа (calcium entry blockers). Антагонисты кальция очень широко используются в кардиологии при лечении самых различных заболеваний, создание этих препаратов - одно из значительных достижений фармакологии конца XX века [1-2]

Термин «антагонисты кальция» был впервые предложен Fleckenstein в 1969 г. для обозначения фармакологических свойств препаратов, которые обладали од-

новременно коронарным вазодилатирующим и отрицательным инотропным эффектом. Первый представитель антагонистов кальция - верапамил был синтезирован 21 мая 1959 г. доктором Ferdinand Dengel, на 10 лет раньше, чем появился термин «антагонисты кальция». В 1963 г. было начато использование верапамила в клинике для лечения стенокардии. В 70-е годы прошлого века были созданы и начали использоваться в клинике два других представителя антагонистов кальция - нифедипин и дилтиазем. [1,3]

Классификация антагонистов кальция

• Антагонисты кальция - неоднородная группа препаратов. Исходя из химической структуры, их под-

разделяют на **дигидропиридины** (нифедипин, амлодипин, лацидипин леркамен), **фенилалкиламины** (верапамил), **бензотиазепины** (дилтиазем).

• Очень важной для клинициста является классификация антагонистов кальция, разделяющая все препараты на две большие подгруппы, исходя из их влияния на тонус симпатической нервной системы.

• *Первая подгруппа* - так называемые замедляющие пульс антагонисты кальция (или недигидропиридиновые антагонисты кальция). К ним относятся фактически два препарата - верапамил и дилтиазем.

• *Вторая подгруппа* - увеличивающие пульс антагонисты кальция, или дигидропиридины.

Показания к применению антагонистов кальция в клинике.

Заболевание	Верапамил	Дилтиазем
Стабильная стенокардия напряжения	+	+
Вазоспастическая стенокардия	+	+
Нестабильная стенокардия	+	+
Острый инфаркт миокарда без зубца Q	+	+
Артериальная гипертония	+	+
Застойная сердечная недостаточность	±	±
Гипертрофическая кардиомиопатия	+	+
Суправентрикулярные аритмии	+	+
Легочная гипертензия	+	+

Многоцентровые рандомизированные исследования дилтиазема, характеризующие его антиангинальную эффективность:

№	Название, описание	Год	Пациенты, место, срок наблюдения	Выводы
1.	Diltiazem Clinical Trial Task Group of Wuhan – в/в введение дилтиазема при нестабильной стенокардии	2005	102 человека, Китай	Дилтиазем может использоваться как препарат первой линии при лечении нестабильной стенокардии
2.	Сравнение вечернего и утреннего приема дилтиазема замедленного высвобождения в дозах 180, 360 и 420 мг при стабильной стенокардии	2005	311 человек, 3 недели, США	Вечерний прием дилтиазема замедленного действия в дозе 360 мг значительно увеличивает переносимость физической нагрузки у пациентов со стенокардией в течение 24-часового интервала дозирования.
3.	Дилтиазем замедленного высвобождения уменьшает миокардиальные ишемические эпизоды при терминальной стадии почечной недостаточности: двойное-слепое, рандомизированное, перекрестное, плацебо-контролируемое испытание.	2003	196 человек, Италия	Результаты подчеркивают, что дилтиазем замедленного высвобождения (120 мг дважды ежедневно) может быть в значительной степени полезен для уремических пациентов с ИБС на диализе. Дилтиазем уменьшает число и продолжительность немых ишемических эпизодов, имеет хорошую переносимость, и положительно изменяет циркадный образец ишемических эпизодов.
4.	Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA). Влияние ранолазина с ателололом, амлодипином или дилтиаземом на переносимость физической нагрузки и частоту приступов стенокардии у пациентов с выраженной стенокардией.	1999-2002 (пуб. 2004)	823 человека, США, 118 центров, 2 года	Дилтиазем – классическое эффективное антистенокардитическое средство, используется для оценки эффективности новых препаратов.
5	Centralised European Studies in Angina Research (CESAR) – сравнение амлодипина с дилтиаземом при добавлении к терапии ателололом.	1998	97 пациентов, Великобритания	И амлодипин и дилтиазем значительно уменьшили частоту приступов стенокардии ($p < 0.001$) и потребление нитроглицерина ($p < 0.05$ до $p < 0.01$). В течение Холтеровского мониторирования, оба препарата уменьшили полную частоту амбулаторной миокардиальной ишемии.
6	Diltiazem CD Study Group. Определение безопасности и эффективности дилтиазема CD 180 мг однократно в день у пациентов с хронической стабильной стенокардией, неадекватно контролируемой бета-блокаторами, длительно действующими нитратами, или обоими группами препаратов.	1997	170 пациентов, 2 недели, США	Время завершения теста на переносимость физической нагрузки через 24 часа после дозирования значительно увеличилось в группе дилтиазема CD (37.2 сек.) по сравнению с группой плацебо (21.3 сек., $p=0.0438$). Время до начала приступа стенокардии в течение дозированной нагрузки, также увеличилось (57.6 против 35.0 сек., соответственно, $p=0.0324$). Дилтиазем CD 180 мг однократно в день - эффективная, безопасная, и выгодная начальная дозировка при добавлении к существующей антистенокардитической терапии.

