

СХОДСТВО ПАТОГЕНЕЗА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА – ОДНО ИЗ УСЛОВИЙ ЕДИНОГО ПОДХОДА К ТЕРАПИИ

В.И.Маколкин

Московская медицинская академия им.И.М.Сеченова

Клиницистам достаточно давно известно частое сочетание артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) – этих “близнецов, идущих рука об руку”. С одной стороны, АГ напрямую способствует прогрессированию атеросклеротического поражения коронарных сосудов, с другой – неблагоприятное влияние АГ опосредуется через развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Эти взаимоотношения хорошо иллюстрируются словами А.Л.Мясникова: “Гипертоническая болезнь, атеросклероз и связанная с ними коронарная недостаточность – вот суровая триада болезней, в наибольшей мере поражающая человечество” [1]. Проведенные многочисленные многоцентровые исследования убеждают в этом с несомненностью. Так, связь величины диастолического артериального давления (ДАД) и риска развития ИБС убедительно показана в работе [2]. В большом исследовании Syst-Eur [3] продемонстрировано отчетливое уменьшение частоты фатального и нефатального инфаркта миокарда (а также мозгового инсульта) на фоне снижения систолического АД (САД). Кроме того, АГ является одним из факторов риска хронической сердечной (ХСН), а также почечной недостаточности, нарушений ритма сердца. Все эти факты позволили в 1991 г. Dzau и Braunwald [4] выдвинуть представление о так называемом сердечно-сосудистом континууме, представляющим собой последовательное развитие ряда патологических событий, связанных патогенетически и закономерно заканчивающихся фатальным исходом.

Естественно, возникает вопрос: что же объединяет между собой столь, казалось бы, различные заболевания сердечно-сосудистой системы? Согласно современным представлениям такими “объединителями” являются:

- общие для АГ и ИБС факторы риска развития этих заболеваний (модифицируемые и немодифицируемые);
- нарушения соотношения различных звеньев нейрогормональной регуляции (прессорного, антидиуретического и пролиферативного, с одной стороны, и антигипертензивного, диуретического, антипролиферативного – с другой).

Согласно современным воззрениям все перечисленное обуславливает нарушение функции эндотелия (эндотелиальную дисфункцию – ЭД) – третий компонент “родства” АГ и ИБС. При этом, вероятно, наибольшее значение в развитии ЭД имеет нарушение соотношения ангиотензина II (АТ-II) и оксида азота. Как известно, АТ-II обуславливает ряд процессов, каждый из которых является составным компонентом ЭД и ее следствием.

К этим процессам можно отнести:

- продукцию мощного прессорного фактора (эндотелина-1);
- рост (пролиферацию и гипертрофию) гладкомышечных клеток сосудистой стенки;
- миграцию гладкомышечных клеток в очаг атеросклеротического поражения;

- образование супероксидного радикала;
- активацию молекул адгезии и медиаторов воспаления;
- активацию моноцитов/макрофагов;
- влияние АТ-II на тромбоциты;
- стимуляцию выработки ингибитора активатора плазминогена (ИАП).

Повышение активации плазменной (и в особенности) тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) можно выявить уже на ранних стадиях как АГ, так и атеросклеротического процесса. РААС по существу играет исключительно важную роль в следующей цепи событий: повреждающие факторы Ж оксидативный стресс Ж эндотелиальная дисфункция Ж активация РААС Ж нарушение баланса оксида азота и АТ-II Ж усиление оксидативных реакций Ж дальнейшее усугубление дисфункции эндотелия Ж дальнейшие патологические процессы, затрагивающие органы-мишени. Естественно, что для воздействия на эту патологическую цепь могут иметь существенное значение ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). В самом деле, эти препараты обладают широким спектром действия, потенциально полезным при нарушениях нейрогормональной регуляции не только при АГ и ИБС, но также и при ХСН. По современным представлениям ИАПФ вызывают не только снижение тканевого и плазменного АТ-II, но также снижают активность симпатико-адреналовой системы (САС) и увеличивают продукцию брадикинина [5]. Снижение деградации брадикинина обуславливает вазодилататорный эффект, повышение продукции оксида азота, простациклина, тканевого активатора плазминогена. Оксид азота, кроме мощной вазодилатации, предупреждает агрегацию тромбоцитов и активацию ряда клеток (особенно моноцитов, способных трансформироваться в липидсодержащие макрофаги), а также тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток – неотъемлемые компоненты атеросклеротического поражения артерий. Предполагается, что повреждение эндотелия прежде всего влияет на продукцию эндотелиальной синтетазы, ответственной за синтез оксида азота [6]. При АГ ИАПФ (на органном уровне) прежде всего влияют на выраженность ГЛЖ, являющейся, как известно, независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений.

