

Гипотензивная и плеiotропная активность антагониста кальция амлодипина у больных артериальной гипертензией и ожирением

М.Г.Бубнова[✉], Д.М.Аронов, И.В.Кузнецова, В.А.Выгодин

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

Цель – изучение влияния амлодипина на уровни артериального давления (АД), выраженность гипертензивной реакции в условиях изометрической нагрузки, показатели липидного и углеводного обмена, тромбоцитарный гемостаз, качество жизни (КЖ) и психологический статус у больных артериальной гипертензией (АГ), страдающих ожирением абдоминального типа.

Материал и методы. В исследование были включены 30 пациентов с АГ 1 и 2-й степени в возрасте от 37 до 72 лет (средний возраст 56,6±7,9 года) с ожирением абдоминального типа. После 2-недельного периода «отмывания» пациентам назначался амлодипин в начальной дозе 5 мг с ее увеличением через 2 нед до 10 мг при отсутствии достижения целевого АД (менее 140/90 мм рт. ст.). Общая продолжительность лечения составила 6 нед. В исследовании проводились клиническое обследование и суточное мониторирование АД, выполнялась ручная изометрическая проба, определялись концентрация липидов и липопротеидов, глюкозы и инсулина, оценивалась агрегация тромбоцитов спонтанная и под воздействием аденозиндифосфорной кислоты и адреналина в разных концентрациях, применялись опросники качества жизни, госпитальная шкала тревоги и депрессии.

Результаты. На фоне 6 нед терапии амлодипином отмечалось снижение уровней АД, измеряемого в сидячем положении больного (на 21,7±8,2/12,3±4,6 мм рт. ст., $p<0,001$) и в положении стоя (на 19,8±6,9/11,5±5,5 мм рт. ст., $p<0,001$). Назначение амлодипина больным АГ с ожирением привело к позитивным изменениям в суточном профиле АД. Это сочеталось с уменьшением частоты сердечных сокращений в положении больного сидя (на 4,2±6,4 уд/мин, $p=0,002$) и стоя (на 2,6±5,9 уд/мин, $p=0,03$). После 6 нед приема амлодипина на пике изометрической нагрузки выявлялось снижение средних уровней АД (20,2±11,6/10,2±5,2 мм рт. ст., $p<0,001$), частоты сердечных сокращений (на 4,2±6,6 уд/мин, $p=0,002$) и величины «двойного произведения» (на 30,2%, $p<0,05$). В ответ на изометрическую нагрузку произошло уменьшение прироста уровня диастолического АД (на 6,9%, $p=0,012$) и величины «двойного произведения» (на 21,9%, $p<0,05$). На фоне терапии амлодипином наблюдалось снижение уровней общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности. Концентрация глюкозы и инсулина крови оставалась стабильной на терапии. Имелась позитивная направленность к снижению агрегации тромбоцитов под воздействием аденозиндифосфата. Показатели КЖ у больных АГ и ожирением достоверно улучшились через 6 нед приема амлодипина.

Заключение. У больных АГ и ожирением продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность амлодипина, в том числе в условиях изометрической нагрузки, индуцирующей гипертензивную реакцию.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, изометрическая нагрузка, артериальное давление, амлодипин.

✉mbubnova@gnicpm.ru

Для цитирования: Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Кузнецова И.В., Выгодин В.А. Гипотензивная и плеiotропная активность антагониста кальция амлодипина у больных артериальной гипертензией и ожирением. КардиоСоматика. 2016; 7 (2): 5–13.

Antihypertensive and pleiotropic activity of the calcium antagonist amlodipine in patients with arterial hypertension and obesity

M.G.Bubnova[✉], D.M.Aronov, I.V.Kuznetsova, V.A.Vygodin

State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101990, Russian Federation, Moscow, Petroverigsky per., d. 10, str. 3

The goal lies in the study of amlodipine effects on levels of blood pressure (BP), hypertensive reaction under isometric exercise, lipid and carbohydrate metabolism, platelet hemostasis, quality of life (QoL) and psychological status in patients with arterial hypertension (AH), obese abdominal type.

Material and methods. The study included 30 patients with hypertension of the 1st and 2nd degree in age from 37 to 72 years (mean age 56.6±7.9 years) with abdominal obesity type. After a 2-week period "cleanse" of patients, amlodipine was administered at an initial dose of 5 mg, with an increase up to 2 weeks in the absence of 10 mg of achieving target blood pressure (less than 140/90 mm Hg). The total duration of treatment took 6 weeks. In a study conducted, the clinical examination and ambulatory BP monitoring were also included, and a manual isometric test was taken, to determine the concentration of lipids and lipoproteins, glucose and insulin platelet aggregation (spontaneous and under the influence of adenosine acid) was evaluated, as well as adrenaline in different concentrations. The questionnaires on quality of life, Hospital Anxiety and Depression Scale were used as well.

Results. Against the background of 6 weeks of therapy with amlodipine, a decrease in blood pressure levels, as measured by the patient in a sitting position (21.7±8.2/12.3±4.6 mm Hg, $p<0.001$) and in the standing position (19.8±6.9/11.5±5.5 mm Hg, $p<0.001$). Appointment of amlodipine to patients with hypertension obesity has led to positive changes in the diurnal blood pressure profile. This was combined with a decrease in the heart rate of the patient in the sitting position (at 4.2±6.4 beats / min, $p=0.002$) and standing (at 2.6±5.9 beats/min, $p=0.03$). After 6 weeks of receiving amlodipine at the peak of isometric exercise were detected decrease in average blood pressure levels (20.2±11.6/10.2±5.2 mm Hg, $p<0.001$), heart rate (at 4.2±6.6 beats / min, $p=0.002$) and the value of the "double work" (30.2%, $p<0.05$). In response to isometric exercise there was a decrease in diastolic blood pressure level of growth (6.9%, $p=0.012$) and the value of the "double work" (21.9%, $p<0.05$). The therapy with amlodipine was observed

decrease in total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol. The concentration of blood glucose and insulin therapy remained stable. There was a positive trend to a decrease in platelet aggregation under the action of adenosine. QoL in patients with hypertension and obesity was significantly improved after 6 weeks of receiving amlodipine.

