

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(48\).2021.2](https://doi.org/10.34287/MMT.1(48).2021.2)

О. Є. Алипова, В. О. Мочоний, Л. П. Кузнєцова, Н. М. Проценко, О. Ю. Васильченко

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна

O. E. Alypova, V. O. Mochoniy, L. P. Kuznetsova, N. M. Protsenko, O. Y. Vasylychenko

State institution «Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine»
Zaporozhye, Ukraine

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ЗАЛЕЖНО ВІД РІВНЯ АКТИВНОСТІ СИМПАТОАДРЕНАЛОВОЇ СИСТЕМИ

Pathogenetic treatment of patients with hypertension, depending on the level of sympathoadrenal system activity

Реферат

Мета роботи. Порівняльна оцінка впливу комплексного лікування із застосуванням бісопрололу або амлодипіну на показники активності симпатичної нервової системи у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії.

Матеріали та методи. Проведено комплексне клініко-параклінічне дослідження 121 пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії. Оцінювали стан активності симпатoadrenalної системи за рівнями добової уроекскреції катехоламінів: адреналіну, норадреналіну, діоксифенілаланіну (ДОФА), дофаміну – на початку та через 6 місяців після проведеного лікування.

Результати. Застосування бісопрололу у комбінації з еналаприлом, аторвастатином та ацетилсаліциловою кислотою у хворих на ГХ II стадії протягом 6 місяців приводило до більш значущого порівняно з використанням амлодипіну вірогідного зменшення рівнів добової уроекскреції адреналіну та норадреналіну відповідно на 44,8 та 33,7% ($p < 0,05$). Розроблено індивідуалізований підхід до лікування хворих на ГХ залежно від ступеня активності симпатичної нервової системи, визначеного за рівнем екскреції норадреналіну.

Висновок. На підставі динаміки рівнів добової екскреції з сечею адреналіну та норадреналіну протягом 6 місяців можна стверджувати про більш виражений позитивний вплив β -адреноблокатора бісопрололу на активність нейрогуморальних пресорних систем у хворих на ГХ II стадії у порівнянні із використанням

Abstract

Purpose of the study. Recently, new opportunities to optimize clinical efficacy and tolerability of treatment of patients with essential hypertension appeared. Determination of the indicators of increased activity of the sympathetic nervous system (SNS) in practice could contribute to differentiated treatment of patients with hypertension.

Comparative estimation of influence of complex treatment with bisoprolol or amlodipine on the SNS activity parameters in patients with arterial hypertension (AH) of II stage.

Materials and methods. 121 patients (men and women) with documented II stage AH were examined clinically. Concentrations of adrenaline, noradrenaline, dopamine and DOPA in urine were evaluated by spectrophotometry, endothelium-dependent vasodilation was studied using complex rheographic ReoCom Professional (HAI-Medicom, Ukraine).

Patients were divided into 2 groups: if concentration of noradrenalin in urine exceeds healthy subjects levels more than on 20% – patients were added to basic treatment (enalapril, atorvastatin, aspirin) bisoprolol, if concentration of noradrenalin in urine exceeds healthy subjects levels less than on 20% – we added amlodipine. Statistic analysis was done on Apache OpenOffice (version 4.1) and PSPP (version 0.7.9).

Results. The study showed that after treatment there was significant decrease of adrenalin, noradrenalin in 1st group. Increase of DOPA levels

антагоністу кальцію амлодипіну.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, лікування, симпатична нервова система, β -адреноблокатор, антагоніст кальцію.

was higher in 1st group ($\Delta\% = +46,5 [30,0; 55,4]\%$ vs $\Delta\% = +8,8 [-2,1; 16,0]\%$, ($p < 0,05$)).

Trends in daily urinary excretion of adrenaline ($-44,8\%$) and norepinephrine ($-33,7\%$) showed the impact of effective Δ -blocker on the activity of pressor systems. DOPA excretion was increased significantly in both groups which can indirectly indicate hemodynamic load reduction in hypertensive patients. When choosing the individual antihypertensive treatment in patients with arterial hypertension, if excretion of noradrenalin is increased it is rationally to add adjuvant therapy with β -blockers.

