

Открытое сравнительное контролируемое исследование применения антагонистов кальция нифедипина SR/GITS и амлодипина у больных гипертонической болезнью

Н.Э.Звартау, О.П.Ротарь, И.В.Емельянов, А.О.Конради
НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова МЗ и СР РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Проведено сравнительное контролируемое исследование применения антагонистов кальция нифедипина SR/GITS и амлодипина у больных гипертонической болезнью. Результаты свидетельствуют о высоком и стабильном антигипертензивном эффекте на протяжении суток, безопасности и благоприятном влиянии на качество жизни пациентов нифедипина SR/GITS и амлодипина. Кроме того, на фоне терапии в обеих группах лечения улучшились показатели вариабельности сердечного ритма и суточного профиля артериального давления, являющихся важными факторами риска прогрессирования и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Однако следует отметить, что в группе нифедипина SR/GITS отмечен более выраженный антигипертензивный эффект и более значимое улучшение показателей вариабельности сердечного ритма по сравнению с группой амлодипина.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антагонисты кальция, нифедипин SR/GITS, амлодипин.

Open comparative controlled study of the use of the calcium antagonists nifedipine SR/GITS and amlodipine in patients with hypertensive disease

N.E. Zvartau, O.P. Rotar, I. V. Yemelyanov, A.O. Konradi

Summary. An open comparative controlled study of the use of the calcium antagonists nifedipine SR/GITS and amlodipine was conducted in patients with hypertensive disease. The results suggest that both drugs have a high and stable antihypertensive activity during a day; they are safe and produce a positive effect on the life quality in the patients. Therapy in both groups improved the parameters of heart rate variability and daily blood pressure profile, which are important risk factors of the progression of cardiovascular diseases and their mortality. However, it should be noted that there was a more marked antihypertensive effect and a more significant improvement of heart rate variability parameters in the nifedipine SR/GITS group than in the amlodipine group.

Key words: arterial hypertension, calcium antagonists, nifedipine SR/GITS, amlodipine.

Введение

В настоящее время применение антагонистов кальция в лечении артериальной гипертензии является стандартом и данная группа препаратов входит в число препаратов первой линии терапии [1]. Однако применение ранее короткодействующих препаратов создало предпосылки к некоторым сомнениям в отношении безопасности назначения данной группы в плане повышения активности симпатической нервной системы (СНС), увеличения риска коронарных событий и т.д. [2]. В связи с этим сегодня наибольшее внимание уделяется представителям последних поколений данной группы – амлодипину, лацидипину, лекарнидипину. Однако результаты ряда крупных исследований (INSIGHT, ALLHAT, STOP Hypertension-2) продемонстрировали, что терапия нифедипином даже в достаточно больших дозах не уступает по переносимости стандартному лечению и в ряде параметров является предпочтительной [3–5]. Данные о влиянии длительно действующих нифедипинов на суточный ритм артериального давления (АД), вариабельность АД, а также возможность вторичной активации СНС в настоящее время противоречивы. Кроме этого, по-прежнему высказываются предположения о возможности проаритмогенного действия антагонистов кальция за счет активации СНС, что также подлежит изучению [6].

Улучшение прогноза заболевания и повышение качества жизни больных стали сегодня важнейшими целями терапии артериальной гипертензии (АГ). Качество жизни больных АГ неразрывно связано с качеством контроля заболевания. Максимально современным требованиям лечения АГ отвечают пролонгированные антигипертензивные препараты с 24-часовым действием [7].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния терапии нифедипином SR/GITS (нифедипин XL, "Лек", Словения) в сравнении с амлодипином (нормодипин, "Гедеон Рихтер", Германия) на параметры суточного мониторирования АД (СМАД), вегетативную регуляцию кровообращения и качество жизни (КЖ) пациентов.