Conclusion. In patients with hypertension and obesity demonstrated high antihypertensive efficacy of amlodipine, including the conditions of isometric exercise, inducing hypertensive reaction.

Key words: arterial hypertension, obesity, isometric exercise, blood pressure, amlodipine.

✉mbubnova@gnicpm.ru

For citation: Bubnova M.G., Aronov D.M., Kuznetsova I.V., Vygodin V.A. Antihypertensive and pleiotropic activity of the calcium antagonist amlodipine in patients with arterial hypertension and obesity. *Cardiosomatics*. 2016; 7 (2): 5–13.

Артериальная гипертензия (АГ) в современном мире стала проблемой глобального масштаба. Опасность повышенных уровней артериального давления (АД) заключается в развитии неблагоприятных поражений органов-мишеней (сердца, сосудов, мозга, почек), высоком риске сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, мозговой инсульт, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек с возможным исходом в хроническую почечную недостаточность. С повышенным уровнем АД связано как минимум 7,6 млн смертей в мире ежегодно [1]. Скрининг АГ, проводимый в рамках исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний (ЭСССЕ-РФ)» в 9 регионах России (n=15 300), показал, что в целом по России распространенность АГ составляет 44% [2].

Предположительно к 2025 г. распространенность АГ составит 60% населения Земли, т.е. 4,56 млрд [3]. Во многом это следствие глобального старения населения планеты [4]. Но среди других причин называют избыточное потребление населением поваренной соли и надвигающуюся эпидемию ожирения.

У лиц, страдающих ожирением, АГ встречается в 2,9 раза чаще, чем у лиц с нормальной массой тела. У 80% мужчин и 61% женщин во Фремингемском исследовании именно нарастание массы тела являлось причиной развития АГ [5]. Значительно чаще АГ сочетается с абдоминальным типом ожирения. АГ и нарушенный жировой обмен потенцируют друг друга в отношении неблагоприятного влияния на функцию и структуру сердца и сосудов, а также на факторы, вовлеченные в атеротромбогенез. Присоединение ожирения к АГ приводит к более выраженному подъему АД, требует больших доз антигипертензивных препаратов (АГП) и ухудшает приверженность терапии.

При выборе АГП для эффективного лечения и контроля АГ у больных с ожирением следует учитывать длительность и выраженность гипотензивного действия лекарства, профиль безопасности, органопротективные свойства, позитивное влияние на метаболические факторы и маркеры атеротромбогенеза.

Для лечения АГ у тучных больных в качестве 1-й линии могут применяться все пять групп АГП: антагонисты кальция (АК), β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики [6]. В то же время обсуждается вопрос первого выбора АГП для лечения АГ, ассоциированной с нарушенным жировым обменом.

В настоящее время для лечения АГ широко применяются дигидропиридиновые АК. Явным преимуществом амлодипина – дигидропиридинового АК III поколения является высокая биодоступность и тканевая селективность, обеспечивающие сверхдлитель-

ное действие (24–36 ч), стабильное и равномерное снижение АД в течение суток при сохранении его нормального суточного ритма и частоты сердечных сокращений (ЧСС) [7, 8]. Оценка выраженности антигипертензивного эффекта и проявлений доказанных плеiotропных свойств амлодипина при нарушенном жировом обмене позволит уточнить возможности применения лекарственного средства у больных АГ с ожирением.

Повышение АД – одно из основных характерных проявлений гиперсимпатикотонии, которой отводится важная роль в генезе как АГ, так и ожирения [9]. Известно, что активация симпатико-адреналовой системы (САС) достигает максимальной степени в условиях физиологического стресса. Применяемое антигипертензивное лечение у больных АГ и ожирением должно быть направлено не только на эффективное снижение АД в условиях покоя, но и на подавление нейроадренергической активности, участвующей в поддержании повышенного уровня АД и определяющей АД-снижающий эффект [10, 11]. В связи с этим актуальным является исследование антигипертензивных эффектов фармакологических средств на фоне провокационных тестов, моделирующих условия развития гипертензивной реакции, например, посредством изометрической нагрузки.

Целью исследования было изучение влияния амлодипина (Норваск, Pfizer) на уровни АД, выраженность гипертензивной реакции в условиях нагрузочного теста, показатели липидного и углеводного обмена, тромбоцитарный гемостаз, качество жизни (КЖ) и психологический статус у больных АГ, страдающих ожирением абдоминального типа.

Материал и методы

В исследование были включены 30 пациентов с АГ (уровень АД $\geq 140/90$ и $< 180/110$ мм рт. ст.) в возрасте от 37 до 72 лет (средний возраст $55,6 \pm 7,4$ года). У всех пациентов выявлялось ожирение абдоминального типа с окружностью талии более 94 см для мужчин и более 80 см для женщин. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты, включенные в исследование, в течение 2 нед не принимали АГП, но в период повышения АД им разрешался прием короткодействующих препаратов (период «отмывания»). Далее пациентам назначался амлодипин (Норваск, Pfizer) в начальной дозе 5 мг 1 раз в сутки (визит 1). Через 2 нед производился контроль АД (визит 2). В связи с неэффективностью начальной дозы препарата – сохранением систолического АД (САД) 140 мм рт. ст. и более и/или диастолического АД (ДАД) 90 мм рт. ст. и более (в положении сидя при трехкратном измерении с интервалом в 2 мин) у 12 пациентов – доза амлодипина была увеличена до 10 мг/сут. В последующие 4 нед лечения

Таблица 1. Влияние терапии амлодипином на ЧСС и уровни «офисного» АД, измеряемые у больных АГ и ожирением в положении сидя и стоя

Показатели, $M \pm SD$	Положение больного	Визит 1 (0 нед)	Визит 2 (2 нед)	Визит 3 (6 нед)	Достоверность (p), визит 1 – визит 3
ЧСС, уд/мин	сидя	74,6 $\pm$ 8,9	72,4 $\pm$ 6,2	70,4 $\pm$ 6,4	0,002
	стоя	79,5 $\pm$ 9,5	78,8 $\pm$ 7,5	76,9 $\pm$ 8,5	0,03
САД, мм рт. ст.	сидя	153,3 $\pm$ 9,3	138,4 $\pm$ 0,53*	131,6 $\pm$ 8,7	<0,001
	стоя	155,3 $\pm$ 8,9	141,3 $\pm$ 9,3*	135,4 $\pm$ 8,8	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	сидя	94,6 $\pm$ 5,7	86,2 $\pm$ 6,9*	82,3 $\pm$ 6,9	<0,001
	стоя	96,1 $\pm$ 6,1	87,4 $\pm$ 5,9*	84,6 $\pm$ 6,2	<0,001

* $p < 0,001$ – сравнение показателей между визитом 1 и визитом 2.