Conclusion. The results of our research can be applied into the practice of general practitioner as recommendations for individual selection of antihypertensive treatment depending on the activity of sympathetic nervous system.

Keywords: arterial hypertension, treatment, sympathetic nervous system, β -blocker, calcium antagonists.

ВСТУП

Основні аспекти медикаментозної гіпотензивної терапії відображені в сучасних вітчизняних і Європейських рекомендаціях, у яких наголошують на необхідності індивідуального для кожного хворого підбору препаратів [1, 3]. До теперішнього часу створено велику кількість гіпотензивних ліків. Постійно обговорюється питання, яким із них слід надавати перевагу при тривалому лікуванні пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ). Хоча однозначної відповіді на це питання не існує, більшість дослідників сходиться на думці, що починати лікування слід з традиційних препаратів – інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, блокаторів рецепторів ангіотензину II, антагоністів кальцію, β -адреноблокаторів [1, 3]. Однією з важливих вимог, що висуваються до вибору антигіпертензивного препарату є патогенетична обґрунтованість механізму його дії, що вимагає проведення клініко-патогенетичного профілювання або систематизації хворих на ГХ.

У великих проспективних дослідженнях було показано, що тривале лікування β -адреноблокаторами призводить до вірогідного зниження ймовірності інсульту та інфаркту міокарда. Було також встановлено, що β -адреноблокатори викликають зниження артеріального тиску (АТ) зіставне з дією діуретиків, інгібіторів АПФ, антагоністів кальцію, блокаторів рецепторів ангіотензину II. Водночас, серцево-судинна смертність і сума фатальних і нефатальних коронарних подій при лікуванні β -адреноблокаторами є нижчою, ніж при лікуванні іншими групами препаратів [4, 5]. Одним з провідних патогенетичних механізмів прогресування ГХ є гіперактивація симпатoadренало-вої системи (САС) та розвиток нейрогуморального дисбалансу симпатичної спрямованості [6, 7].

Тому за наявності гіперсимпатикотонії, призначення препаратів з групи β -адреноблокаторів для лікування АГ є патогенетично виправданим. Цей факт підтверджується низкою досліджень [6, 7].

У численних рандомізованих клінічних дослідженнях доведено, що антагоніст кальцію амлодипін має виражені органопротективні ефекти і суттєво покращує кардіоваскулярний прогноз [8, 9]. Препарати амлодипіну викликають регрес гіпертрофії міокарда і зворотне ремоделювання артерій, покращують функцію серця, ендотелію судин та нирок [10, 11, 12].

Необхідно відзначити, що амлодипін відрізняється метаболічною нейтральністю, що є важливою вимогою до вибору антигіпертензивних препаратів [13, 14]. Це пояснюється тим, що амлодипін на відміну від дигідропіридино-вих антагоністів кальцію 1-го і 2-го покоління практично не впливає на симпатoadреналову активність і не погіршує показники вуглеводного, ліпідного, пуринового та електролітного обмінів [15, 16].

Тривале й адекватне лікування артеріальної гіпертензії (АГ) дозволяє не тільки знизити АТ, але й суттєво вплинути на ймовірність розвитку її ускладнень і в кінцевому рахунку, подовжити життя хворих на ГХ. Останнім часом з'явилися нові можливості оптимізації клінічної ефективності та переносимості терапії хворих на ГХ шляхом урахування стану вегетативної нервової системи, зокрема, її симпатичної ланки. Визначення показників підвищеної активності симпатичної нервової системи (СНС) у практичному сенсі дало б змогу сприяти диференційованому лікуванню хворих на АГ.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Порівняльна оцінка впливу комплексного лікування із застосуванням бісопрололу або амлодипіну на показники активності симпатичної нервової системи у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Результати дослідження базуються на комплексному обстеженні 121 хворих (58 чоловіків та 63 жінок), середній вік ($57,5 \pm 5,4$) року з документованою ГХ II стадії.

Критерії включення у дослідження: вік хворих від 40 до 65 років; верифікована гіпертонічна хвороба II стадії.