Дизайн исследования

После 7–14 дней отмены предшествующей антигипертензивной терапии пациенты рандомизированы методом асимметричной монеты в две группы монотерапии – нифедипином SR/GITS и амлодипином. Стартовая доза нифедипина SR/GITS составила 30 мг, амлодипина – 5 мг 1 раз в сутки. При визитах на 2 и 4-й неделях терапии при недостижении целевых значений АД (140/90 мм рт. ст.) производили титрацию дозы нифедипина SR/GITS до 60 мг и амлодипина до 10 мг однократно в сутки, а также общеклиническое обследование, оценку приверженности к лечению, выявление побочных эффектов. Общая продолжительность терапии составила 12 нед. Для оценки эффективности лечения, влияния на вегетативную регуляцию АД и КЖ пациентов до начала терапии и по завершении исследования (через 12 нед терапии) всем больным проводили СМАД и электрокардиографию, пробу с пассивным ортостазом с оценкой вариабельности сердечного ритма, качества жизни.

Исследование выполнено в соответствии с правилами GCP. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Материалы и методы

В исследование включено 43 (24 мужчины и 16 женщин) больных с мягкой и умеренной АГ. Критериями включения служили возраст от 18 до 65 лет, длительность АГ более 1 года, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Уровень АД на момент включения составлял от 140/90 до 180/110 мм рт. ст. Критериями исключения были вторичные АГ; тяжелые сопутствующие заболевания; необходимость сопутствующей терапии средствами, оказывающими существенное влияние на вегетативную регуляцию; сахарный диабет; неврологические заболевания, сопровождающиеся дисфункцией автономной нервной системы; беременность; психические заболевания; перенесенные инсульт или инфаркт миокарда; гемодинамически значимые нарушения ритма; сердечная недостаточность более I функцио-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	1-я группа (нифедипин SR/GITS) n=23	2-я группа (амлодипин) n=21
Возраст, лет	52,3±7,4	50,9±6,6
Длительность АГ, лет	5,63±4,2	6,10±3,1
Пол, мужчины/женщины	14/8	15/8
ИМТ, кг/м ²	29,33±7,3	28,7±6,7
Уровень АД при "офисном" измерении на скрининговом визите		
САД, мм рт. ст.	155,34±7,5	149,55±6,1
ДАД, мм рт. ст.	93,87±7,6	90,12±8,2

Примечание. Данные представлены в виде M±s; САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

нального класса; предшествовавшая длительная терапия (более 3 мес) антагонистами кальция; непереносимость антагонистов кальция дигидропиридинового ряда.

По результатам рандомизации сформированы две группы – 22 пациента (1-я группа) получали нифедипин SR/GITS и 21 пациент (2-я группа) – амлодипин. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), "офисным" показателям АД, длительности анамнеза АГ (табл. 1).

СМАД

СМАД проводили с помощью автоматической системы мониторингирования АД (SpaceLabs 90207, США) в условиях свободного двигательного режима в течение 24 ч с интервалами 15 мин днем (с 7.00 до 23.00) и 30 мин ночью (с 23.00 до 7.00). Анализировали следующие показатели СМАД: среднесуточные параметры САД и ДАД (САДср, ДАДср), среднее САД и ДАД за день (САДд, ДАДд), за ночь (САДн, ДАДн); среднесуточная вариабельность САД и ДАД (ВАД САДср, ВАД ДАДср), вариабельность САД и ДАД за день (ВАД САДд, ВАД ДАДд), за ночь (ВАД САДн, ВАД ДАДн); суточный индекс для САД; АД в последние 6 ч междозового периода.

Суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ)

СМЭКГ выполняли на системе "Кардиотехника 4000", АО "Инкарт" (Россия). При этом оценивали динамику частоты сердечных сокращений (ЧСС), наличие нарушений ритма.