доза препарата не изменялась. Общая продолжительность лечения составила 6 нед, и средняя доза амлодипина в исследовании была 7,1 $\pm$ 2,1 мг. После завершения курса терапии пациентам проводилось повторное обследование (визит 3).

Методы обследования пациентов включали определение роста (м), массы тела (кг), окружности талии (см), индекса массы тела (кг/м²) и ЧСС (уд/мин). Измерение АД проводилось после 10 мин отдыха по методу Н.С.Короткова с помощью ртутного сфигмоманометра в сидячем положении больного трижды с интервалом 2 мин и однократно через 2 мин в положении стоя. Во время первого визита больного в клинику измерение АД проводилось на обеих руках с последующим выбором руки (с более высоким значением АД) для дальнейшего контроля АД. Дополнительные измерения АД по описанной схеме выполнялись также в положении пациента стоя. Суточное (24-часовое) мониторирование АД (СМАД) проводилось с помощью аппарата CardioTens (Meditech, Венгрия). АД и ЧСС измерялись в «дневной» период (7:00–23:00) с интервалами в 15 мин и в «ночной» период (23:00–7:00) с интервалами в 30 мин.

Все пациенты выполняли ручную изометрическую пробу с помощью динамометра, определяющего максимальную силу в «доминантной» руке пациента. Далее пациент в течение 3 мин сжимал динамометр с силой, составляющей 30% от максимальной. АД и ЧСС регистрировались непосредственно перед пробой и в конце 3-й минуты непрерывного сжимания динамометра (значение на пике нагрузки); прирост этих параметров представлял разницу между значениями на пике нагрузки и перед нагрузкой. Рассчитывали параметр «двойного произведения» – ДП (у.е.) по формуле САД $\times$ ЧСС/100.

КЖ оценивали по анкете Д.М.Аронова и В.П.Зайцева (2002 г.). Оценка психологического статуса больных проводилась по Госпитальной шкале депрессии и тревоги (HADS).

Для определения биохимических параметров из локтевой вены в утренние часы после 12-часового голодания и воздержания от курения брали кровь исходно (визит 1) и через 6 нед терапии амлодипином (визит 3). Сыворотку крови получали центрифугированием в течение 20 мин при 2500 об/мин и температуре 4°C. Концентрация липидов (ммоль/л) в крови – общего холестерина (ХС) и триглицеридов определялась на автоанализаторе Airone-200 фирмы Crony S.r.l. (Италия) диагностическими наборами фирмы DiaSys Diagnostic Systems (Германия), концентрация ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) – тем же методом после осаждения из сыворотки апоВ-содержащих липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) фосфовольфрамом натрия с 0,5 М хлорида магния. Уровень ХС ЛПНП числился по формуле W.Friedwald и соавт., 1972.

Содержание глюкозы в сыворотке крови (мг/дл) определялось глюкозооксидазным методом на автоанализаторе Airone-200 (Италия) посредством диагностических наборов Диаком Глюкоза ГО 200 ЗАО «Диаком ВНИИМДИ», а концентрация иммунореактивного инсулина (мкЕ/мл) – радиоиммунологическим методом посредством стандартных наборов РИО-ИНС-ПГ 12-5 I производства ХОП ИБОХ (Беларусь) на γ -счетчике Minigamma 1275 фирмы LKB.

Для получения цитратной плазмы венозную кровь быстро смешивали с цитратом натрия (0,11 М) в соотношении 9:1 и центрифугировали в течение 15 мин при 1000 об/мин для получения плазмы, богатой тромбоцитами, и затем в течение 15 мин при 3000 об/мин для получения плазмы, бедной тромбоцитами, которая использовалась для разведения плазмы, богатой тромбоцитами, и калибровки прибора. Агрегацию тромбоцитов регистрировали графически на автоматическом двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов (модель 220А НПФ БИОЛА). Для исследования спонтанной агрегации тромбоцитов анализировалась агрегационная кривая, записанная в течение 5 мин без индукторов. В качестве индуктора агрегации тромбоцитов использовали раствор аденозиндифосфорной кислоты (АДФ) в концентрациях 0,5 мкМ и 2,0 мкМ, а также адреналин в концентрациях 0,5, 2,5 и 5,0 мкМ. Оценивалась максимальная агрегация тромбоцитов (в %).

Переносимость терапии оценивалась по выраженности симптомов (боли в грудной клетке, сердцебиение, перебои в работе сердца, тошнота, рвота, запоры, панкреатит, головокружение, парестезии, сонливость, бессонница, заложенность носа, насморк, сухой кашель, бронхоспазм, фарингит, зуд, крапивница, покраснение кожных покровов, неприятный привкус во рту, ощущение жжения во рту, глоссит, нарушение зрения, боли в суставах) по баллам: не беспокоит совсем (0 баллов); беспокоит, но не сильно (1 балл); беспокоит сильно (2 балла).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы SAS (версия 6.12). Применялись как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, ранговых статистик и т.д.), так и известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера). Непрерывные величины представлены в виде среднего показателя и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Различия, при которых $p < 0,05$, рассматривали как статистически значимые.