Продолжение таблицы

№	Название, описание	Год	Пациенты, место, срок наблюдения	Выводы
7.	Эффективность дилтиазема при стабильной стенокардии напряжения: двойное - слепое изучение по сравнению с placebo	1996	48 пациентов, 1 неделя, Италия	После применения дилтиазема, продолжительность нагрузки значительно увеличилась по сравнению с placebo (645.6+/-196.31 против 563.9+/-244.52, p<0.01). Время до начала ангинозного приступа и время ишемического порога увеличилось по сравнению с placebo (603.78+/-198.50 против 459.69+/-239.40 p<0.01 и 576.06+/-208.88 против 463.16+/-246.12 p<0.01 соответственно). Никакие существенные изменения в ЧСС, АД и двойном ишемическом произведении при пороговой и пиковой нагрузке не были обнаружены.
8	Group of South of France Investigators. Терапия триметазидина с дилтиаземом при заболевании коронарных артерий	1995	67 пациентов, 6 месяцев, Франция	Эффективная комбинация при лечении стабильной стенокардии напряжения.

Терапевтические возможности Дилтиазема у больных ИБС обеспечивает:

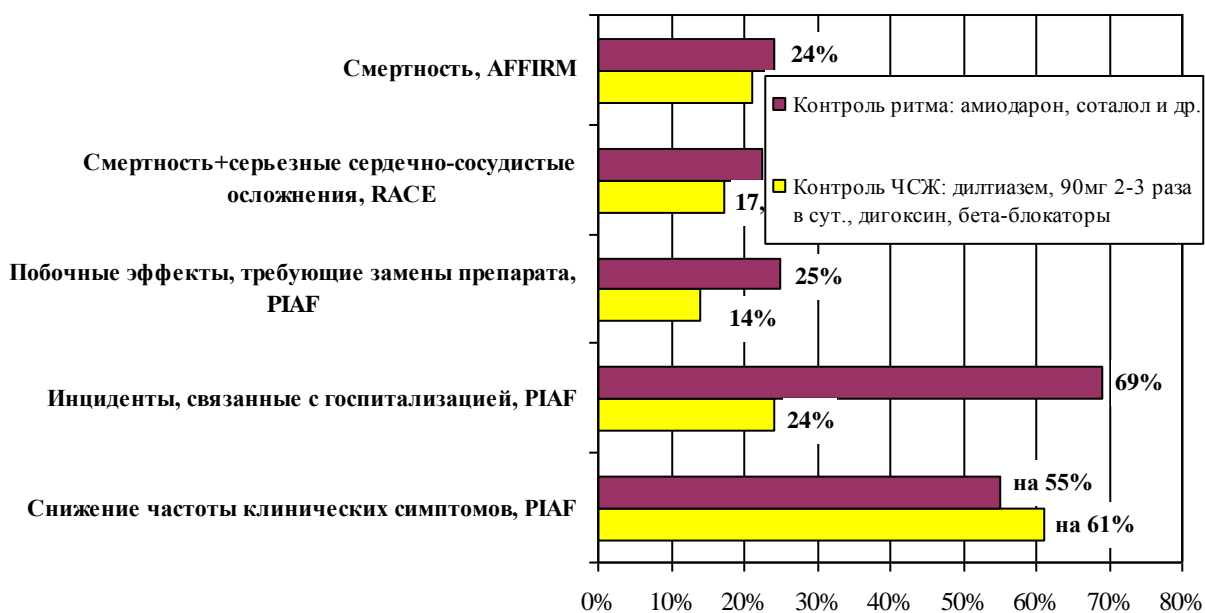
- Сбалансированное влияние на все патогенетические звенья заболевания
- Всестороннее кардиопротективное действие
- Доставку оптимальной дозы дилтиазема
- Наивысшую безопасность лечения по сравнению с другими антагонистами кальция