Проба с пассивным ортостазом с оценкой вариабельности сердечного ритма (ВСР)

Для оценки состояния вегетативной нервной системы всем пациентам проводился тест с пассивным ортостазом с оценкой ВСР, при котором оценивали следующие показатели:

SKONN в мс – стандартное отклонение величин интервалов RR за рассматриваемый период;

RMSSD в мс – квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов RR, отражает парасимпатическую активность;

PNN 50% – процент последовательных интервалов RR, различающихся более чем на 50 мс от общего количества последовательных пар интервалов RR, отражает парасимпатическую активность;

LF в о.е. – мощность в области низких частот (0,04–0,15 Гц), отражает симпатическую и парасимпатическую активность;

HF в о.е. – мощность в области высоких частот (0,15–0,4 Гц), отражает парасимпатическую активность;

HF/LF – симпатовагальный индекс, отражает вагосимпатическое равновесие;

RMSSD ort, LF ort, HF ort, LF/HF ort – изменение показателей в ортостазе.

Оценка качества жизни (КЖ)

Оценку КЖ проводили при помощи шкалы "Оценка состояния здоровья" по 10-балльной системе.

Статистическая обработка

Статистическую обработку проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows версия 5.0.

Результаты

Из 43 пациентов, включенных в исследование, полностью завершили 12 нед терапии 40 больных. Один пациент из 2-й группы (терапия амлодипином) на 4-й неделе терапии отказался продолжать участие в исследовании (по немедицинским причинам). В группе нифедипина SR/GITS у 2 пациентов на 2-й неделе лечения возникла тахикардия, субъективно плохо переносимая, что потребовало дополнительного назначения бета-блокаторов. Эти больные исключены из дальнейшего анализа. Таким образом, число анализируемых пациентов составило 20 в 1-й группе (нифедипин SR/GITS) и 20 во 2-й группе (амлодипин).

Через 2 нед активного лечения при "офисном" измерении целевого уровня АД достигли в группе нифедипина SR/GITS 13 (65%) пациентов, в группе амлодипина 6 (30%) пациентов. Соответственно, с целью достижения целевого уровня АД были увеличены дозы нифедипина SR/GITS до 60 мг у 7 (35%) пациентов и амлодипина до 10 мг у 14 (70%) пациентов. Через 4 нед с начала терапии целевой уровень АД был достигнут у всех пациентов в обеих группах (табл. 2).

При оценке параметров СМАД через 12 нед терапии достоверных различий по анализируемым параметрам между группами выявлено не было (табл. 3). Однако сравнительный анализ разности показателей СМАД (рис. 1) и процента снижения АД (рис. 2) до и после терапии показывает большую эффективность нифедипина SR/GITS в снижении как среднесуточного САД и ДАД, так и среднего САД за день и среднего ДАД за ночь, с учетом достоверно более высоких показателей в этой группе до начала терапии. Анализ подгрупп пациентов, получавших 30 мг нифедипина SR/GITS и 5 мг амлодипина, показал достоверно более высокий процент снижения САДср и САДд в группе нифедипина SR/GITS 30 мг (11,9 и 8% для САДср, 14,4 и 7,9% для САДд соответственно). В подгруппе пациентов, получавших нифедипин SR/GITS в дозе 60 мг, процент снижения САДср, ДАДср и САДд был достоверно выше по сравнению с подгруппой пациентов, принимавших амлодипин в дозе 10 мг (19 и 11% для САДср; 18 и 11,7% для ДАДср и 18 и 11% для САДд соответственно).

В обеих группах терапии отмечено увеличение суточного индекса САД и ДАД, в результате чего доля больных с нормальным суточным ритмом АД (dippers) увеличилась с 45,2 до 87,7% в группе нифедипина SR/GITS и с 51,5 до 89,6% в группе амлодипина. При оценке конечного эффекта препаратов по последним 6 ч междозового периода

Таблица 2. Динамика "офисных" измерений АД

Визит	Нифедипин SR/GITS (n=20)		Амлодипин (n=20)	
	САД (мм рт. ст.)	ДАД (мм рт. ст.)	САД (мм рт. ст.)	ДАД (мм рт. ст.)
Рандомизация	155,3±7,5	93,87±7,60	149,55±6,1	90,12±8,2
Визит через 2 нед	139,1±3,2*	88,4±5,0*	146,7±5,8	89,9±7,6
Визит через 4 нед	134,3±4,5*	82,7±3,3*	136,2±3,5*	83,2±2,4*
Визит через 12 нед	128,4±3,5*	78,3±4,4*	128,5±4,6*	77,3±3,8*

* Достоверные изменения по сравнению с исходными значениями (p<0,05).