Критерії виключення: верифікована ІХС; СН 2Б – 3 ст.; цукровий діабет; гормонально активне захворювання щитоподібної залози; захворювання нирок; симптоматичні артеріальні гіпертензії; захворювання ЦНС; онкологічні захворювання; клінічно значимі захворювання, що, на думку дослідника, можуть прямо або опосередковано вплинути на якість дослідження; відмова хворого від дослідження.

Пацієнтів розподілено на 2 групи залежно від величини добової уроекскреції норадреналіну: при перевищенні її рівня відносно здорових суб'єктів більш ніж на 20% (60 хворих) – пацієнтам додавали до базової схеми лікування (еналаприл, аторвастатин, аспірин) β -адреноблокатор бісопролол; якщо концентрація норадреналіну в сечі перевищувала рівень здорових суб'єктів менше ніж на 20% (61 хворий) – до базового лікування додавали амлодипін. Комплексне динамічне обстеження хворих проводили на початку та наприкінці спостереження через 6 місяців.

Загальноклінічне обстеження і стандартна медикаментозна терапія проведені усім пацієнтам з АГ за протоколом згідно Наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» та на підставі національних (Українська Асоціація кардіологів) і Європейських (ESC/ESH 2018) рекомендацій [1, 3].

Визначали вміст показників активності САС – катехоламінів в добовій сечі: адреналіну, норадреналіну, діоксифеніланіну (ДОФА) та дофаміну шляхом колонкової хроматографії за методом Матліної О.Ш. зі співавт.

Після клініко-інструментального обстеження і взяття зразків сечі та крові, у хворих досліджувався вміст катехоламінів у сечі. При діагностуванні приросту концентрації норадреналіну вище 20% від середньозваженої концентрації норадреналіну здорових осіб 24,3 мг/л хворі отримували в якості базисної терапії ГХ таку схему: β -адреноблокатор – бісопролол (Konkor®)

Merck & Co. початкова доза 2,5 мг, за відсутності брадикардії дозу підвищували до 5–10 мг (індивідуально, в залежності від чутливості до препарату, вранці); інгібітор АПФ – еналаприла малеат 10–20 мг. (Berlipril®) Berlin-Chemie AG (індивідуально, в залежності від чутливості до препарату, ввечері), статин – аторвастатин 10 мг (Torvacard®) Zentiva (ввечері); ацетилсаліцилова кислота 100 мг (Godasal®) Др.Р.Пфлегер (ввечері).

Якщо приріст концентрації норадреналіну був менше або рівний 20% від середньозваженої концентрації норадреналіну в здорових осіб (24,3 мг/л) – хворі отримували в якості базисної терапії ГХ таке лікування: антагоніст кальцію – амлодипін 5–10 мг (AmloSandoz®) «Sandoz» (дозування призначали індивідуально, в залежності від чутливості до препарату, вранці); інгібітор АПФ – еналаприлу малеат 10–20 мг (Berlipril®) Berlin-Chemie AG (індивідуально, в залежності від чутливості до препарату, ввечері), статин – аторвастатин 10 мг (Torvacard®) Zentiva (ввечері); ацетилсаліцилова кислота 100 мг (Godasal®) Др.Р. Пфлегер (ввечері).

За відсутності нормалізації АТ на вищевказаних коридорах дозування препаратів або при розвитку наочних побічних ефектів терапію коригували, а хворого виключали з дослідження.

Статистична обробка отриманих результатів. Методи описової статистики: розрахунок середнього арифметичного (M) і помилки середнього значення (m); вказувався обсяг аналізованої підгрупи (n), зазначений p -рівень при порівнянні груп. При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні статистичної значущості (p) < 0,05. Проводився аналіз розподілу по кожному вивченому критерію. Для оцінки розбіжностей вибіркової сукупності, що мали «нормальний» розподіл, використовували t -тест Стьюдента. Для сукупностей, розподіл яких відрізнявся від «нормального», був використан U -тест за методом Манна-Уїтні. Аналіз взаємозв'язку двох ознак при наявності нормального розподілу оцінювався за результатами кореляційного аналізу за Пірсоном (r), при розподілі, відмінному від нормального, застосовували непараметричний метод рангової кореляції за Спірменом (R). Усі статистичні процедури проводили з використанням пакетів прикладних програм Apache OpenOffice (version 4.1) та PSPP (version 0.7.9), (GNU Project, 1998–2013, ліцензія GNU GPL).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

На момент початку терапії пацієнти обох груп дослідження мали співставні показники імунозапальної відповіді та ендотеліальної функції, системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки, ремоделювання судинної системи. Аналіз отриманих даних показав, що протягом періоду спостереження в обох групах пацієнтів

було досягнуто статистично значущого зниження АТ, при цьому рівні реверсії величини систолічного та діастолічного АТ в обох групах хворих були порівнянні між собою.