• Соответствие современным методам лечения ИБС

- Экономически выгодное лечение, особенно у больных ИБС с сопутствующей патологией - артериальной гипертензией или сахарным диабетом
- Дилтиазем – препарат первой линии при контроле за частотой сокращений желудочков при фибрилляции предсердий.

Результаты мета-анализа по исследованиям PIAF, RACE, AFFIRM.

4 834 пациентов с фибрилляцией предсердий при наблюдении от 1 до 6 лет



Многоцентровые рандомизированные исследования дилтиазема, характеризующие его гипотензивную активность:

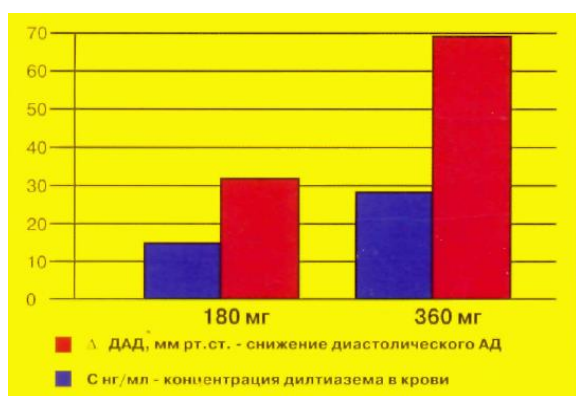
№	Название, описание	Год	Пациенты, место, срок наблюдения	Выводы
1.	Гипотензивная эффективность ночного применения дилтиазема с постепенным высвобождением против утреннего применения амлодипина у афроамериканцев.	2004	262 чел., наблюдение 6 нед., США	Ночное применение Дилтиазема GR было более эффективно, чем утреннее применение амлодипина для снижения раннего утреннего диастолического АД и ЧСС.
2.	Hypertension in the Very Elderly Trial (исследование гипертензии у очень пожилых людей). Дилтиазем замедленного высвобождения добавлялся к мочегонным препаратам или ингибиторам АПФ.	2003	10 Европейских стран, 1283 чел. Старше 80 лет, наблюдение 13 мес.	Возможно, что лечение 1000 пациентов в течение 1 года может снизить количество инсультов на 19 (из которых 9 нефатальных), но может быть ассоциировано с 20 дополнительными не инсультными смертными случаями.