Таблица 3. Динамика показателей СМАД

Показатель (мм рт. ст.)	Нифедипин SR/GITS		Амлодипин	
	исходно	через 12 нед	исходно	через 12 нед
САДср	154,9±11,1	129,1±5,7*	143,05±6,3	128,2±5,6*
САДд	158,2±10,9	132,5±5,5*	148,8±5,9	132,6±5,9*
САДн	149,0±13,3	124,9±6,8*	134,1±12,1	121,6±6,1*
ДАДср	92,05±8,0	77,5±4,9*	86,4±5,67	77,6±5,6*
ДАДд	95,1±8,05	80,2±5,7*	91,7±6,8	81,3±5,9*
ДАДн	86,3±8,9	73,5±5,5*	77,1±8,1	71,5±5,5*
ВАР САДср	15,3±4,4	13,4±1,9	15,3±3,6	12,9±1,9
ВАР САДд	13,6±7,1	12,8±2,2	13,2±3,5	11,4±2,8
ВАР САДн	11,5±4,7	11,5±3,5	12,8±3,1	16,2±4,5
ВАР ДАДср	11,8±1,7	10,8±1,7	12,5±3,5	10,9±1,4
ВАР ДАДд	11,3±2,2	14,8±5,6	10,3±2,5	9,7±2,0
ВАР ДАДн	9,6±2,8	14,4±11,8	10,3±2,2	10,4±2,9

* Достоверные изменения по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$).

да выявлено достоверное снижение АД в обеих группах по сравнению с тем же периодом времени до терапии ($126,1 \pm 4,2 / 71,4 \pm 3,2$ и $148,4 \pm 13,2 / 96,2 \pm 7,7$ мм рт. ст. в группе нифедипина SR/GITS и $120,0 \pm 4,2 / 70,2 \pm 4,0$ и $130,0 \pm 10,0 / 78,2 \pm 9,3$ мм рт. ст. в группе амлодипина). Изменение других показателей СМАД было статистически незначимым (табл. 3).

Показатели пробы с пассивным ортостазом с оценкой вариабельности сердечного ритма и параметры СМЭКГ до лечения и на 12-й неделе терапии приведены в табл. 4. При оценке динамики показателей СМЭКГ достоверного увеличения ЧСС, количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол на фоне терапии не произошло. Анализ динамики показателей вариабельности сердечного ритма в покое выявил достоверное повышение PNN50% ($p < 0,05$), отражающего активность парасимпатической нервной системы, и тенденцию к повышению об-

щей ВРС (SSKONN) в обеих группах на фоне терапии. Через 12 нед терапии в группе нифедипина SR/GITS в пробе с пассивным ортостазом произошло достоверное повышение показателя LF, отражающего в большей степени активность СНС. При анализе подгрупп, получающих 30 и 60 мг нифедипина SR/GITS, достоверное повышение этого показателя определяли только в 1-й группе ($p = 0,045$), тогда как в группе, получавшей 60 мг, отмечена лишь тенденция к повышению низкочастотного компонента спектра. Более того, по сравнению с исходными данными в группе, получавшей 60 мг препарата, отмечена тенденция к повышению PNN50%, отражающего активность парасимпатической нервной системы.