Результаты

Влияние на основные факторы

В исследование вошли 11 (36,7%) мужчин и 19 (63,3%) женщин, из которых 20 (66,7%) человек стра-

Таблица 2. Влияние терапии амлодипином на динамику ЧСС и уровни «офисного» АД при изометрической нагрузке у больных АГ и ожирением

Показатели, М±SD	Точка измерения по отношению к нагрузке	Визит 1 (0 нед)	Визит 3 (6 нед)	p
ЧСС, уд/мин	перед нагрузкой	75,3±8,2	71,9±7,6	0,009
	на пике нагрузки	90,7±8,5	86,5±8,4	0,002
САД, мм рт. ст.	перед нагрузкой	151,0±8,4	131,7±8,2	<0,001
	на пике нагрузки	169,7±11,9	149,5±8,7	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	перед нагрузкой	94,6±5,2	81,7±6,4	<0,001
	на пике нагрузки	101,6±6,4	91,3±6,5	<0,001
ДП, у.е.	перед нагрузкой	113,7±10,3	94,7±6,7	Недостаточно
	на пике нагрузки	153,9±15,1	107,5±8,5	<0,05

Таблица 3. Динамика показателей СМАД на фоне терапии амлодипином у больных АГ и ожирением

Показатель, М±SD			Визит 1 (0 нед)	Визит 3 (6 нед)	Δ, %	p
АД максимальное, мм рт. ст.	сутки	САД	171,5±18,3	160,9±18,3	-10,6±14,6	<0,001
		ДАД	110,5±11,1	103,3±11,0	-7,2±10,1	<0,001
	день	САД	169,4±17,8	158,3±15,1	-11,1±13,4	<0,001
		ДАД	104,4±11,4	102,1±10,4	-7,3±10,5	<0,001
	ночь	САД	161,2±18,5	154,2±18,1	-7,0±14,3	<0,05
		ДАД	104,0±13,5	97,8±11,4	-6,2±9,9	<0,01
АД среднее, мм рт. ст.	сутки	САД	136,6±14,9	129,8±10,8	-6,8±10,5	<0,01
		ДАД	84,3±11,7	79,5±8,4	-4,8±7,3	<0,01
	день	САД	139,2±14,5	133,2±11,1	-7,1±10,3	<0,001
		ДАД	87,6±11,3	82,5±8,9	-5,1±7,3	<0,01
	ночь	САД	132,2±16,2	126,8±11,5	-6,4±12,0	<0,01
		ДАД	80,1±12,7	75,6±8,7	-4,6±7,6	<0,01

дали АГ 1-й степени и 10 (33,3%) – АГ 2-й степени. Длительность АГ составила в среднем 9,6±6,8 года. Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям имелась у 7 (23,3%) пациентов, и 9 (30%) пациентов курили.

Индекс массы тела у пациентов, включенных в исследование, варьировал от 30,7 до 39,2 кг/м² (средняя величина 31,5±2,9 кг/м²). К концу исследования этот параметр не изменился (средняя величина через 6 нед – 31,5±3,1 кг/м²). Показатель абдоминального ожирения – величина окружности талии оставалась стабильной в течение 6 нед терапии и составляла в среднем по группе на 1-м визите 98,4±6,7 см и на 3-м визите 99,1±6,5 см ($p>0,05$).

ЧСС и уровни «офисного» АД в исследовании измерялись в положении больного сидя и стоя (табл. 1). Если ЧСС, оцениваемая в сидячем положении больного, через 2 нед терапии амлодипином не изменялась, то к 6-й неделе приема препарата она достоверно уменьшалась на 4,2±6,4 уд/мин (-5,6%, $p=0,002$ к исходному значению). ЧСС, определяемая в положении больного стоя, также к 6-й неделе терапии амлодипином достоверно снижалась на 2,6±5,9 уд/мин (-3,3%, $p=0,03$ к исходному значению).

Уже через 2 нед терапии амлодипином наблюдалось снижение уровней АД (от исходного значения): в сидячем положении больного – САД на 14,9±5,2 мм рт. ст. (-9,7%, $p<0,001$) и ДАД на 8,4±5,9 мм рт. ст. (-8,9%, $p<0,001$), а в положении больного стоя – САД на 13,9±5,4 мм рт. ст. (-9,0%, $p<0,001$) и ДАД на 8,7±5,6 мм рт. ст. (-9,1%, $p<0,001$); см. табл. 1. К 6-й неделе терапии снижение уровней АД (к исходному значению) было более выраженным: в сидячем положении больного САД уменьшилось на 21,7±8,2 мм рт. ст. (-14,2%, $p<0,001$) и ДАД – на 12,3±4,6 мм рт. ст. (-13,0%, $p<0,001$), а в положении больного стоя – САД на 19,8±6,9 мм рт.

ст. (-12,7%, $p<0,001$) и ДАД на 11,5±5,5 мм рт. ст. (-11,5%, $p<0,001$); см. табл. 1.

У больных АГ и ожирением изучалась способность амлодипина контролировать ЧСС и уровни АД в условиях ручной изометрической нагрузки. Через 6 нед терапии амлодипином ЧСС, измеряемая перед и на пике изометрической нагрузки, достоверно уменьшилась на 3,3±6,5 уд/мин (-4,4%, $p=0,009$) и на 4,2±6,6 уд/мин (-4,6%, $p=0,002$) соответственно (табл. 2). В то же время ни до начала терапии, ни после него не выявлялось какой-либо разницы в приросте ЧСС в ответ на изометрическую нагрузку: прирост ЧСС на 1-м визите составил 15,4±5,9 уд/мин (20,5%) и на 3-м визите – 14,6±5,4 уд/мин (16,9%, $p>0,05$ – разница между визитами).

После 6-месячного курса амлодипина (препарат Норваск) произошло достоверное снижение (к значению на 1-м визите) как среднего преднагрузочного уровня САД на 19,3±7,4 мм рт. ст. (-12,8%, $p<0,001$), так и пикового нагрузочного уровня САД на 20,2±11,6 мм рт. ст. (-11,9%, $p<0,001$); см. табл. 2. Такая же позитивная направленность выявлялась и в отношении динамики средних уровней ДАД (относительно значения на 1-м визите): снижение преднагрузочного ДАД составило 12,9±3,9 мм рт. ст. (-13,6%, $p<0,001$) и пикового нагрузочного ДАД – на 10,2±5,2 мм рт. ст. (-10,0%, $p<0,001$).