Продолжение таблицы

№	Название, описание	Год	Пациенты, место, срок наблюдения	Выводы
3.	Оценка эффективности и безопасности однократного применения дилтиазема замедленного высвобождения при эссенциальной гипертензии.	2003	478 чел, 7 недель, США	Дилтиазем замедленного высвобождения значительно снижает АД и ЧСС в течение 24-час.интервала после однократного ежедневного применения перед сном. При этом более выраженные сокращения были получены между 6 часами утра и 12 дня, когда циркадное АД самое высокое.
4.	Влияние дилтиазема на липидный профиль и частоту сердечных сокращений у гипертензивных пациентов.	1999	146 чел., Франция, 6 мес.	Никаких неблагоприятных эффектов дилтиазема на липидные параметры не наблюдалось, уровни холестерина и апо-протеина А1 уменьшились. Клинически, дилтиазем понижал АД и уменьшал ЧСС. Сокращение ЧСС было больше отмечено в случае высокой начальной ЧСС.
5.	NORDIL – скандинавское изучение дилтиазема (180-360мг) при АГ. Влияние на сердечно-сосудистые события и смертность по сравнению с мочегонными и бета-блокаторами.	1992-1999	480 центров Норвегия, Швеция, 10 881 чел. 50-74 лет, набл.5-7 лет	По сравнению с обычным гипотензивным режимом основанном на диуретике и бета-блокаторе, на фоне дилтиазема имелось сокращения частоты инсультов на 25 % у пациентов с уровнем АД или пульсовой амплитудой большим, чем среднее значение.
7.	Swedish-Finnish Study Group Шведско-финское изучение по сравнению дилтиазема замедленного высвобождения и ателолола при АГ	1998	256 человек, Швеция, Финляндия, набл. 2 года	Дилтиазем и ателолол одинаково эффективны в понижении АД. Однако, длительное лечение с дилтиаземом, но не с ателололом, имеет благоприятные эффекты на концентрации ЛПВП и отношении ЛПНП/ЛПВП. Согласно этим результатам дилтиазем воздействует на профиль факторов риска при гипертензии.
8.	Длительное применение дилтиазема и эналаприла при эссенциальной гипертензии. 8 крупных многоцентровых испытаний в разных странах.	1990-1998	891 чел, 36 недель, 93 чел, 40 недель, 112 чел., 12-нед., 265 чел., 46 нед., 62 чел, 6 месяцев, 336 чел., 6 нед. 147чел, 12 нед. 159 чел., 8 нед.	Эффективная и безопасная комбинация, превосходящая по степени снижения АД монотерапию без увеличения побочных эффектов. Эта комбинация может значительно усилить контроль над АГ. В течение периода наблюдения, 85 % пациентов получаемых эналаприл и 87 % пациентов на дилтиаземе поддерживали целевое АД.
9	Двойное - слепое, параллельное, многоцентровое сравнительное изучение комбинации дилтиазема и гидрохлортиазида при умеренной гипертензии.	1996	71 чел, 10 недель, Великобритания	Это изучение обеспечивает ясное свидетельство эффективности терапии комбинацией дилтиазема и гидрохлортиазида для терапии пациентов с гипертензией.
10	Эффективность и безопасность дилтиазема и лизиноприла в лечении гипертензии после сердечной трансплантации.	1996	116 чел., 3 месяца, США	Дилтиазем и лизиноприл безопасны для лечения гипертензии после сердечной трансплантации, хотя монотерапия с этими лекарственными средствами контролировала состояние у < 50 % пациентов.
11	Гипотензивная эффективность и безопасное использование однократно в сутки дилтиазема замедленного высвобождения у пожилых: сравнение с каптоприлом. The Dilcacom Study Group.	1995	100 чел (65-85 лет), 8 недель, Бельгия	Целевое АД было достигнуто в 68% пациентов, получающих дилтиазем и у 70% получающих каптоприл. Два серьезных события наблюдались в группе каптоприла: одна внезапная смерть и один инсульт. Дилтиазем замедленного высвобождения один раз в день удобен, хорошо переносится и является препаратом первой линии для лечения гипертензии у пожилых, как стартовая доза рекомендуется 200мг.
12	Рандомизированное контролируемое испытание, сравнивающее дилтиазем, гидрохлортиазид и их комбинацию в терапии эссенциальной гипертензии.	1990	298 чел, 6 нед., США, Калифорния	Дополнение мочегонного средства к дилтиазему замедленного высвобождения произвело увеличение гипотензивного эффекта по сравнению с монотерапией с любым индивидуальным средством.

Продолжение таблицы

№	Название, описание	Год	Пациенты, место, срок наблюдения	Выводы
13	Swedish Diltiazem-Metoprolol Multicentre Study Group. Шведское многоцентровое сравнение дилтиазема и метопролола.	1991	128 человек, 10 центров Швеции, 4 недели	Дилтиазем и метопролол в сут.дозах 120-360мг и 50-200мг, соответственно, сопоставимо уменьшают постоянное АД и измеренное в положении лежа. Но в то же время, с увеличением доз дилтиазема субъективно состояние улучшалось, а для метопролола наблюдалась отрицательная тенденция. Заключается, что дилтиазем, назначаемый в качестве монотерапии не ухудшает качества жизни.
14	Монотерапия дилтиаземом системной гипертензии. Многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование	1986	77 человек, 12 недель	Дилтиазем в дозе 360 мг/сут. был эффективен у 85% пациентов. Более высокая эффективность для пожилых пациентов. Количество побочных эффектов сопоставимо с плацебо (источник 56 наша папка)



Результаты суточного мониторинга артериального давления:

Дилтиазем Ланнахер эффективно и наиболее физиологически снижает систолическое и диастолическое артериальное давление в течение 24 часов

Дилтиазем не приводит к рефлекторной активации симпатической нервной системы

Дилтиазем нормализует частоту сердечных сокращений

Дилтиазем приводит к улучшению суточного профиля артериального давления и предпочтителен при **всех типах суточного профиля артериального давления:** "non-dippers", "night-peakers", "over-dippers".