Рівні адреналіну, норадреналіну, ДОФА та дофаміну, визначені на початку та наприкінці терміну спостереження у обстежених хворих, подано у таблиці 1.

Таблиця 1

Динаміка показників симпатoadреналової системи у хворих на ГХ на фоні комбінованої терапії бісопрололом або амлодипіном (Me [25 ; 75], n = 121)

Показник, одиниця вимірювання	Групи терапії	До лікування	Через 6 місяців	Δ %
Адреналін, мкг/доб	бісопролол (n = 60)	13,7 [11,9; 16,5]	7,5 [6,4; 8,8]*	-44,8 [-53,0; -38,2]
	амлодипін (n = 61)	6,7 [6,2; 8,1]	6,9 [6,4; 7,7]	-2,2 [-11,1; 12,9]
	p-рівень	0,0001	0,06	0,0001
Норадреналін, мкг/доб	бісопролол (n = 60)	36,3 [32,5; 39,1]	23,3 [21,5; 25,8]*	-33,7 [-37,9; -29,7]
	амлодипін (n = 61)	23,2 [21,3; 25,9]	22,6 [20,5; 25,6]	-1,4 [-12,8; 13,8]
	p-рівень	0,0001	0,23	0,0001
ДОФА, мкг/доб	бісопролол (n = 60)	32,2 [28,9; 35,1]	47,0 [42,8; 50,6]*	+46,5 [30,0; 55,4]
	амлодипіну (n = 61)	45,8 [40,6; 50,1]	48,2 [43,9; 54,0]*	+8,8 [-2,1; 16,0]
	p-рівень	0,0001	0,11	0,0001
Дофамін, мкг/доб	бісопролол (n = 60)	265,5 [259,0; 274,5]	321,5 [315,0; 341,0]*	+21,6 [19,0; 23,9]
	амлодипін (n = 61)	329,0 [305,0; 370,0]	333,0 [309,0; 394,0]	-0,3 [-4,6; 3,2]
	p-рівень	0,0001	0,39	0,0001

*Примітка: * достовірність відмінності у підгрупі на фоні лікування*

Необхідно зазначити, що різний рівень активації симпатoadреналової системи до проведення комплексної терапії був чинником у розподіленні пацієнтів на дві групи спостереження, тому була достовірною різниця рівнів добової екскреції з сечею адреналіну, норадреналіну, ДОФА та дофаміну між підгрупами хворих на початку лікування. Рівень адреналіну на початку дослідження у підгрупі хворих при застосовуванні комбінованої терапії з бісопрололом був вищим у 2 рази ніж у підгрупі амлодипіну; рівень норадреналіну у підгрупі хворих при лікуванні бісопрололом був у 1,6 рази вищим порівняно з підгрупою амлодипіну. Рівень ДОФА у підгрупі хворих при лікуванні бісопрололом до початку лікування був достовірно (на 29,7%; $p < 0,05$) нижчим ніж у підгрупі амлодипіну; рівень дофаміну також був достовірно (на 19,3%; $p < 0,05$) нижчим у пацієнтів підгрупи бісопрололу відносно підгрупи амлодипіну.

