

ВЛИЯНИЕ АМЛОДИПИНА И НИФЕДИПИНА-РЕТАРД НА ВЕГЕТАТИВНУЮ РЕГУЛЯЦИЮ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Е.Д. Голованова*, Т.В.Осипова

Кафедра терапии Смоленской государственной медицинской академии,
214019 Смоленск, ул. Крупской, д. 28

Влияние амлодипина и нифедипина-ретард на вегетативную регуляцию сердечного ритма у пожилых больных артериальной гипертензией

Е.Д. Голованова*, Т.В.Осипова

Кафедра терапии Смоленской государственной медицинской академии, 214019 Смоленск, ул. Крупской, д. 28

Цель. Изучить влияние монотерапии нифедипином-ретард и амлодипином на вариабельность сердечного ритма у пожилых больных артериальной гипертензией (АГ) с различной скоростью биологического старения.

Материал и методы. Обследовали 55 мужчин пожилого и старческого возраста (60-86 лет), страдающих АГ в сочетании с ишемической болезнью сердца I-III функционального класса (ФК) и хронической сердечной недостаточностью I-II ФК. Определяли биологический возраст методом линейной регрессии. Активность симпатoadrenalовой системы определяли методом кардиоинтервалографии (КИГ) и вариационной пульсометрии в покое и после ортостатической пробы. Пациенты были разделены на 2 группы (I – физиологический; II – ускоренный темп старения) с назначением исследуемых препаратов на 4 нед. Исходно и в конце наблюдения исследовали показатели КИГ, вегетативную реактивность и офисное АД.

Результаты. У пациентов I группы определяли нормотонию или умеренную симпатикотонию, у пациентов II группы – выраженную симпатикотонию. Монотерапия амлодипином у пациентов I и II групп статистически значимо изменяла показатели КИГ: увеличились вариационный размах (MxDMn) и дисперсия, снижался стресс-индекс (SI) при достижении целевых уровней артериального давления (АД). Монотерапия нифедипином-ретард у пациентов I группы также увеличивала MxDMn и снижала SI при достижении целевых уровней АД, не изменяла показатели КИГ во II группе. Отмечена нормализация вегетативной реактивности на фоне лечения амлодипином и нифедипином-ретард в обеих группах.

Заключение. У пациентов пожилого и старческого возраста с АГ имеет место повышение активности симпатической нервной системы. Монотерапия антагонистами кальция II-III поколения оказывает положительное влияние на вегетативный тонус при достижении целевых уровней АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пожилой возраст, вариабельность сердечного ритма, монотерапия.

РФК 2008;5:57-62

Effect of amlodipine and of nifedipine retard on autonomic regulation of heart rate in elderly patients with arterial hypertension

E.D. Golovanova*, T.V. Osipova

Chair of Therapy, Smolensk State Medical Academy, Krupskoy ul. 28, Smolensk, 214019 Russia.

Aim. To study the effect of the monotherapy with calcium channel blockers (amlodipine, 5 mg/d and nifedipine retard, 40 mg/d) on heart rate variability (HRV) in elderly hypertensive patients with different rate of biological ageing.

Material and methods. 55 male hypertensive patients of 60-86 years with ischemic heart disease and chronic heart failure, class I-III (NYHA), were examined. Biological age was determined by the linear regression. HRV was determined by cardiointervalography and variation pulsemetry at the rest and in orthostatic test. Patients were split in to 2 groups (I - normal; II - fast ageing rate) and treated with the investigated drugs for 4 weeks. At the baseline and at the end of the study HRV and clinical blood pressure (BP) were determined.

Results. Normal sympathetic activity and moderate overactivity was observed in patients of I group, and prominent sympathetic overactivity - in patients of II group. Monotherapy with amlodipine in patients of I and II groups improved indices of HRV (variation range, dispersion and stress index) and provided target BP reduction. Monotherapy with nifedipine retard in patients of I group elevated variation range, decreased stress index and provided target BP reduction. Sympathetic activity was not changed in patients of the II group. Autonomic regulation was normalized due to amlodipine and nifedipine retard therapy in patients of the both groups.