Дилтиазем не нарушает исходный суточный ритм артериального давления.

Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД).

Применения Дилтиазема (90 и дилтиазема 180 Ланнахер) у больных с АГ и СД[8].

➤ **Полученные данные:**

- 1. Коррекция АГ у больных СД под влиянием различных препаратов.

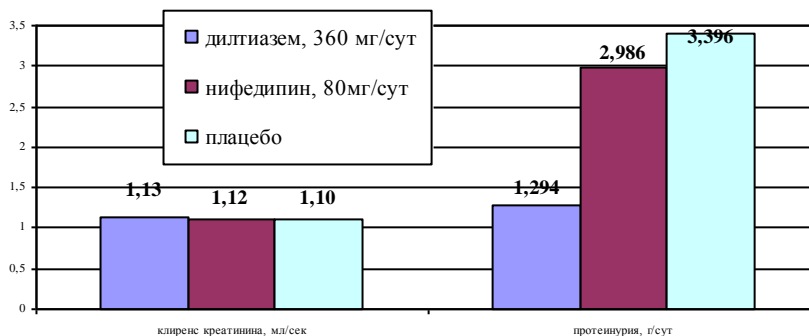
❖ **Эффективное снижение АД достигается при использовании:**

- Монотерапии дилтиаземом (90 или 180 мг), чаще по 90 мг 2 раза в день - у 5 пациентов
- Комбинированной терапии дилтиазем + эналаприл - у 10 пациентов
- Комбинированной терапии дилтиазем + эналаприл + арифон - у 1 пациента
- Микропротеинурия после лечения снизилось на 25%
- Следует заметить также, что АК (дилтиазем) не вызывает метаболических нарушений в организме: они не влияют на уровень глюкозы и мочевой кислоты (как диуретики) и не влияют на уровень калия (как диуретики и ингибиторы АПФ). АК не вызывают таких неприятных побочных действий, как кашель (как ингибиторы АПФ) либо нарушения сексуальной функции (как бета-адреноблокаторы и диуретики) [4,5,6].

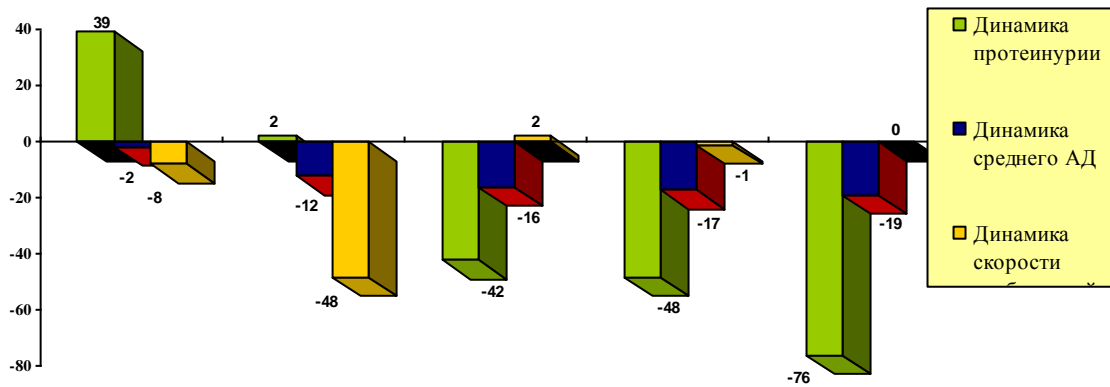
Защита почек под влиянием дилтиазема

Механизм нефропротекции

- Защита клеток от перегрузки Ca⁺⁺
- Расширение почечных артерий
- Снижение проницаемости гломерулярной мембраны
- Снижение протеинурии
- Снижение клубочковой гипертрофии
- Торможение нефросклероза
- Повышение эффективного почечного плазмотока
- Повышение клубочковой фильтрации
- Увеличение количества функционирующих нефронов