Отдельно были проанализированы 2 больных в группе нифедипина SR/GITS, у которых возникли побочные эффекты терапии в виде тахикардии, субъективно плохо переносимой. Эти больные исходно имели ЧСС более 80

НИФЕКАРД® XL

УПРАВЛЯЕТ ДАВЛЕНИЕМ,
НЕ СНИЖАЯ СКОРОСТИ ЖИЗНИ



П №011996/01-2000

- Бесспорная однократность
- Оптимальная переносимость
- Реальная доступность
- Для лечения больных артериальной гипертензией и стенокардией



Представительство Лек д.д. (Словения) в РФ
119002, Москва,
Староконюшенный пер., д. 10/10, стр. 1
Тел.: (095) 258 84 84, (095) 202 08 22
Факс: (095) 258-84-85

ЖИЗНЬ СЛИШКОМ ВАЖНА,
ЧТОБЫ ТРАТИТЬ ЕЕ НА ЛЕЧЕНИЕ

Таблица 4. Динамика параметров СМЭКГ и показателей пробы с пассивным ортостазом с оценкой ВСР

Показатель	Нифедипин SR/GITS		Амлодипин	
	исходно	через 12 нед	исходно	через 12 нед
ЧСС _{ср} мин ⁻¹	71,8±8,8	74,2±8,3	70,0±8,7	71,5±8,9
ЧСС _д , мин ⁻¹	75,2±9,3	77,4±2,2	74,3±9,0	74,8±2,8
ЧСС _н , мин ⁻¹	65,6±8,5	68,5±9,3	61,5±8,3	65,8±10,1
Наджелудочковые экстрасистолы (количество за сутки)	62,4±10,8	59,6±8,7	57,6±13,2	56,2±9,2
Желудочковые экстрасистолы (количество за сутки)	4,2±1,3	3,8±1,8	3,4±2,5	3,6±3,4
RMSSD, мс	33,6±28,7	38,3±19,9	26,4±11,8	34,7±13,4
SKONN, мс	260,2±89,0	298,8±72,0	277,9±130,7	313,5±102,5
PNN50%	4,3±4,2	23,2±13,4*	7,6±8,7	15,6±14,0*
LF o.e.	465,3±410,9	772,4±637,5	503,95±288,5	669,9±378,4
HF o.e.	228,2±345,8	513,7±345,8	201,87±164,8	339,6±293,7
LF/HF	3,9±3,2	3,1±2,1	4,2±3,5	3±1,9
RMSSD орт мс	16,7±10,7	22,6±14,6	15,1±7,14	16,2±6,6
LF орт o.e.	315,0±195,5	1080,7±677,8*	403±340,2	660,4±640,2
HF орт o.e.	135,0±175,3	278,5±354,1	85,0±96,2	129,3±87,6
LF/HFort	4,3±3,2	7,1±5,6	6,3±3,7	4,9±2,7

* Достоверные изменения по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$).

Рис. 1. Величина снижения параметров СМАД в группах нифекарда XL и нормодипина.

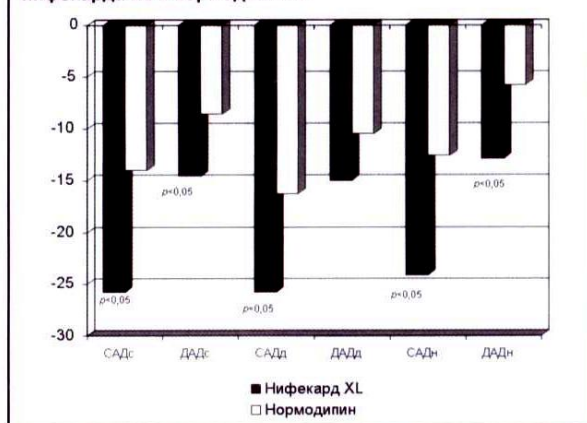
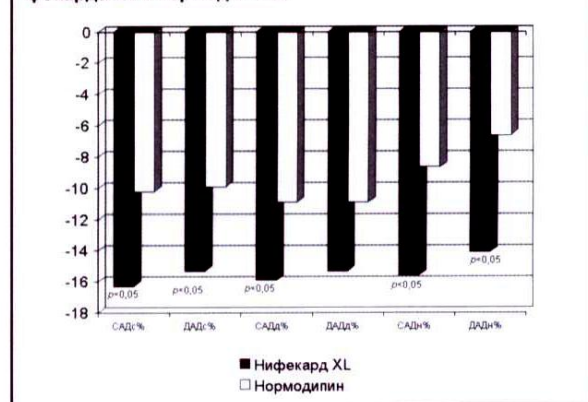


Рис. 2. Процент снижения параметров СМАД в группах нифекарда XL и нормодипина.