Conclusion. The sympathetic overactivity is observed in elderly hypertensive patients. Monotherapy with calcium blockers improves HRV and provides target BP reduction.

Key words: arterial hypertension, elderly patients, heart rate variability, monotherapy.

Rational Pharmacother. Card. 2008;5:57-62

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): E-mail: golovanovaed@rambler.ru

Значимость артериальной гипертензии (АГ) как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний существенно увеличивается с возрастом. Среди лиц старше 65 лет АГ встречается в 50% случаев, причем в 2/3 из них диагностируется изолированная систолическая АГ (ИСАГ). Этиология ИСАГ частично определяется возрастными изменениями в организме, в том числе изменениями сосудов. Уменьшается эластичность, увеличивается отложение коллагена, гликозамингликанов и кальция. Однако в генезе повышения АД у пожилых большое значение имеют нейрогуморальные и гемодинамические факторы. Среди них – усиление роли симпатической нервной системы (СНС), изменение ме-

ханизмов ауторегуляции мозгового кровообращения с увеличением сосудистого сопротивления, развитие гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ).

Уровень катехоламинов в крови к 70 годам повышается в 2 раза. Это связано как с уменьшением их печеночного и почечного клиренса, так и со снижением чувствительности адренергических рецепторов [1]. В основе возрастных изменений гормональной активности и развития АГ лежит дисфункция гипоталамуса, что служит причиной хронического повышения активности СНС [2]. Повышение активности СНС имеет место как при ИСАГ, так и при систоло-диастолической АГ в совокупности с нарушением барорефлекторного контроля

(частоты сердечных сокращений (ЧСС) [3]. Гипотензивная терапия пожилых пациентов с АГ должна проводиться с учетом ведущих патогенетических механизмов и сопутствующей патологии [4].

В современных рекомендациях диуретики и антагонисты кальция (АК) II-III поколения числятся среди препаратов первого ряда, применяемых в качестве монотерапии АГ у пациентов пожилого и старческого возраста. (JNC 6, ВОЗ-МОГ, ДАГ-1). В настоящее время получены убедительные доказательства высокой гипотензивной эффективности и безопасности АК II и III поколения при лечении пациентов с сочетанием АГ и ишемической болезни сердца (ИБС). Об этом свидетельствуют данные многочисленных многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [5-8].

Определение вариабельности сердечного ритма (ВСР) признано наиболее информативным, неинвазивным методом оценки вегетативной регуляции сердечного ритма. Данный метод позволяет оценить степень напряжения регуляторных систем [9], а также селективную импульсацию к сердцу и тонус региональной СНС [10].

Вазодилатация, характерная для дигидропиридиновых АК короткого действия, рефлекторно повышает активность СНС. Возникающая при этом тахикардия ограничивает их применение при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда (ИМ). Однако в ряде исследований (STONE, HOT, INSIGHT) показано, что применение в подобных ситуациях АК II-III поколения как в виде монотерапии, так и в комбинации с β -блокаторами уменьшает частоту сердечно-сосудистых событий, не уступая в этом диуретикам [11].

Известно, что состояние здоровья определяет не паспортный, а биологический возраст. Существует естественное «физиологическое» старение и старение «ускоренное», при котором под воздействием многих факторов существенно повышается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Полиморбидность, характерная для лиц пожилого возраста, ускоряет естественное биологическое старение и негативно влияет на состояние нейрогормональных систем «стареющего» организма. При этом снижаются адаптационные возможности вегетативной нервной системы (ВНС) с преобладанием симпатических влияний [12].

Цель исследования – сравнить влияние антагониста кальция II поколения (нифедипин-ретард) и III поколения (амлодипин) на вегетативный тонус у больных АГ пожилого и старческого возраста с учетом темпов биологического старения организма.

Материал и методы

В открытое сравнительное нерандомизированное исследование включено 55 мужчин пожилого и старче-

ского возраста (средний возраст $75,3 \pm 7,2$ лет) с ИСАГ 1-2-й степени, подписавших информированное согласие. Все пациенты имели ИБС (стенокардия I-III ФК) и хроническую сердечную недостаточность (ХСН) I-II ФК по NYHA. Диагностику АГ и ее форм проводили согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2004 г).