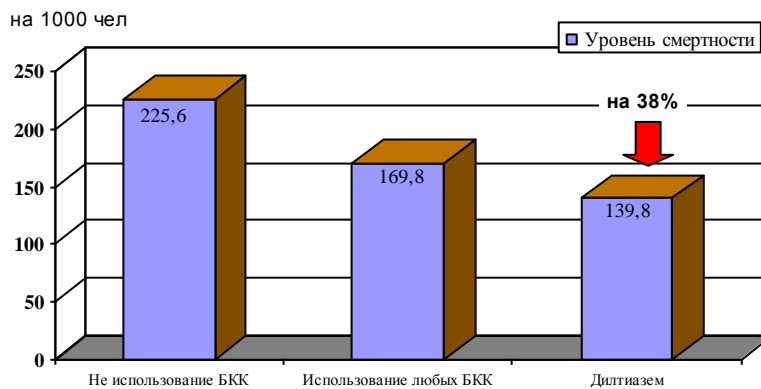
Динамика показателей функционального состояния почек на фоне применения различных гипотензивных препаратов



Отчетливая нефропротекция Дилтиазема

Результаты исследования United States Renal Database System Dialysis Morbidity and Mortality Study Wave II (USRDS DMMS II).

Участвовало 3716 больных с терминальной стадией хронических болезней почек на диализе [7]



Добавочные эффекты дилтиазема и лизиноприла при лечении пожилых пациентов с умеренной гипертензией.

- Проводилось мультицентровое, двойное - слепое, плацебо-контролируемое испытание с многофакториальным дизайном, чтобы оценить безопасность и эффективность блокатора кальциевого канала дилтиазема, в форме препарата с замедленным высвобождением, и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента лизиноприла при лечении пожилых Китайских пациентов с умеренной гипертензией.
- Комбинация дилтиазема 240 мг и лизиноприла 10 мг была значительно более эффективна при сокращении кровяного давления чем любое лекарственное средство в качестве монотерапии; этот добавочный эффект не приводил к более высоким количествам не-

благоприятных эффектов или ухудшению качества жизни. Таким образом, комбинированная терапия с этими средствами хорошо переносилась и заканчивалась повышенной эффективностью у пожилых пациентов [8].

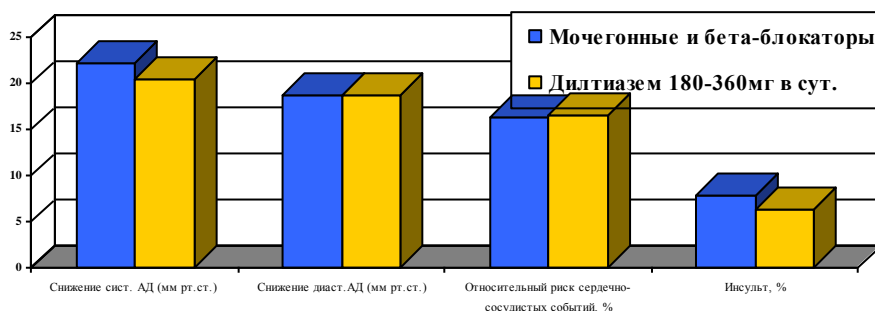
Дилтиазем Ланнахер

❖ У пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией обеспечивает:

- Высокую терапевтическую эффективность - до 83,3%
- Не развивает толерантность к препарату при длительном лечении
- Не задерживает натрий и воду
- Нет эффекта "первой дозы"
- Метаболически нейтрален

Дилтиазем при артериальной гипертензии. Результаты исследования NORDIL

Принимало участие 10 881 пациентов в возрасте 50-74 лет в 480 центрах в течение 7 лет (1992-1999гг)



Дилтиазем эффективно сочетается с различными группами лекарственных препаратов

Группы препаратов	Дилтиазем
Нитраты короткого и пролонгированного действия	+
Ингибиторы АПФ	+
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	+
Диуретики с различными механизмами действия	+
Антагонисты кальция из группы дигидропиридинов	+
Антикоагулянты и дезагреганты	+
Гиполипидемические препараты (статины)	+
Сахароснижающие препараты	+
Сердечные гликозиды (с уменьшением дозы последних)	+
Иммунодепрессанты для уменьшения их нефротоксичности	+
Антидепрессанты, транквилизаторы	+