Механизмы действия ИАПФ, обуславливающие регрессию гипертрофии миокарда, весьма многообразны и могут быть сведены к следующему:

- снижение АД (ведущее к снижению внутрисосудистого давления);
- уменьшение ростового влияния АТ-II на различные структуры миокарда;
- снижение адренергической стимуляции, обусловленной АТ-II;
- снижение уровня эндотелина-1;
- увеличение продукции брадикинина.

Так, наблюдение за 1893 больными АГ в течение 6 лет показало, что увеличение толщины задней стенки левого желудочка всего на 1 мм увеличивает риск смертельных осложнений в 7 раз, применение же ИАПФ резко меняло данную ситуацию [7]. По результатам другого исследования [8] 12-недельное применение лизиноприла (диротон, фармацевтическая компания “Гедеон-Рихтер” АО) достоверно снижало толщину задней стенки и

межжелудочковой перегородки левого желудочка. В исследовании [9] трехгодичное применение лизиноприла также достоверно уменьшало индекс массы миокарда левого желудочка, причем эти сдвиги были статистически достоверны уже после одного года лечения. Применение лизиноприла нормализует также концентрацию маркеров фиброза у больных АГ [10], а 6-месячное лечение больных АГ с помощью лизиноприла показало, что происходит нормализация объемной фракции коллагена и концентрации гидроксипролина в миокарде [11]. В этом же исследовании показано благоприятное влияние лизиноприла на показатели диастолической функции сердца и диаметр кардиомиоцитов. Влиянию ИАПФ на проявления ИБС посвящено достаточно большое количество исследований. Прежде всего следует сказать, что широта многообразного механизма действия ИАПФ позволяет с успехом использовать эти препараты при самых различных формах ИБС.

Механизм антиишемического действия ИАПФ может быть сведен к следующим положениям:

- нормализация функции эндотелия и усиление эндоте-лийзависимой коронарной вазодилатации;
- новообразование капилляров в миокарде;
- стимуляция высвобождения оксида азота и простаглиц-лина;
- цитопротективный эффект, опосредуемый брадикинином через β_2 -рецепторы;
- уменьшение потребности миокарда в O_2 в результате обратного развития гипертрофии миокарда левого желудочка у больных АГ;
- торможение агрегации тромбоцитов и усиление фибринолитической активности крови.

Эти механизмы, несомненно, имеют значение в результатах исследований, свидетельствующих о значимости ИАПФ при различных формах ИБС. Условно все эти исследования можно разделить на ряд групп. Так, в исследованиях AIRE [12], SAVE [13] и TRACE [14] назначение ИАПФ (рамиприла, каптоприла, трандолаприла) спустя 3–9 дней после перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ) и продолжавшееся в течение 1–3 лет (при этом больные были достаточно тяжелыми, так как имели клинически выраженную сердечную недостаточность или фракцию выброса менее 35%) показало снижение смертности в пределах 19–27%, внезапной смерти – на 22%.