Анализ прироста уровня САД в ответ на изометрическую нагрузку до и после 6 мес терапии амлодипином показал отсутствие разницы: 18,6±6,4 мм рт. ст. (11,1%) на 1-м визите и 17,8±5,4 мм рт. ст. (11,9%) на 3-м визите. В то же время было обнаружено достоверное снижение прироста уровня ДАД в ответ на изометрическую нагрузку. Если на 1-м визите прирост ДАД составил 9,7±4,1 мм рт. ст. (10,6%), то на 3-м визите – 7,0±2,9 мм рт. ст. (6,9%, $p=0,012$ между визитами).

Таблица 4. Динамика показателей липидного спектра крови после терапии амлодипином у больных АГ и ожирением

Параметры М±SD	Визит 1 (0 нед)	Визит 3 (6 нед)	p
Общий ХС, ммоль/л	6,3±0,7	5,7±0,9	0,03
Триглицериды, ммоль/л	1,5±0,8	1,6±0,7	Недостаточно
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,4±0,9	3,8±0,9	0,03
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,2	1,3±0,2	Недостаточно

Таблица 5. Динамика показателей тревоги и депрессии по шкале HADS на фоне терапии амлодипином у больных АГ и ожирением

Показатель, М±SD	Оценка тревоги, баллы	Оценка депрессии, баллы
Визит 1 (0 нед)	6,9±5,1	5,4±4,5
Визит 3 (6 нед)	6,8±4,7	4,9±4,1
p	Недостаточно	Недостаточно

Позитивное снижение средних нагрузочных величин САД и ЧСС после 6 нед приема амлодипина привело к уменьшению средней пиковой величины ДП на 30,2% ($p<0,05$); см. табл. 2. При этом наблюдалось благоприятное снижение и прироста величины ДП в ответ на изометрическую нагрузку: до лечения прирост ДП был 35,4%, а после терапии достоверно меньше – 13,5% ($p<0,05$).

Динамика показателей СМАД

Назначение амлодипина больным АГ с ожирением привело к позитивным изменениям в суточном профиле АД (табл. 3). Достоверное снижение уровней САД и ДАД (максимальных и средних) выявлялись как в период бодрствования больного (днем), так и ночью.

Динамика биохимических показателей в исследовании

В исследовании изучалось влияние 6-недельной терапии амлодипином на показатели липидного спектра крови. У больных АГ и ожирением на фоне терапии амлодипином отмечалось небольшое, но достоверное снижение уровня общего ХС сыворотки крови (на 9,5%, $p=0,03$) за счет уменьшения концентрации ХС ЛПНП (на 13,6%, $p=0,03$); табл. 4. Эффект влияния амлодипина на уровни триглицеридов и ХС ЛПВП был нейтральным. В то же время показатель атерогенности сыворотки крови – величина отношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП – достоверно уменьшился (на 14,7%, $p=0,04$) через 6 нед приема амлодипина.

Концентрация глюкозы и инсулина в сыворотке крови на терапии амлодипином у больных АГ и ожирением оставалась стабильной.

В исследовании изучалось влияние амлодипина на агрегацию тромбоцитов спонтанную и индуцированную как АДФ, так и адреналином в разных концентрациях. Спонтанная агрегация тромбоцитов на 1-м визите была 1,2±0,2% и оставалась таковой на 3-м визите (1,2±0,2%, $p>0,05$ между визитами). Отмечалась позитивная направленность в снижении агрегационной активности тромбоцитов под воздействием индуктора АДФ в концентрациях 0,5 мкМ (на 1-м визите 3,0±0,7% и на 3-м визите 1,9±0,6%, $p=0,05$) и 2,0 мкМ (32,5±22,1% и 23,9±13,8%, $p=0,06$, соответственно). Следует отметить отсутствие отрицательного влияния курса терапии амлодипином на динамику агрегационной кривой тромбоцитов, стимулируемых раствором адреналина в разных концентрациях: 0,5 мкМ на 1-м визите 1,4±0,4% и на 3-м визите 1,6±0,9% ($p>0,05$), 2,5 мкМ 18,9±23,5% и 17,4±18,4% ($p>0,05$) соответственно и 5 мкМ 35,6±27,4% и 26,5±21,9% ($p>0,05$) соответственно.

Динамика показателей КЖ у больных в исследовании оценивалась методом анкетного опроса. Каждый полученный ответ соответствовал определенному количеству баллов, которые суммировались и сравнивались между 1 и 3-м визитами. До лечения больные хуже оценивали свое КЖ (в -4,8±3,4 балла), но через 6 нед приема амлодипина ситуация благоприятно изменилась. Наблюдалось увеличение количества баллов на 21,9% (до -3,4±2,6, $p<0,05$ к показателю на 1-м визите), указывающее на улучшение показателей КЖ у больных АГ, страдающих ожирением.

Для оценки тревожно-депрессивной симптоматики в динамике на фоне приема амлодипина у больных АГ с ожирением использовалась шкала HADS. Как видно из табл. 5, средний балл по уровню тревоги и депрессии у больных как исходно, так и через 6 нед терапии не выходил за границы нормы.

Переносимость терапии

Выраженность нежелательных симптомов на терапии амлодипином оценивалась в баллах: 0 баллов – отсутствие симптомов (не беспокоит), 1 балл – умеренная выраженность симптомов (беспокоит, но не сильно) и 2 балла – сильная выраженность симптомов (беспокоит сильно). Терапия амлодипином (препарат Норваск) в течение 6 нед переносилась больными хорошо. В целом выраженность симптомов к концу терапии варьировала в пределах от 0 до 1 балла (средний балл 0,38±0,5). В исследовании не было зафиксировано каких-либо серьезных побочных явлений. Все пациенты принимали амлодипин в назначенной им дозе (5–10 мг) регулярно, и изменений терапии не требовалось.