Критерии исключения из исследования: 1) прием АК 2-3-го поколения до исследования или противопоказания к их приему; 2) острые сопутствующие хронические заболевания или их обострение на момент включения; 3) тяжелые нарушения ритма сердца и ХСН III-IV ФК; 4) отказ от участия в исследовании.

Лабораторные исследования включали определение уровня общего холестерина, глюкозы, креатинина и общий анализ мочи. Наличие ГЛЖ устанавливали согласно ЭКГ-критерию Соколова-Лайона. Функциональный класс ХСН определяли по шкале оценки клинического состояния (В.Ю. Мареев, 2000 г). Офисное АД вычисляли как среднее из 3-х измерений на каждой руке в положении сидя после 15 мин отдыха. Регистрация АД и ЧСС осциллометрическим методом в течение 24 ч проводилась суточным монитором АД BR-102 (Schiller, Швейцария). Интервалы измерения АД в период бодрствования составляли 15 минут, в период сна – 30 мин.

ВСР исследовали методом кардиоинтервалографии (КИГ) и вариационной пульсометрии в покое и после ортостатической пробы на автоматизированном диагностическом комплексе «Анкар-131» (Россия). Проводилась запись 5-минутных участков ЭКГ с расчетом параметров гистограммы по Р.М. Баевскому и показателей из Евроамериканского стандарта (1996) для временной и частотной области. Исследование ВСР проводилось утром между 10 и 11 часами (не ранее чем через 1,5-2 ч после легкого завтрака). Перед исследованием отменялись физиотерапевтические процедуры и медикаментозное лечение. Определяли среднюю ЧСС, СКО – среднеквадратичное отклонение ЧСС, дисперсию, $M \times D M n$ – вариационный размах (разницу между максимальным и минимальным значениями кардиоциклов), M_0 – моду (среднее значение длительности кардиоциклов), ИВР – индекс вегетативного равновесия, SI – стресс-индекс и вегетативную реактивность – отношение SI2 в положении стоя к SI1 в положении лежа. Эйтонию определяли при SI < 200, симпатикотонию – 200-500, гиперсимпатикотонию – > 500 усл. ед. По результатам клиноортостатической пробы выделяли асимпатикотоническую, нормальную и гиперсимпатикотоническую вегетативную реактивность [9]. Определение параметров ВСР и «офисного» АД проводилось в начале и в конце исследования.

«Биологический возраст» (БВ) определялся по ме-

тодике Киевского НИИ геронтологии с использованием стандартного набора маркеров методом линейной регрессии. Комплекс тестов для оценки БВ включал определение систолического АД, задержку дыхания после выдоха, статическую балансировку на левой ноге, тест субъективной оценки здоровья в баллах с помощью анкеты из 29 вопросов.

С учетом цели и задач исследования пациенты были разделены на 2 группы. В I группу (n=29) вошли пациенты с физиологическим темпом старения – БВ равен или ниже календарного (КВ) на 5 и более лет. II группы (n=26) составили пациенты с ускоренным темпом старения – БВ выше КВ на 5 и более лет. Следует отметить, что у пациентов II группы стабильная стенокардия II-III ФК наблюдалась в 90% случаев и 19,2% имели в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ). У 90% пациентов была выявлена ХСН II ФК. У пациентов I группы преобладала стенокардия I ФК и ХСН I ФК (87%), а в анамнезе не было ИМ.