В другой группе исследований ИАПФ назначали в пределах первых 24 ч после начала ОИМ. В исследовании GISSI-3 [15] лизиноприл при назначении в первые часы болезни (19 394 больных) в дозе 5 мг/сут (затем доза увеличивалась до 10 мг, при этом лечение продолжалось 6 нед) приводил к достоверному снижению смертности на 11%; анализ состояния больных старше 70 лет спустя 6 мес показал снижение на 9,5% комбинированной точки (смертность, дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность). В другом исследовании – SMILE, [16] зофеноприл назначали 1556 больным с ОИМ также в пределах 24 ч от начала болезни в начальной дозе 7,5 мг (дальнейшее повышение – до 30 мг/сут), лечение продолжалось также 6 нед. Спустя год отмечено снижение смертности на 29%. Однако особенно интересными представляются исследования, в которых ИАПФ назначали с профилактической целью больным, имеющим высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний. В наиболее убедительном исследовании HOPE [17] больным с высоким риском заболеваний сердечно-сосудистой системы назначали рамиприл в течение 4,5 лет. Результаты были впечатляющими: риск развития ОИМ, инсультов и сердечно-сосудистой

смерти снижался на 22% с высокой степенью достоверности, общая смертность также снизилась на 16%.

Значительно меньшее количество исследований посвящено влиянию ИАПФ у больных стабильными формами ИБС. В этом отношении весьма знаменательным представляется недавно завершённое исследование EUROPA [18]. В этом исследовании впервые изучалось лечебное действие ИАПФ (периндоприла) на популяцию, состоящую исключительно из больных стабильной ИБС без признаков ХСН независимо от возраста, наличия факторов сердечно-сосудистого риска и состояния функции левого желудочка. К проводимой антиангинальной, антитромбоцитарной и липидснижающей терапии больные опытной группы дополнительно получали 8 мг периндоприла. Лечение периндоприлом продолжалось более 4 лет и сопровождалось значительным (на 20%) снижением риска развития первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда и остановки сердца с успешной реанимацией). Благоприятный эффект лечения наблюдался среди различных подгрупп больных независимо от наличия или отсутствия АГ, сахарного диабета, перенесенного ранее инфаркта миокарда. На 39% снизилась необходимость в госпитализации больных, связанной с сердечной недостаточностью. Риск развития фатального и нефатального инфаркта миокарда снизился на 24%. Данные исследования EUROPA значительно расширяют круг больных, получающих реальную пользу от приема ИАПФ за счет превентивного применения его у больных стабильной ИБС (независимо от наличия АГ, сахарного диабета и других факторов риска). В настоящее время завершается другое большое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование PEACE [19], в котором изучается действие 2 мг трандолаприла (в течение 4 лет) на конечные точки (возникновение фатальных и нефатальных событий) у 8100 больных старше 50 лет с документированной ИБС и фракцией изгнания более 40%, а также нормальными эхокардиографическими параметрами левого желудочка.

Среди другой группы препаратов, с эффективностью используемых при лечении АГ и ИБС, особое внимание привлекают антагонисты кальция (АК). Как известно, эти препараты прошли определенную эволюцию – от короткодействующих форм I поколения (необходимость трехкратного приема в сутки) до препаратов II и III поколений – ретардных форм (прием сократился до 1–2 раз в сутки). Среди АК выделяются два различных класса – дигидропиридиновые производные (нифедипин, фелодипин, исрадипин, амлодипин, лацидипин), производные фенилалкиламина (верапамил) и бензотиазепина (дилтиазем). Как известно, в основе антигипертензивного действия АК лежит способность вызывать периферическую вазодилатацию посредством инактивации потенциалзависимых кальциевых каналов стенки сосудов, в результате чего снижается общее периферическое сопротивление. Эти свойства в наибольшей степени выражены у дигидропиридиновых производных АК. Верапамил и дилтиазем вызывают снижение АД посредством уменьшения сердечного выброса, что обусловливается отрицательными ино- и хронотропными действиями этих препаратов.