уд/мин, показатели пробы с пассивным ортостазом с оценкой ВСР свидетельствовали о наличии гиперсимпатикотонии. Дополнительное назначение небольших доз бета-блокаторов (биспролол 2,5–5 мг) привело к полному исчезновению побочного эффекта и при комбинированной терапии нифедипином SR/GITS и биспрололом были достигнуты целевые значения АД.

У пациентов обеих групп выявлена достоверная положительная динамика КЖ (в группе нифедипина SR/GITS $6,2 \pm 1,6$ и $8,3 \pm 1,1$, $p < 0,000003$; в группе амлодипина $6,6 \pm 0,9$ и $8,1 \pm 1,2$, $p < 0,00002$ соответственно).

Обсуждение

Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что у больных АГ I–II степени монотерапия как антагонистом кальция нифедипином SR/GITS, так и антагонистом кальция амлодипином эффективна в достижении целевых значений АД – менее 140/90 мм рт. ст. Однако следует отметить, что целевых значений АД в группе нифедипина SR/GITS удалось достичь на меньшей дозе препарата, и степень снижения АД в этой группе была достоверно выше, что, возможно, свидетельствует о его большей антигипертензивной эффективности по сравнению с амлодипином.

Весьма важным также представляется благоприятное влияние как нифедипина SR/GITS, так и амлодипина на восстановление суточного ритма АД, так как его нарушение является одним из признанных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений [8–9].

В последнее время особое внимание уделяется комплаентности больных как одному из самых важных условий эффективности антигипертензивной терапии. Известно,

что приверженность к терапии увеличивается по экспоненте при уменьшении кратности приема препарата [10]. Поэтому возможность приема препарата только 1 раз в сутки приводит к повышению комплаентности пациентов. Однако создание пролонгированных форм препаратов требует наличия определенных способов оценки эффективности антигипертензивного действия на протяжении суток. Одним из критериев считаются показатели АД в последние 6 ч междозового интервала [11]. По результатам исследования и нифедипин SR/GITS, и амлодипин полностью отвечают требованиям к пролонгированным формам препаратов и обладают высокой эффективностью контроля АД на протяжении всех 24 ч.

Ранее настороженность в отношении безопасности дигидропиридиновых антагонистов кальция ассоциировалась с рефлекторной симпатикотонией вследствие избыточной вазодилатации при применении короткодействующих форм препаратов. Однако последние многоцентровые клинические исследования [3–5] показали, что при использовании пролонгированных форм нарастание концентрации препарата происходит постепенно, поэтому повышение активности СНС происходит в значительно меньшей степени, соответственно намного меньше вероятность появления побочных эффектов, в том числе и проаритмогенного (STONE) [12]. Сходные данные были получены и в рамках настоящего исследования – в обеих группах не произошло увеличения ЧСС и количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол на фоне терапии. Кроме этого, не было получено достоверного нарастания низкочастотного компонента спектра ВСР, в большей степени отражающего активность СНС, и симпатовагального индекса при оценке в покое в обеих группах. Это свидетельствует об отсутствии рефлектор-

ной симпатической активации при лечении данными препаратами. Следует отметить, что достоверное увеличение низкочастотного компонента спектра в пассивном ортостазе в группе нифедипина SR/GITS можно расценить как улучшение адаптивных реакций кровообращения в виде более выраженного рефлекторного ответа на ортостаз на фоне терапии [13]. В обеих группах наблюдали увеличение общей вариабельности ритма (SKONN) и показателей, в большей степени отражающих активность парасимпатической нервной системы (PNN50%), что имеет позитивное прогностическое значение и, возможно, свидетельствует о тенденции к снижению тонуса СНС и относительному повышению вагусного тонуса на фоне терапии [14, 15].