До включения в исследование все пациенты получали различную гипотензивную терапию (кроме АК 2-3 поколения) как в режиме монотерапии (n=27), так и в виде комбинированной терапии (n=28). Всем пациентам за неделю до назначения препаратов отменялась гипотензивная терапия (при АД >160/90 мм рт.ст. использовался каптоприл 25-50 мг внутрь). Нифедипин-ретард (Кордафлекс-ретард, Эгис) был назначен в дозе 20 мг 2 раза в сутки 19 пациентам из I группы (подгруппа Ia) и 16 – из II группы (подгруппа IIa). Амлодипин (Кардилопин, Эгис) в дозе 5 мг в сутки был назначен 10 пациентам из I группы (подгруппа Ib) и 10 пациентам из II группы (подгруппа IIб). Длительность исследования составила 4 нед. Исходно и в конце исследования определяли параметры ВСР и «офисное» (клиническое) АД с помощью автоматического электронного прибора в положении сидя на одном и том же плече рабочей руки после 15-минутного отдыха с 1-2-минутными интервалами между измерениями. Терапию считали эффективной при достижении АД < 140/90 мм рт.ст. или снижении ДАД на 10 мм рт.ст. и более и/или САД на 20 мм рт.ст. и более от исходного уровня. В конце исследования при недостаточном гипотензивном эффекте был назначен гипотиазид в дозе 12,5-25 мг однократно утром, а больным с ИМ в анамнезе – β-адреноблокаторы.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ MS Excel 2000 и Statgraphics Plus 5.0. Данные представлены в виде медианы и 25-го, и 75-го перцентиля (Ме (Iq-uq)), а также среднего значения и стандартного отклонения (M±SD). Использовали методы описательной статистики и известные критерии значимости (t-критерий Стьюдента, Манн-Уитни, Вилкоксона). Статистически значимыми считали различия при значениях p<0,05.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных (M±SD)

Показатель	I группа	II группа
Возраст, лет	78,6±5,7	71,2±6,5*
Биологический возраст, лет	65,7±4,1	76,4±5,5*
Индекс массы тела, кг/м ²	26,5±3,6	28,6±3,6
Длительность АГ, лет	9,0±5,7	14,3±6,2*
Холестерин, ммоль/л	5,96±1,64	6,50±1,93
Глюкоза, ммоль/л	5,00±0,60	4,82±0,43
Креатинин, мкмоль/л	72,18±11,87	83,94±18,75*
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	148,3±4,5	148,2±8,0
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	87,0±8,7	85,3±13,6
Вариабельность среднесуточного САД	18,6±5,3	20,1±3,4
Вариабельность среднесуточного ДАД	14,6±6,6	14,9±4,4

САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление; * -p<0,05 (межгрупповые различия)

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены исходные клинико-физиологические и биохимические показатели. Группы пациентов с различными темпами биологического старения были сопоставимы по индексу массы тела (ИМТ), сывороточным уровням глюкозы и холестерина, среднесуточным значениям САД и ДАД, а также вариабельности АД. Были выявлены статистически значимые различия между группами по анамнестической длительности АГ, уровню сывороточного креатинина, БВ и КВ. Пациенты II группы имели большие анамнестическую длительность АГ, уровень креатинина сыворотки. Помимо этого, в данной группе отмечена тенденция к более высоким значениям холестерина.

При анализе исходных значений параметров КИГ (табл. 2 и 3) был установлен высокий уровень стресс-

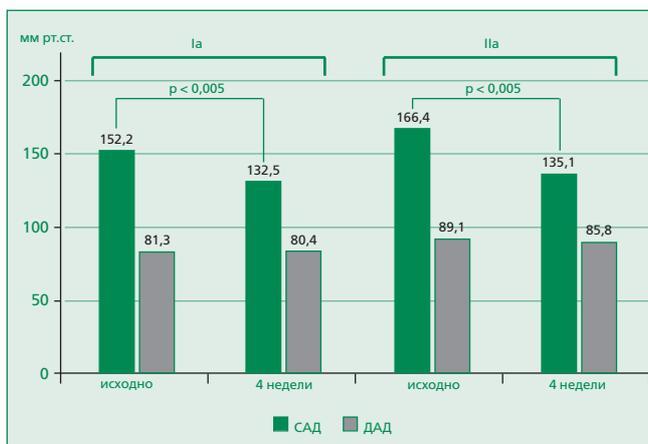


Рисунок 1. Средние значения офисного АД у пациентов с физиологическим (Ia подгруппа) и ускоренным (IIa подгруппа) темпом старения на фоне лечения нифедипином-ретард

Таблица 2. Показатели КИГ у больных АГ подгрупп Ia и IIa после приема нифедипина-ретард в сравнении с исходным уровнем (Me (Iq-uq))