Рівень добової екскреції адреналіну, у хворих на ГХ II стадії достовірно знизився при комбінованій терапії з включенням бісопрололу

тоді як у підгрупі амлодипіну не було достовірної зміни даного показника, відповідно з 13,7 [11,9; 16,5] мкг/доб до 7,5 [6,4; 8,8] мкг/доб, ($p < 0,05$) та з 6,7 [6,2; 8,1] мкг/доб до 6,9 [6,4; 7,7] мкг/доб, ($p > 0,05$). Слід зазначити, що у хворих, які застосовували бісопролол рівень добової екскреції адреналіну знизився на $\Delta\% = -44,8 [-53,0; -38,2]\%$, а динаміка даного показника у підгрупі амлодипіну була різноспрямованою $\Delta\% = -2,2 [-11,1; 12,9]\%$. Аналогічною була динаміка добової екскреції норадреналіну при комбінованій терапії з включенням бісопрололу: показник знизився з 36,3 [32,5; 39,1] мкг/доб до 23,3 [21,5; 25,8] мкг/доб, ($p < 0,05$), тоді як у підгрупі амлодипіну не було достовірної зміни показника – з 23,2 [21,3; 25,9] мкг/доб до 22,6 [20,5; 25,6] мкг/доб, ($p > 0,05$). Достовірно динаміка добової екскреції норадреналіну у підгрупі бісопрололу була суттєвішою ніж у підгрупі амлодипіну ($\Delta\% = -33,7 [-37,9; -29,7]\%$ проти $\Delta\% = -1,4 [-12,8; 13,8]\%$; $p < 0,05$ в усіх випадках) відповідно. Аналіз отриманих даних показав, що як у підгрупі хворих, які застосовували

комбіновану терапію з бісопрололом так і у підгрупі хворих, які застосовували комбіновану терапію з амлодипіном відбулося достовірне підвищення рівня ДОФА відповідно з 32,2 [28,9; 35,1] мкг/доб до 47,0 [42,8; 50,6] мкг/доб та з 45,8 [40,6; 50,1] мкг/доб до 48,2 [43,9; 54,0] мкг/доб ($p < 0,05$). Динаміка зростання даного показника у підгрупі хворих бісопрололу достовірно була більш вираженою у порівнянні з підгрупою амлодипіну, відповідно $\Delta\% = +46,5$ [30,0; 55,4]% проти $\Delta\% = +8,8$ [-2,1; 16,0]%, ($p < 0,05$).

Рівень дофаміну достовірно зріс при комбінованій терапії з включенням бісопрололу, тоді як у підгрупі амлодипіну не було достовірної зміни даного показника: відповідно з 265,5 [259,0; 274,5] мкг/доб до 321,5 [315,0; 341,0] мкг/доб, ($p < 0,05$) та з 329,0 [305,0; 370,0] мкг/доб до 333,0 [309,0; 394,0] мкг/доб, ($p > 0,05$). Динаміка добової екскреції дофаміну групі бісопрололу була позитивною, тоді як у підгрупі амлодипіну різноспрямованою: відповідно $\Delta\% = +21,6$ [19,0; 23,9]% проти $\Delta\% = -0,3$ [-4,6; 3,2]%, ($p < 0,05$). Після 6 місяців лікування у групі хворих, які застосовували комбіновану терапію з бісопрололом, відбулася нормалізація рівнів добової уроекскреції досліджуваних катехоламінів: адреналіну, норадреналіну, ДОФА та дофаміну.

Таким чином, за динамікою рівнів добової екскреції з сечею адреналіну (-44,8%) та норадреналіну (-33,7%) протягом 6 місяців можна стверджувати про ефективний вплив β -блокатора на активність нейрогуморальних пресорних систем; терапія з включенням бісопрололу мала більш виражений вплив на активність показників симпатoadреналової системи у порівнянні із використанням амлодипіну. Необхідно підкреслити, що екскреція ДОФА достовірно зріс як у групі застосовування бісопрололу так і амлодипіну, що може опосередковано свідчити про ефективне зіставне зниження гемодинамічного навантаження у хворих на гіпертонічну хворобу

II стадії при застосуванні β -адреноблокатора або антагоністу кальцію.

Проведене дослідження підтверджує дані численних досліджень щодо патогенетичної ролі гіперактивності симпатoadреналової системи як провідного механізму формування й прогресування ГХ [6, 7]. Комплексна оцінка і корекція нейрогуморальних порушень має бути врахованою у визначенні стратегії і тактики антигіпертензивної терапії.

Диференціація підходів до лікування хворих на ГХ залежно від ступеня активності САС з урахуванням патологічних змін профілю нейрогуморальних біомаркерів стану симпатичної нервової системи є перспективою для подальшого вивчення.