В терапии АГ особое внимание уделяется КЖ больных как одному из показателей эффективности антигипертензивной терапии. В ранее проведенных исследованиях амлодипин продемонстрировал сопоставимую с ингибиторами АПФ эффективность по влиянию на КЖ пациентов [16]. Благоприятное влияние нифедипина на КЖ пациентов было получено в исследовании эффективности и безопасности нифедипина SR/GITS у больных АГ [17]. В настоящем исследовании наблюдали достоверную положительную динамику самочувствия пациентов в обеих группах, что свидетельствует о сопоставимом положительном влиянии этих препаратов на КЖ и, что особенно важно, об отсутствии отрицательных сдвигов в самочувствии, что косвенно отражает побочные эффекты лечения.

Заключение

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о высоком и стабильном антигипертензивном эффекте нифекарда XL и нормодипина на протяжении суток, безопасности и благоприятном влиянии на КЖ пациентов. Кроме того, на фоне терапии в обеих группах лечения произошло улучшение показателей ВСР и суточного профиля АД, являющихся важными факторами риска прогрессирования и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Однако следует отметить, что в группе нифекарда XL отмечен более выраженный антигипертензивный эффект и более значимое улучшение показателей ВСР по сравнению с группой нормодипина. Кроме этого, целевое АД в группе пациентов, получавших нифекард XL, в большем проценте случаев было достигнуто при использовании стартовой дозы (30 мг) в сравнении с нормодипином (стартовая доза 5 мг).

Литература

1. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2003; 21: 1011–53.
2. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326–31.
3. Brown M, Palmer C, Castaigne I, et al. Morbidity and Mortality in Patients Randomized to Double-Blind Treatment with Long-Acting Calcium Channel Blockers or Diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertensive Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366–72.
4. Major Outcomes in High Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–79.
5. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens* 2000 Nov; 18 (11): 1671.
6. Lombardi F, Terranova P. Hypertension and concurrent arrhythmias. *Curr Pharm Des* 2003; 9 (21): 1703–13.
7. Weir MR, Prisant LM, Papademetriou V et al. Antihypertensive therapy and quality of life. Influence of blood pressure reduction, adverse events, and prior antihypertensive therapy. *Am J Hypertens* 1996 Sep; 9 (9): 854–9.
8. Pickering T, James G. Determinants and consequences of the diurnal rhythm of blood pressure. *Am J Hypertens* 1993; 6 (pt. 2): 1665–95.
9. Леонова МВ, Демонина АВ, Малышева ЕА, Белоусов ЮБ. Влияние антагонистов кальция длительного действия на суточный профиль АД у больных с артериальной гипертензией. *Рос. кардиол. журн.* 1999; 3: 36–9.
10. Kyngas H, Labdenpera T. Compliance of patients with hypertension and associated factors. *J Adv Nurs* 1999; 29: 832–9.
11. Уикалова ЕА. Фармакологические свойства амлодипина – антагониста кальция последнего поколения. *Фарматека* 2004; 14 (91).
12. Gong L, Zhang W, Zhu Y et al. Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 14: 1237–45.
13. Radaelli A, Bernardi L, Valle F, Leuzzi S et al. Cardiovascular autonomic modulation in essential hypertension: effect of tilting. *Hypertension* 1994; 24: 556–63.
14. Chakko S, Mulingtonpang RF, Huikuri HV et al. Alternations in heart rate variability and its circadian rhythm in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy free of coronary artery disease. *Am Heart J* 1993; 126: 1364–72.
15. Langewitz W, Ruddel H, Schachinger H. Reduced parasympathetic cardiac control in patients with hypertension at rest and under mental stress. *Am Heart J* 1994; 127: 122–8.
16. Omvik P, Thaulow E, Herland OB et al. Double-blind, parallel, comparative study on quality of life during treatment with amlodipine or enalapril in mild or moderate hypertensive patients: a multicentre study. *J Hypertens* 1993 Jan; 11 (1): 103–13.
17. Фомина ИГ и др. Новая форма нифедипина (нифекард XL) в лечении артериальной гипертензии. *Кли. фармакол. и тер.* 2003; 3.