Показатель	Подгруппа Ia		Подгруппа IIa	
	исходно	4 недели	Исходно	4 недели
ЧСС, уд./мин	60,5 (55,0-64,0)	62(60-66)	64 (61,5-66)	67,5 (66,5-75)*
Mo, мс	950 (925-1100)	1000 (900-1050)	950 (925-1000)	900 (850-925)*
СКО, мс	25,5 (21-35)	31,5 (21-41)	13,5 (10-16)	17,0 (10-26)
MxDMn, мс	102,0 (82-108)	119,5 (112-133)*	58,5 (48-68)	62,5 (40-86)
ИВР, усл.ед.	685,4 (528,9-841,5)	625,9 (353,8-760)	1603,6 (1157,9-1814,9)	1413,9 (1030-1794,1)
SI, усл.ед.	347,1 (266,4-390,9)	233,6 (209,4-262,5)*	810,8 (716,9-1019,7)	760,7 (522,2-871,1)

*-p<0,05 (по сравнению с исходными значениями)

Таблица 3. Показатели КИГ у больных АГ подгрупп Ib и IIb после приема амлодипина в сравнении с исходным уровнем (Me (Iq-uq))

Показатель	Подгруппа Ib		Подгруппа IIb	
	исходно	4 недели	Исходно	4 недели
ЧСС, уд./мин	62 (59-64)	66 (62-71)	67 (66-76)	71 (67-76)
Mo, мс	950 (950-1000)	900 (850-950)	900 (800-900)	850 (800-850)
СКО, мс	9 (0-32)	25 (20-35)*	18 (0-30)	28,5 (24-34)*
M x DMn, мс	78 (52-92)	98 (70-146)*	41 (32-62)	77 (66-104)*
ИВР, усл.ед.	833,33 (627,7-1814,8)	551 (353,9-916,7)*	915,6 (536,8-1529,4)	707,3 (576,9-1136,4)
SI, усл.ед.	438,6 (304,4-975,1)	324,1 (181,2-611,1)	1077,5 (520,8-1848,9)	428,4 (320,5-668,5)*

*-p<0,05 (по сравнению с исходными значениями)

индекса (SI) у пациентов с ускоренным темпом старения. Это свидетельствует о выраженной гиперсимпатикотонии. У пациентов I группы исходные значения SI < 500 усл.ед. указывают на нормотонию или умеренную симпатикотонию.

Влияние нифедипина-ретард на уровень АД отражено на рис. 1. После 4-недельной терапии нифедипином-ретард целевой уровень АД был достигнут у 94,7% (95% ДИ 74,0-99,8%) больных I группы и у 81,3% (95% ДИ 54,4-95,9%) II группы. Помимо этого, у пациентов I группы через 4 нед приема нифедипина-ретард (подгруппа Ia) (p<0,05) отмечено повышение показателя MxDMn на 17,2% (p<0,05). Это привело к снижению уровня централизации в управлении сердечным ритмом и уменьшению SI на 32,7%. У пациентов II группы на фоне терапии нифедипином-ретард произошло увеличение ЧСС на 5,5% и снижение Mo на 5,3% (p<0,05). Несмотря на достижение целевых уровней АД, у пациентов IIa подгруппы сохранялись признаки гиперсимпатикотонии, что указывает на целесообразность комбинации нифедипина-ретард с β-адреноблокаторами при высоком коронарном риске.

Динамика средних значений офисного АД у пациентов Ib и IIb подгрупп отражена на рис. 2. После 4-недельной терапии амлодипином целевой уровень АД был достигнут у всех пациентов I группы и у 90% (95% ДИ 55,5-99,8%) II группы.

В табл. 3 представлена динамика абсолютных значе-

ний вегетативных показателей сердечного ритма на фоне лечения амлодипином. После 4 нед терапии амлодипином у пациентов I группы наблюдалось увеличение MxDMn на 25,6% и СКО в 2,7 раза (p<0,05), а также снижение SI на 26,1% и ИВР на 33,9%. Это свидетельствует о выраженном уменьшении уровня централизации в управлении сердечным ритмом. Положительная динамика отмечена и у больных II группы, а именно увеличение СКО на 58,3% и MxDMn 87,8%, снижение SI на 60,2%. При достижении целевых уровней АД у пациентов IIb подгруппы произошло изменение