Новая терапевтическая система доставки медленно-высвобождающегося дилтиазема:

Оптимальная доза в таблетке 180 мг

- Сбалансированное влияние на сердце и сосуды
- Нет рефлекторной тахикардии
- Не вызывает ортостатической и клиностатической гипотензии

□ Безопасен у пожилых больных с ИБС и артериальной гипертензией

- Физиологическое снижение артериального давления в дневные и ночные часы при всех типах суточного ритма АД

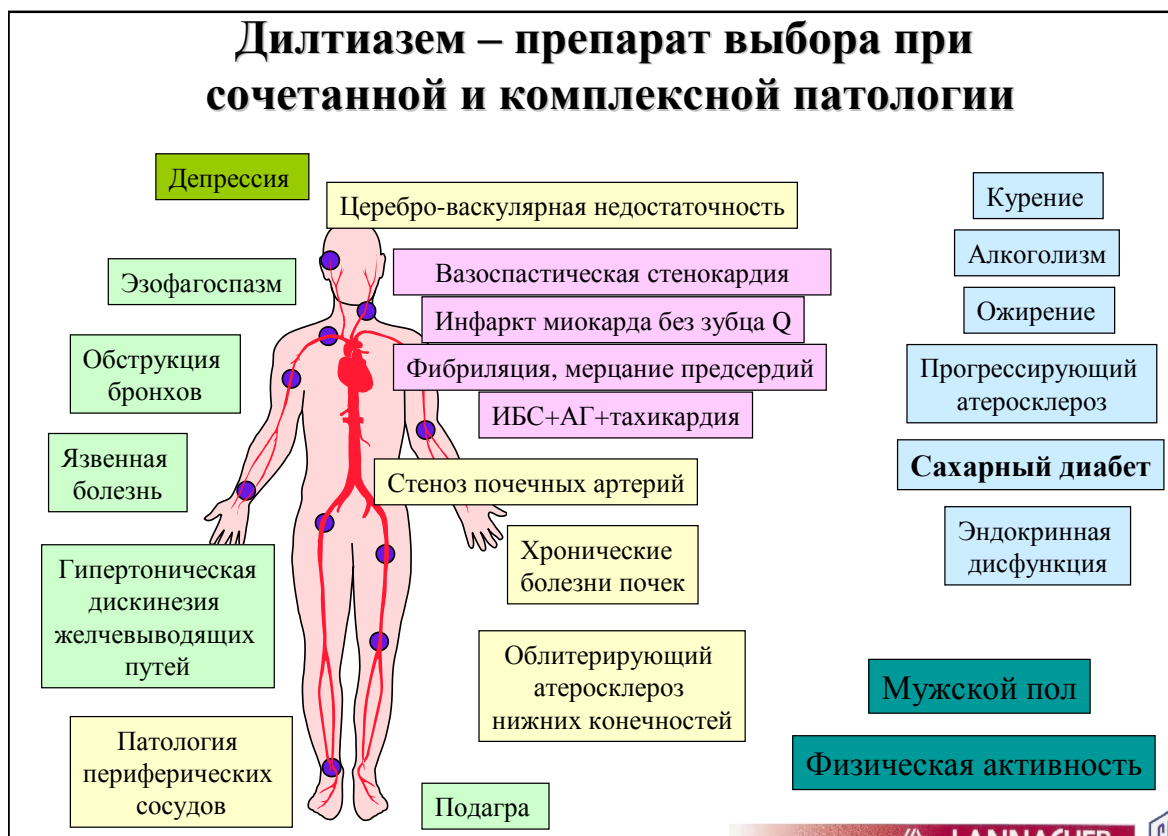
- Нормализует суточную вариабельность артериального давления

□ Коррекция биологического ритма и уровня АД

- Не ухудшает липидный профиль плазмы крови
- Не влияет на толерантность к глюкозе
- Не влияет на содержание калия и натрия в крови