Результаты достаточно многочисленных международных многоцентровых исследований показали несомненную эффективность использования АК различных групп (классов) при лечении АГ, ИБС, атеросклеротического поражения сосудов. Так, в наиболее представительном исследовании HOT (включено около 19 000 больных АГ) показано, что вызванное фелодипином снижение АД приводило к значительному снижению сердечно-сосудистых осложнений [20]. Необходимо отметить, что в данном исследовании достижение целевого АД было возможно лишь при комбинации АК с другими антигипертензивными препаратами (мочегонными, β -адреноблокаторами). Тем не менее данное исследование продемонстрировало высокую эффективность АК. В исследовании

пожилых больных (возраст исследованных был в пределах 70–84 лет) STOP-Hypertension 2, где использовались мочегонные/b-адреноблокаторы, а также АК (фелодипин или исрадипин) и ИАПФ (эналаприл или лизиноприл), АД снижалось примерно одинаково у больных всех групп [21]. Был сделан вывод, что все используемые препараты одинаково снижают АД и предупреждают осложнения и смертность при АГ. Однако в группе больных, получавших ИАПФ (в частности, лизиноприл), риск развития ОИМ и ХСН был ниже, чем у больных, получавших АК. Весьма интересным представляется исследование NORDIL [22], в котором сравнивали результаты лечения дилтиаземом и b-адреноблокаторами (диуретиками) в течение 5 лет. САД и ДАД одинаково успешно контролировались в обеих группах сравнения, точно так же не различались и первичные конечные точки (фатальный и нефатальный мозговой инсульт, ОИМ и смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы). При исследовании верапамила (VHAS) было выявлено, что этот АК снижал АД в той же мере, что и диуретик хлорталидон [23]. В контролируемом исследовании INSIGHT [24] использовали нифедипин GITS (гастроинтестинальная терапевтическая система), при этом суммарные конечные и первичные точки не отличались от таковых в группе больных, получавших диуретики. Наконец, в исследовании SYST-EUR использование нитрендипина [25] подтвердило высокую эффективность АК в отношении снижения частоты мозгового инсульта, а также других фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений.

Среди АК привлекает особое внимание препарат III поколения – амлодипин (“Нормодипин”, “Гедеон-Рихтер” АО). В исследовании [26] амлодипин снижал АД в большей степени, нежели дилтиазем (форма с контролируемым освобождением). Длительность действия амлодипина (период полувыведения составляет 35–50 ч) позволяет принимать его 1 раз в сутки, а это существенно способствует приверженности пациентов к лечению. В исследовании ACCT [27] проведено изучение эффективности амлодипина у лиц различного возраста, пола и расы. Существенно, что препарат более эффективен у женщин и одинаково эффективен у лиц белой и черной расы. В большом исследовании ALLHAT [28], в котором среди 33 357 больных (средний возраст 67 лет) было 35% лиц черной расы, 19% испаноговорящих и 36% лиц, страдающих сахарным диабетом, уровни САД и ДАД в группах больных с базовыми препаратами амлодипин, лизиноприл или хлорталидон спустя 5 лет лечения были практически одинаковы (как и первичная конечная точка). Впрочем, результаты этого исследования будут еще долго обсуждаться, и авторы, как уже совершенно ясно сейчас, высказывают иногда прямо противоположные мнения о результатах этого исследования.

В отечественной литературе, посвященной амлодипину, следует выделить прежде всего обширную публикацию Ю.Б.Белоусова и А.Н.Грацианской [29] и весьма обстоятельный обзор из НИИ кардиологии Санкт-Петербурга [30].

Не меньшее внимание уделяется влиянию АК на ишемию миокарда, регрессию ГЛЖ, замедление прогрессирования атеросклероза сосудов у больных АГ. Так, в исследовании TOMHS при лечении АГ в течение более 4 лет наибольшее снижение индекса массы миокарда левого желудочка было отмечено в группе больных, лечившихся амлодипином или хлорталидоном [31]. Антиангинальное действие амлодипина обусловлено коронаролитическим эффектом, поэтому естественно, что этот препарат более оправдан у больных со стабильными формами ИБС при преобладании в патогенезе приступов стенокардии вазоспастического компонента. Существенно, что амлодипин не вызывает рефлекторную тахикардию, что не приводит к повышению потребности миокарда в кислороде. В исследовании CAPE [32], длившееся 8 нед, включены 315 больных, страдающих стабильной стенокардией и получающих амлодипин в дозе 5–10 мг/сут или плацебо. Было показано, что амлодипин значительно снижал частоту эпизодов ишемической депрессии сегмента ST по данным холтеровского мониторирования, а также

частоту болевых приступов и необходимость применения короткодействующих нитратов.