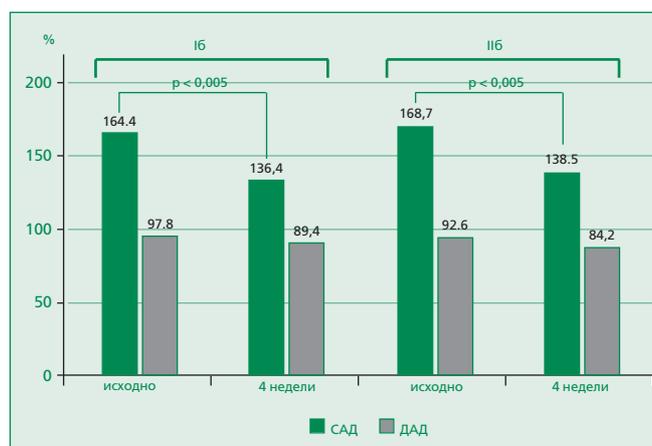


Рисунок 2. Средние значения офисного АД у пациентов с физиологическим (Ib подгруппа) и ускоренным (IIb подгруппа) темпом старения на фоне лечения амлодипином

вегетативного тонуса от состояния гиперсимпатикотонии к умеренной симпатикотонии.

У пациентов I группы отмечено увеличение доли нормальной вегетативной реактивности (ВР) с 57,9% (95% ДИ 33,5-79,7%) до 73,7% (95% ДИ 48,8-90,9%), при этом частота гиперсимпатикотонии не изменилась ($p > 0,05$). У пациентов II группы доля асимпатикотонии также снизилась с 56,2% (95% ДИ 29,9-80,2%) до 25,0% (95% ДИ 7,3-52,4%), вследствие чего доля нормальной ВР увеличилась с 37,5% (95% ДИ 15,2-64,5%) до 68,7% (95% ДИ 41,3-88,9%). У одного больного исходная гиперсимпатикотоническая реактивность сохранялась и после лечения, однако с меньшим показателем (4,31 и 2,00, соответственно).

Таким образом, применение АК у пациентов пожилого и старческого возраста с физиологическим темпом старения приводит к уменьшению централизации в управлении сердечным ритмом при достижении целевых уровней АД. Доказательством этого послужило статистически значимое уменьшение SI после приема нифедипина и амлодипина. При ускоренном темпе старения на фоне приема амлодипина происходит уменьшение гиперсимпатикотонии при достижении целевых уровней АД. Однако даже при исходно высокой активности СНС показатель SI на фоне лечения нифедипином-ретард не изменился и значительно снизился после лечения амлодипином.

Дисрегуляция СНС рассматривается как важнейшее патогенетическое звено в развитии АГ. Она приводит к развитию целого ряда осложнений, включая структурное ремоделирование сердечно-сосудистой системы [10]. Наряду с достижением целевых уровней АД главной задачей врача является воздействие на все факторы риска и лечение сопутствующей патологии.

Исследования HOT, INSIGHT, NORDIL, STONE, Syst-Eur показали, что длительное применение АК у больных АГ способствует снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [8, 13]. Однако одним из побочных эффектов такого лечения является возможность преходящей активации симпатической нервной системы [14, 15].

В нашем исследовании на фоне лечения как нифедипином-ретард, так и амлодипином не отмечено достоверного изменения ЧСС в группах с физиологическим темпом старения (см. табл. 2 и 3). В группе с ускоренным темпом старения отмечалось статистически значимое увеличение ЧСС после приема нифеди-

пина-ретард, которое, однако, не превышало 80 уд/мин.

Повышение тонуса СНС на фоне терапии нифедипином-ретард было отмечено лишь при проведении ортостатической пробы. Это проявилось в нормализации асимпатикотонической реактивности как в группе с физиологическим [с 0,53 (0,15-0,69) до 1,61 (1,45-1,96); $p < 0,01$], так и с ускоренным темпом старения [с 0,42 (0,31-0,55) до 0,81 (0,64-1,11); $p < 0,01$]. Однако важно отметить, что в обеих группах не происходило усиления реактивности при исходных нормо- и гиперсимпатикотонии ($p > 0,05$).