Обсуждение

В основе связи АГ с нарушенным жировым обменом лежат различные патогенетические механизмы (увеличение объема циркулирующей крови, задержка натрия, повышение концентрации внутриклеточного кальция Ca^{2+} , активация САС и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, инсулинорезистентность, гиперпродукция лептина), которые необходимо учитывать при подборе АГП. Известно, что сердце тучного пациента, испытывая чрезмерные нагрузки, пытается компенсировать повышенные метаболические запросы организма за счет увеличения ударного объема и сердечного выброса. При этом развивается тахикардия и соответственно укорачивается диастола, т.е. уменьшается время на расслабление и отдых миокарда. При сочетании АГ с ожирением эти патологические процессы усугубляются.

Основной механизм действия амлодипина связан с уменьшением поступления Ca^{2+} через кальциевые

L-каналы в клетку. Модулируя эти каналы, амлодипин изменяет клеточный кальциевый ток. L-каналы имеют прямое отношение к лечению АГ [12]. От концентрации Ca^{2+} в цитоплазме зависит сокращение гладкомышечных клеток сосудов, поэтому при подавлении трансмембранного входа ионов Ca^{2+} и его количества в цитоплазме клетки готовность гладкомышечных клеток к сокращению уменьшаются.

Хорошая эффективность АК при лечении АГ показана в многочисленных плацебо-контролируемых и сравнительных исследованиях. Известно, что антигипертензивный эффект АК дозозависимый. В нашем исследовании применение амлодипина (Норваск, Pfizer) в дозе 5–10 мг/сут в течение 6 нед у больных АГ 1 и 2-й степени с ожирением привело к значимому снижению уровней САД (на $21,7 \pm 8,2$ мм рт. ст.) и ДАД (на $12,3 \pm 4,6$ мм рт. ст.), измеряемых в сидячем положении пациента. При этом отмечен хороший стабильный гипотензивный эффект 5 мг амлодипина, выявляемый уже ко 2-й неделе приема препарата (40% больным потребовался прием 10 мг амлодипина).

Под влиянием амлодипина позитивные изменения произошли и в суточном профиле АД, что выражалось в достоверном снижении максимальных и средних уровней САД и ДАД в течение суток, днем и ночью.

По данным сравнительных исследований АК снижают уровни АД, по крайней мере, столь же эффективно, как β -адреноблокаторы, диуретики и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [13]. P.Trenkwalder и соавт. (2005 г.) исследовали гипотензивную эффективность амлодипина в сравнении с блокатором рецепторов ангиотензина II кандесартаном у больных АГ ($n=294$) [14]. Контрольное исследование АД производилось в поликлинике в сидячем положении больного через 12 нед. Оказалось, что амлодипин и кандесартан снизили уровни АД в одинаковой степени: САД на $24,4$ мм рт. ст. и $22,3$ мм рт. ст. ($p>0,05$) соответственно, а ДАД – на $14,9$ мм рт. ст. и $14,8$ мм рт. ст. ($p>0,05$). Однако самоконтроль уровней АД больным показал большее его снижение под влиянием амлодипина, чем при кандесартане (САД на $-7,2$ мм рт. ст. и ДАД на $-4,8$ мм рт. ст., $p<0,05$).

При лечении дигидропиридиновыми АК постоянно обсуждается вопрос рефлекторного повышения симпатического тонуса. В представленной работе была проанализирована динамика уровней АД и ЧСС, измеряемых у больного в положении стоя. Известно, что при переходе пациента в вертикальное положение происходит торможение парасимпатических влияний на сердце и наблюдается повышение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, что может приводить к некоторому учащению ЧСС и кратковременному росту САД (хотя у здоровых лиц возможно и снижение АД) [15].

У больных АГ и ожирением, включенных в исследование, переход из сидячего положения в положение стоя сопровождался также некоторым достоверным ростом уровня АД и ЧСС как до начала терапии, так и после 6-недельного приема амлодипина. Но при этом средние уровни САД и ДАД после лечения оставались в пределах рекомендуемых целевых значений (ниже $140/90$ мм рт. ст.). В положении больного стоя снижение уровней АД на терапии амлодипином составило $19,8 \pm 6,9/11,5 \pm 5,5$ мм рт. ст.

Амлодипин взаимодействует с кальциевыми ионными каналами путем ассоциации/диссоциации в месте связывания с рецептором, что обеспечивает постепенное начало его действия, благодаря чему

снижается вероятность развития рефлекторных изменений сердечного ритма. В отличие от многих других АК амлодипин не увеличивает концентрацию катехоламинов в плазме крови и не стимулирует активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что имеет большое значение в предупреждении рефрактерной тахикардии [16, 17]. Это особенно актуально для больных АГ, страдающих ожирением.

В представленном исследовании прием амлодипина в дозах 5–10 мг/сут не только обеспечил устойчивую нормализацию АД, но и приводил к достоверному уменьшению ЧСС к 6-й неделе терапии (но не ко 2-й неделе), измеряемой в положениях пациента сидя ($-4,2 \pm 6,4$ уд/мин) и стоя ($-2,6 \pm 5,9$ уд/мин). Очевидно, что положительное (снижение) влияние амлодипина на ЧСС – суррогатный маркер симпатической активности сердца, проявляется при более длительном применении препарата (в нашем исследовании это 6 нед) [18].

В настоящем исследовании у больных АГ и ожирением изучалась способность амлодипина контролировать гипертензивную реакцию организма, развивающуюся в ответ на изометрическую нагрузку. Изометрическое напряжение мышц есть статическая работа без укорочения мышечного волокна (сжатие, удержание тяжести, попытка сдвинуть с места тяжелый предмет, поддержание тела в разных позах, особенно в напряженных). Установлено, что изометрические (статические) нагрузки в отличие от динамических являются энергетически неэкономичными. Но несмотря на то, что при изометрической нагрузке мышечная работа не выполняется, происходят значительные траты энергии и оказывается отрицательное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Изометрические нагрузки провоцируют неадекватное повышение АД и наибольшее возрастание постнагрузки на сердце в условиях практически не меняющегося общего периферического сосудистого сопротивления [19, 20]. При изометрическом напряжении повышается концентрация катехоламинов в крови [21].