□ Метаболически нейтрален

- Доказанный кардиопротективный эффект
- Высокая антиангинальная активность

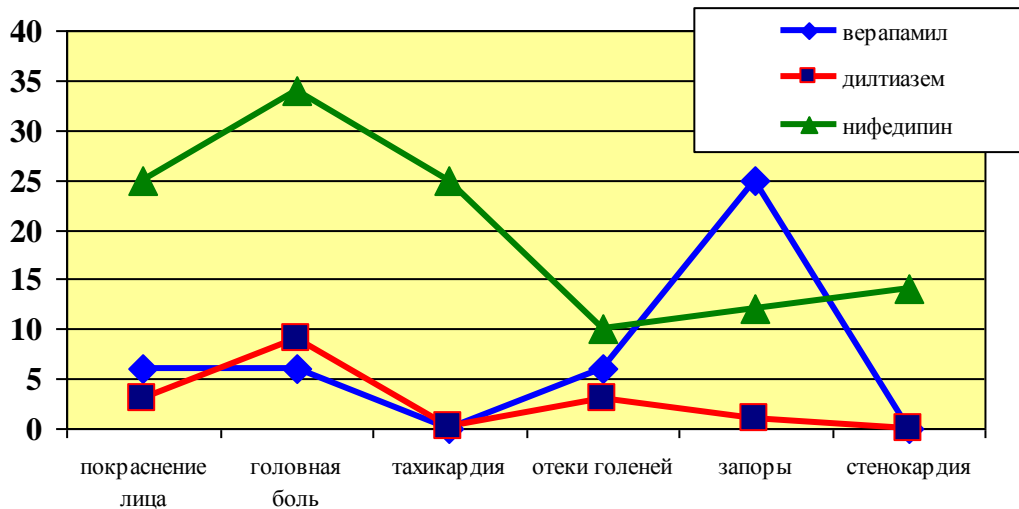


Противопоказания к назначению дилтиазема

- ЧСС меньше 55 ударов в минуту.
- Систолическое давление ниже 90 мм рт.ст.
- Атриовентрикулярная блокада II – III степени.
- Острая и хроническая сердечная недостаточность II Б – III стадии.

- Кардиогенный шок.
- Повышенная чувствительность к препарату.
- Выраженные нарушения функции печени.
- Беременность, лактация, детский возраст.

Побочные эффекты при лечении антагонистами кальция [9].



Дилтиазем Ланнахер оказывает:

- Кардиопротекторное действие с антиоксидантным эффектом (снижает активность протеолитических ферментов, ограничивает апоптоз)
- Ангиопротекторное действие (защищает эндотелий, стимулирует эндотелий зависимое расслабление)
- Антиагрегантное действие (уменьшает Са-зависимую активацию тромбоцитов)
- Антиатерогенное действие (препятствует образованию атеросклеротической бляшки)
- Нефропротекторное действие (снижает протеинурию, улучшает почечный кровоток)
- Цереброваскулярный эффект (улучшает мозговой кровоток)

Дилтиазем-Ланнахер таблетки-ретард 90мг, 180 мг, круглосуточный контроль гемодинамики. Преимущества формы «ретард»



Литература:

1. Fleckenstein A., Tritthart H., Fleckenstein B., Herbst A., Grun G. Eine neue Gruppe kompetitiver Ca⁺⁺ - Antagonisten (Iproveratril, D6000, Prenylamin) mit starken Hemeffekten auf die elektromechanische Koppelung im Warmbluter-myocard // Pflugers Arch 1969; 307: R25.
2. Deanfield JE, Maseri A, Selwin AP. Myocardial ischemia during daily life in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes. Lancet 1983;1:753-8.
3. Fleckenstein A., Tritthart H., Fleckenstein B., Herbst A., Grun G. Eine neue Gruppe kompetitiver Ca⁺⁺ - Antagonisten (Iproveratril, D6000, Prenylamin) mit starken Hemeffekten auf die elektromechanische Koppelung im Warmbluter-myocard // Pflugers Arch 1969; 307: R25.
4. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Lancet 2000;356:1955-64.
5. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, и др. Lancet. 2000 Jul 29;356(9227):359-65.
6. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2000;356:1949-54.
7. Steffox HT, Chua G, O'Rourke K, Detsky AS. Conflict of interest in the debate over calcium-channel antagonists. New Engl J Med 1998;338:101-6.
8. Шестакова М.В. Эндокринологический научный центр РАМН, Москва, 2001 Терапевтический архив, 2001г №6
9. Добронравов В.А., Царькова О.В., «Блокаторы кальциевых каналов в нефропротекции», Нефрология 2004, т.8 №1, с.7-21