Особое место среди АК занимает амлодипин, сочетающий антиангинальный, гипотензивный и антиатеросклеротический эффекты. Это делает его препаратом выбора при лечении АГ с сопутствующей ИБС у пациентов пожилого возраста [16 – 18]. Амлодипин – самый популярный и наиболее изученный с позиции доказательной медицины АК. Способность амлодипина уменьшать ГЛЖ продемонстрирована в сравнительных исследованиях TOMHS и ELSVERA (возрастной диапазон – 60-75 лет, дозы – 5-10 мг). Доказано, что регресс ГЛЖ достигается воздействием на миокардиальную ткань и сопровождается улучшением диастолической функции миокарда без изменения ЧСС в ходе лечения [7].

Исследование INSIGHT определило место нифедипина с контролируемым высвобождением в качестве препарата первой линии при терапии пожилых больных АГ с сопутствующими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Почти 72% пациентов достигли оптимального целевого уровня АД при хорошей переносимости и отсутствии толерантности при длительном приеме [13].

Заключение

Одним из важных факторов гиперсимпатической модуляции у пожилых больных с АГ является дисрегуляция в центральном звене симпатического отдела ВНС. Она зависит от степени АГ, наличия ИБС и ее осложнений и стадии ХСН.

Монотерапия нифедипином-ретард и амлодипином способна оказать положительное влияние на ВСР при достижении целевых уровней АД. Однако при исходной гиперсимпатикотонии целесообразна комбинация с β -адреноблокаторами.

Литература

1. Ратова Л.Г., Чазова И.Е. Изолированная артериальная гипертония. Кардиоваск тер профилакт 2007;(2):93-104.
2. Вебер В.Р. Артериальная гипертония у женщин в постменопаузальном периоде. Сердце 2006;5(7):346-52.
3. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др. Результаты многоцентровых исследований по лечению артериальной гипертензии у больных пожилого и старческого возраста. Росс кардиол журн 2000;(2):13-8.
4. Кательницкая Л.И. Хаишева Л.А., Плескачев С.А. Особенности течения артериальной гипертензии в пожилом возрасте и пути ее коррекции. Кардиоваск тер профилакт 2006;(6):17-22.
5. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21(6):1011-53.
6. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. et al. Effects of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. Circulation 2000;102(13):1503-10.
7. Terpstra W.F., May J.F., Smit A.J. et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELSVERA trial. J Hypertens 2001;19(2):303-9.
8. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288(23):2981-97.
9. Вейн А.М., редактор. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. М.: МИА; 2003.
10. Шляхто Е.В., Конради А.О. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия 2003;9(3): 81-8.
11. Марцевич С.Ю. Лечение артериальной гипертонии дигидропиридиновыми антагонистами кальция в виде монотерапии и в комбинации с бета-адреноблокаторами. Росс кардиол журн 2002;(3):72-5.
12. Черных Н.А., Логинова Т.П. Функциональные особенности сердечно-сосудистой системы старых людей – жителей Севера. Усп геронтол 2006;18:59-65.
13. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal In Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet 2000;356(9227):366-72.
14. Lefrandt J.D., 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(11 Pt 1):1083-9.
15. Tsutamoto T., Tsutsui T., Maeda K. Effects of long-acting calcium channel antagonists on neurohumoral factors: comparison of nifedipine core with amlodipine. J Cardiovasc Pharmacol 2003; 41 Suppl 1:S77-81.
16. Комиссаренко И.А., Михеева О.М. Принципы терапии артериальной гипертонии у пациентов старших возрастных групп. Consilium Medicum 2004;6(12):880-8.
17. Кузнецов О.О., Мигутина С.Б., Конев Ю.В., Лазебник Л.Б. Антиишемические эффекты дигидропиридиновых антагонистов кальция при лечении артериальной гипертонии с сопутствующей ишемической болезнью сердца у больных пожилого возраста. Клин геронтол 2001;7(1-2):6-12.
18. Максимов М.Л., Светлый Л.И., Стародубцев А.К. Амлодипин в лечении артериальной гипертензии. РМЖ 2006;14(10):777-83.