Из-за резкого возрастания внутримышечного давления при изометрическом сокращении частично или полностью может блокироваться кровоснабжение напряженных мышц, что создает условия для раннего развития молочнокислого ацидоза [22, 23]. Это означает, что энергообеспечение изометрической нагрузки (30% от максимальной), выполняемой больными АГ и ожирением, происходит преимущественно по анаэробному пути с образованием кислородного долга. Поэтому в период выполнения изометрической нагрузки в значительной степени увеличивается потребность миокарда в кислороде, что выражается в том числе в учащении ЧСС и росте величины ДП. У больных АГ и ожирением такая реакция в ответ на изометрическую нагрузку наблюдалась как до начала лечения, так и после. При этом в ответ на изометрическую нагрузку до начала и после терапии не имелось различий в приросте ЧСС ($15,4$ уд/мин и $14,6$ уд/мин соответственно) и уровня САД ($18,6$ и $17,8$ мм рт. ст.). Однако следует подчеркнуть, что терапия амлодипином привела к сдерживанию роста средних величин ЧСС и САД на пике изометрической нагрузки: эти показатели были достоверно ниже, чем до начала терапии, соответственно на $4,6\%$ ($p=0,002$) и $11,9\%$ ($p<0,001$).

Важный момент: прием амлодипина не только обеспечил достоверное снижение среднего уровня ДАД на пике изометрической нагрузки (на $10,2$ мм рт. ст.), но

и приостановил его прирост в ответ на статическую нагрузку (на -6,9%). Известно, что изометрические нагрузки сопровождаются в большей степени неадекватным повышением именно ДАД [19, 20].

Показатель ДП, объединяя САД и ЧСС, наиболее четко отражает величину гемодинамической нагрузки на сердечно-сосудистую систему у больных АГ. Динамика величины ДП является косвенным отражателем потребления кислорода миокардом, а также, по мнению отдельных авторов, связана с нейрогуморальным статусом, эндотелиальной дисфункцией, тромбообразованием у больных АГ и ишемической болезнью сердца и отражает эффективность сердечно-сосудистой терапии [24]. После 6 нед лечения амлодипином у больных АГ и ожирением отмечалось достоверное снижение средней величины ДП на пике изометрической нагрузки (на 30,2%, $p < 0,05$), сочетающееся с меньшим (на 21,9%, $p < 0,05$) приростом этого параметра в ответ на изометрическое сокращение мышц (с интенсивностью 30% от максимального). Это может указывать на возможность препарата Норваск снижать потребность миокарда в кислороде в ответ на физическую нагрузку, а не только увеличивать коронарный кровоток.

В условиях активации САС, характерной для АГ и ожирения абдоминального типа, увеличивается реактивность клеток, в частности тромбоцитов, на адренергические воздействия. Имеется прямая взаимосвязь активации метаболизма катехоламинов с увеличением агрегационной способности тромбоцитов. Идентичность α^2 -адренорецепторов тромбоцитов и сосудистой стенки позволяет рассматривать тромбоциты в качестве модели для оценки состояния реактивности клеток, опосредованной через перенесенные рецепторы в условиях антигипертензивной терапии у больных АГ и ожирением.

В настоящем исследовании не было зафиксировано отрицательного влияния лечения амлодипином на динамику агрегации тромбоцитов, индуцированной адреналином – стимулятором α_2 -адренорецепторов тромбоцитов, что можно расценивать как положительный факт. В то же время у больных АГ и ожирением отмечалась позитивная направленность в снижении агрегационной активности тромбоцитов под воздействием индуктора АДФ.

Известно, что Ca^{2+} играет определенную роль в функциональной активности тромбоцитов, включая процессы их адгезии и агрегации [25]. В литературе имеются указания на способность амлодипина замедлять агрегацию тромбоцитов, а также обеспечивать вазопротекцию [26]. Установлено, что одним из механизмов такого позитивного влияния амлодипина может быть его способность угнетать синтез тромбосана A_2 , а также стимулировать активность эндотелиальной синтазы оксида азота и продукцию оксида азота [27].

В исследовании выявлялось достоверное снижение уровня общего ХС (на 9,5%, $p = 0,03$) и ХС ЛПНП (на 13,6%, $p = 0,03$) сыворотки крови. К настоящему времени имеется достаточное количество экспериментальных (в опытах *in vitro* и на животных) и клинических данных, подтверждающих способность АК тормозить процессы атерогенеза, в том числе на раннем этапе. Реализация этого возможна в том числе через антиоксидативный (торможение окисления частиц ЛПНП) и противоатерогенный (уменьшение захвата эфиров ХС макрофагами и снижение внутриклеточной аккумуляции липидов) механизмы [26].

Известно, что амлодипин нормализует инсулиновый ответ на нагрузку глюкозой у инсулинорезистентных пациентов с АГ. В нашем исследовании у больных АГ, ассоциированной с ожирением, концентрация глюкозы и инсулина в сыворотке крови, взятой натощак, на терапии амлодипином оставалась стабильной.

Благоприятные результаты 6-недельного лечения амлодипином больных АГ и ожирением были сопряжены с улучшением показателей КЖ и стабильностью параметров психологического статуса.

Метаанализ 2014 г. однозначно продемонстрировал преимущество применения амлодипина при длительном лечении АГ ($n = 87\,257$) в сравнении с лечебными режимами, не использующими этот препарат [28]. Снижение частоты развития основных конечных точек у больных АГ при применении амлодипина в сравнении с другими препаратами составляло: инфаркта миокарда -9% ($p = 0,03$), инсульта -16% (0,00001), всех серьезных сердечно-сосудистых осложнений -10% ($p = 0,02$) и общей летальности -5% ($p = 0,01$) без отрицательного влияния на развитие случаев сердечной недостаточности.