Существенный интерес представляет возможность влияния АК на обратное развитие атеросклероза (или по крайней мере на замедление темпов его прогрессирования). Так, в уже упомянутом исследовании INSIGHT ультразвуковым методом определяли толщину сонных артерий у больных, получавших нифедипин GITS. Было показано, что препарат значительно замедлял развитие атеросклероза (по сравнению с больными, получавшими диуретический препарат “Ко-амилозид”). В том же исследовании [33] у больных, получавших АК, отмечено более медленное увеличение кальцификации коронарных артерий по сравнению с больными, получавшими диуретики. В недавно завершеном исследовании ELSA [34] сравнивали действие ателолола и лацидипина у больных АГ без дополнительных факторов риска и анамнеза эндартерэктомии и сердечно-сосудистых осложнений (4-летнее наблюдение за 3700 больными с САД < 215 мм рт.ст. и ДАД 95–115 мм рт.ст.). Ультразвуковой контроль толщины средней оболочки стенки сонной артерии продемонстрировал достоверное замедление прогрессирования атеросклероза сонных артерий в группе больных, получавших лацидипин, по сравнению с ателололом. Кроме того, если частота сердечно-сосудистых осложнений достоверно не различалась на фоне двух режимов терапии, то частота инсультов была на 37% ниже на фоне приема лацидипина, чем при приеме ателолола.

В исследовании PREVENT [35] оценивали влияние амлодипина на прогноз больных с ИБС, снижение количества госпитализаций, обусловленных ухудшением течения стенокардии и ХСН. Отмечено уменьшение ситуаций, требующих выполнения операций реваскуляризации, а также снижение частоты приступов стенокардии. Возникает весьма существенный вопрос: каким пациентам с АГ следует назначать АК? Вероятно, следует руководствоваться отечественными Рекомендациями по диагностике и лечению АГ, из которых следует, что первым выбором (при отсутствии противопоказаний) является назначение б-адреноблокаторов и диуретиков (мы специально подчеркиваем это положение, так как именно подобное сочетание зарекомендовало себя с положительной стороны, имея в виду и экономические аспекты лечения). Однако имеется ряд ситуаций, не позволяющих следовать этим рекомендациям. К ним относятся известные противопоказания к применению б-адреноблокаторов, недостаточная их эффективность и плохая переносимость препарата. В этих случаях следует назначать АК; кроме того, АК показаны пациентам старшего возраста, страдающим систолической АГ (что убедительно показано в исследовании SYST-EUR). Следует также иметь в виду, что комбинация АК с б-адреноблокаторами является весьма эффективной. АК можно комбинировать с мочегонными и ИАПФ (например, весьма перспективна комбинация амлодипина и лизиноприла). Патогенетическое родство АГ и ИБС обуславливает весьма сходный подход к лечению также б-адреноблокаторами и антагонистами кальция, что убедительно было показано в недавно завершившемся большом исследовании ACTION [36].

Литература

1. Мясников А.Л. *Гипертоническая болезнь и атеросклероз*. М: Медицина, 1965.
2. MacMahon S, Peto R, Culter J et al. *Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias*. *Lancet* 1990; 335 (8692): 765–74.
3. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. *Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension*. *Lancet* 1997; 350: 757–64.
4. Dzau V, Braunwald E. *Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of*

- coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991; 121(4 Pt): 1244–63.
5. Resink TJ, Hahn AW, Scott-Burden T et al. Include endothelin mRNA expression and peptide secretion in cultured human vascular smooth muscle cells. *Bioch. Biophys. Commun* 1990;168(3):1303–10.
 6. Gomma A, Henderson J, Purcell H, Fox K. The clinical application of ACE inhibitors in coronary artery disease. *Brit J Card.* 2002; 9: 158–62.
 7. Cooper MS. *Am J Card* 1990.
 8. Eichstaedt HW, Meterns DS, Danne H. *Perfusion*, 1994; 7: 426–9.
 9. Rizzoni DJ, *Hypertension*, 1997.
 10. Laviades C, Mayor G, Dies J. *Am J Card* 1994; 7(1): 52–8.
 11. Brilla CG, Funk RC, Rupp H. *Circulation*, 2000; 102 (12): 1388–93.
 12. Cleland JG, Erhardt L, Murray G et al. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report the AIRE study investigators. *Eur Heart J* 1997; 19:41–51.
 13. Pfeffer MA, Braunwald E, Miye LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Eng J Med* 1992; 327: 669–77.
 14. Torp-Pedersen C, Kober L, Carisen J. Angiotensin-converting enzyme inhibitor after myocardial infarction: the Trandolapril Cardiac Evaluation study. *Am Heart J* 1996; 132: 235–43.
 15. GISSI-3 study group. Six-month effect of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and withdrawn six weeks after acute myocardial infarction. *J Am Coll Card* 1996; 27: 337–44.
 16. Ambrosini E, Borghi C, Magnani D. The effect of zofenopril on morbidity and mortality after anterior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1995; 332: 80–5.
 17. The HOPE study investigators. Effect of an angiotensin-converting-enzyme, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl Med J* 2000;342:145–53.
 18. Efficacy of Perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (EUROPA study). *The Lancet*. Published online September 1, 2003; 1–7.
 19. Pfeffer MA, Domanski M, Rosenberg Y et al. Prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition (the PEACE study design). *Am J Card* 1998; 82: 25H–30H.
 20. Hansson L, Zanchetti A, Caruthers SG et al. Effect 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; 351: 1755–62.
 21. Hansson L, Lidholm LH, Ekblom T et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in the elderly patients (STOP-hypertension-2). *Lancet* 1999; 354:1751–6.
 22. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P et al. Randomised trial of effect of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension (NORDIL study). *Lancet* 2000; 356: 359–65.
 23. Zanchetti A, Agabiti Rosei E, Dal Palu C et al. The verapamil in hypertension and atherosclerosis study (VHAS). *J Hypertension* 1998;16:1667–76.
 24. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in International Nifedipine GITS study (INSIGHT). *Lancet* 2000;356:366–72.
 25. Celis H, Yodanis Y, Thijs L et al. Antihypertensive therapy in older patients with isolated systolic hypertension: the Syst-Eur experience in general practice. *Fam Pract* 1996; 13: 138–43.
 26. Watts RW et al. A placebo-controlled comparison of diltiazem and amlodipine monotherapy in essential hypertension using 24-h ambulatory monitoring. *Blood Press.* 1998;7(1):25–30.

27. Kloner RA, Sowers JR, DiBona GF et al. Sex- and age-related antihypertensive effect of amlodipine. *Am J Card* 1996; 77: 13–22.
28. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomised to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* December 18, 2002; (288) 23: 2981–98.
29. Белоусов Ю.Б., Грацианская А.Н. Клиническая фармакология амлодипина. Изд. "Универсум Паблишинг", 1998.
30. Фельдшерова Н.А., Семернин Е.Н. Амлодипин: обзор клинических исследований. *Качественная клин. практика*. 2002; 2: 27–33.
31. Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the treatment of mild hypertension study (TOMHS). *Circulation* 1995; 91: 698–706.
32. Detry JM. Amlodipine and the total ischemic burden: Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE) trial – Methodology, safety and toleration. *Cardiology* 1994; 85(Suppl. 2): 24–30.
33. Montro M, Shemesh J. Calcium channel blocker nifedipine slows down progression of coronary calcification in hypertensive patients compared with diuretics. *Hypertension* 2001; 37: 1410–3.
34. Reichardt B. Antiatherosclerotic effect of lacidipine. *Pharmacotherap* 1995; 6: 37–43.
35. Pitt B, Byington RP, Furberg CD et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102: 1503–10.
36. Lubsen J, Poole-Wilson PA, Pocock Sj et al. Design and current of ACTION A coronary disease Trial investigating Outcome with Nifedipine GITS. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl. I): I20–32.