ВИСНОВКИ

1. За результатами оцінки стану симпатoadреналової системи у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з урахуванням вірогідної ($p < 0,05$) динаміки рівнів добової уроекскреції адреналіну (-44,8%) та норадреналіну (-33,7%) можна стверджувати про ефективність коригуючого впливу β -адреноблокатора бісопрололу на активність нейрогуморальних пресорних систем.

2. Добова екскреція ДОФА у сечі наприкінці лікування достовірно підвищувалась як у підгрупі застосування бісопрололу так і амлодипіну, що може опосередковано свідчити про ефективне зіставне зниження гемодинамічного навантаження у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії при застосуванні β -адреноблокатора або антагоністу кальцію.

3. При вирішенні питання призначення індивідуального антигіпертензивного лікування хворих на ГХ II стадії за наявності перевищення добової уроекскреції норадреналіну більше 20% до базисної комплексної терапії раціонально додавати β -адреноблокатор.

ЛІТЕРАТУРА

1. Arterialna gipertenziya. Onovlena ta adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazah. Asotsiatsiya kardiologiv Ukrayini. K, 2012, 139 p.
2. Williams B. et al. 2018 ESC.ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). European heart journal. 2018; 39 (33): 3021–104.
3. Grisk O. Hypertension and the sympathetic nervous system – recent developments in research and treatment Dtsch. Med. Wochenschr. 2009; 134 (45): 2289–93.
4. Zateyschikov DA, Dankovtseva EN. β -adrenoblokatoryi v kardiologii: metoprolol. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2007; 9: 14–18.
5. Fujiwara H et al. Effect of low-dose landiolol, an ultrashort-acting beta-blocker, on postoperative atrial fibrillation after CABG surgery. Gen Thorac Cardiovasc Surg. – 2009. – Vol. 57 (3). – P. 132–137.
6. Heusser K, Tank J, Engeli S et al. Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients. Hypertension. 2010. 55 (3): 619–26.

7. Lishnevskaya V Yu. Vyibor beta-adrenoblokatora trudnomu patsientu. Liki Ukrayini. 2013; 1: 54–65.
8. Runihina N K, Tkacheva O N. Amlodipin: vozmozhnosti snizheniya riska oslozhneniy arterialnoy gipertenzii. Sistemnyie gipertenzii. 2009; 4:15–19.
9. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175 634 patients. Hypertens. 2009; 27: 1136–51.
10. Galanova AS, Osiya AO, Shilov AM. Patofiziologicheskie aspektyi blokatorov kaltsievyyih kanalov v lechenii serdechno-sosudistyih zabolevaniy. RMZh. 2007; 20: 1494–97.
11. Serkova VK, Kuzminova NV, Alshantti Ya. SH i dr. Vliyanie amlodipina na protsessyi remodelirovaniya serdtsa i sosudov u bolnyih gipertonicheskoy boleznuyu. Biomedical and Biosocial Anthropology. 2008; 10: 214–17.
12. Koh KK, Han SH, Ahn JY. Amlodipine improves endothelial function and metabolic parameters in patients with hypertension. Int J Cardiol. 2009; 133 (1): 23–31.
13. Gilyarevskiy SR, Golshmid MV, Kuzmina IM. Rol digidropiridinovyih antagonistov kaltsiya pri lechenii bolnyih s arterialnoy gipertoniey i ozhireniem v sootvetstvii s sovremennymi klinicheskimi rekomendatsiyami. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. – 2014; 4: 113–19.
14. Zanchetti A. Blood pressure targets of antihypertensive treatment: up and down the J-shaped curve. Eur Heart J. 2010; 31: 2837–2840.
15. Martsevich S. Yu. Antagonisty kaltsiya iz gruppyi digidropiridinov: dannye dokazatelnoy meditsinyi i prakticheskie rekomendatsii po ispolzovaniyu. Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii. 2007; 1: 55–59.
16. Curran MP. Amlodipine. Atorvastatin: a review of its use in the treatment of hypertension and dyslipidaemia and the prevention of cardiovascular disease. Drugs. 2010; 70 (2): 191–213.

Стаття надійшла до редакції 20.01.2021