Заключение

Таким образом, у больных АГ и ожирением была продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность амлодипина (Норваск, Pfizer). Показано, что амлодипин обладал способностью контролировать гипертензивную реакцию, развивающуюся в ответ на изометрическую нагрузку (т.е. в условиях стресс-тестирования), что может приводить к снижению гемодинамической нагрузки на органы-мишени и в конечном итоге к улучшению прогноза при АГ. Следует отметить, что амлодипин может активно применяться для коррекции и контроля уровня АД при гиперсимпатикотонии, являющейся отличительной характеристикой АГ, ассоциированной с ожирением абдоминального типа.

Литература/References

1. Levy D, Larson MG, Vasan RS et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557–62.
2. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2014; 14 (4): 4–14. / Boitsov SA, Balanova YuA, Shal'nova SA. i dr. ot imeni uchastnikov issledovaniia ESSE-RF. Arterial'naiia gipertoniiia sredi lits 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol'. Po materialam issledovaniia ESSE. *Kardiovask. terapiia i profilaktika*. 2014; 14 (4): 4–14. [in Russian]
3. Lawes CM, Hoorn SV, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371 (Issue 9623): 1513–8.
4. Falaschetti E, Chaudhury M, Mindell J et al. Continued Improvement in Hypertension Management in England: Results From the Health Survey for England 2006. *Hypertension* 2009; 53: 480–6.
5. Vasan RS, Larson MG, Leip EP et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1682–6.
6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 31 (7): 1281–357.

7. Toyo-Oka T, Nayler WG. Third generation calcium entry blocker. *Blood Pressure* 1996; 5: 206–8.
8. Epstein M. Role of a third generation calcium antagonists in the management of hypertension. *Drugs* 1999; 57 (Suppl. 1): 1–10.
9. Julius S. Sympathetic hyperactivity and coronary risk in hypertension. *Hypertension* 1993; 21: 886–93.
10. Brook RD, Julius S. Automatic imbalance, hypertension and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2000; 13: 112s–22s.
11. Esler M. The sympathetic system and hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13: 99s–105s.
12. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. / Metelitsa V.I. *Spravochnik po klinicheskoi farmakologii serdechno-sosudistykh lekarstvennykh sredstv*. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2005. [in Russian]
13. 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: 1949–54.
14. Trenkwalder P, Regourd E, Kluth-Pepper B, Sauerbrey-Wullkoff N. Amlodipine besylate versus candesartan cilexetil in hypertensive patients-office and self-measured blood pressure: a randomized, double-blind, comparative, multicenter trial. *Clin Drug Invest* 2005; 25 (9): 567–77.
15. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М.: МЕДпресс-информ, 2002; с. 295. / Aronov D.M., Lupanov V.P. *Funktsional'nye proby v kardiologii*. M.: MEDpress-inform, 2002; s. 295. [in Russian]
16. Minami J, Ishimitsu T, Kawano Y, Matsuoka H. Effects of amlodipine and nifedipine retard on autonomic nerve activity in hypertensive patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25 (7–8): 572–6.
17. Siche JP, Baguet JP, Fagret D et al. Effects of amlodipine on baroreflex and sympathetic nervous system activity in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14 (5 Pt 1): 424–8.
18. Milovanovic B, Trifunovic D, Milicevic N et al. The significance of amlodipine on Autonomic Nervous System Adjustment (ANSA Method): A new approach in the treatment of hypertension. *Srp Arb Celok Lek* 2009; 137 (7–8): 371–8.
19. Wilke NA. Weight carrying handgrip exercise testing in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1989; 64: 736–40.
20. Perez-Conzales JF, Schiller NB. Direct and noninvasive evaluation of the cardiovascular responses to isometric exercise. *Circ Res* 1981; 48 (Suppl. II): II138–II148.
21. Kozlowski S, Brzezinska Z, Nasar K et al. Plasma catecholamines during sustained isometric exercise. *Clin Sci* 1973; 45: 723–31.
22. Belardinelli R, Barstow J. Skeletal muscle oxygenation during constant work rate exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27: 512–9.
23. Petrofski J. The influence of body fat on isometric exercise performance. *Ergonomics* 1981; 24: 215–22.
24. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А. Анализ профилей «двойного произведения» в оценке эффективности и безопасности антигипертензивных лекарств. *Рос. кардиол. журн.* 2000; 4 (24): 52–5. / Ol'binskaia L.I., Khapaev B.A. *Analiz profilei «dvoynogo proizvedeniia» v otsenke effektivnosti i bezopasnosti antigipertenzivnykh lekarstv*. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2000; 4 (24): 52–5. [in Russian]
25. Hjendahl P, Wallen NH. Calcium antagonist treatment, sympathetic activity and platelet function. *Eur Heart J* 1997; 18 (Suppl. A): A36–A50.
26. Аронов Д.М. Значение амлодитина (норваска) в кардиологии. *КардиоСоматика.* 2014; 5 (2): 15–21. / Aronov D.M. *Znachenie amlodipina (norvaska) v kardiologii*. *Cardiosomatics*. 2014; 5 (2): 15–21. [in Russian]
27. Zhang X, Kichuk MR, Mital S et al. Amlodipine promotes kinin-mediated nitric oxide production in coronary microvessels of failing human hearts. *Am J Cardiol* 1999; 84: 27L–33L.
28. Lee SA, Choi HM, Park HJ et al. Amlodipine and cardiovascular outcomes in hypertensive patients: meta-analysis comparing amlodipine-based versus other antihypertensive therapy. *Korean J Intern Med* 2014; 29 (3): 315–24.

Сведения об авторах

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лаб. профилактики атеросклероза и тромбоза ФГБУ ГНИЦ ПМ. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru

Аронов Давид Меерович – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. кардиологической реабилитации ФГБУ ГНИЦ ПМ, засл. деят. науки РФ

Кузнецова Ирина Владимировна – зав. терапевтическим отд-нием ФГБУ ГНИЦ ПМ

Выгодин Владимир Анатольевич – вед. науч. сотр. ФГБУ ГНИЦ ПМ

— * —