

Гиперсимпатикотония в патогенезе артериальной гипертензии и методы ее коррекции. Часть II

Сафарян А. С., Небиеридзе Д. В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России.
Москва, Россия

Во второй части обзора рассмотрены различные классы препаратов, которые влияют на артериальное давление при повышении тонуса симпатической нервной системы. Обсуждаются дополнительные возможности того, как уменьшить негативное влияние активности симпатической нервной системы на сердечно-сосудистую систему и улучшить прогноз.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, вегетативная нервная система, симпатическая нервная система, ангиотензин II, норадреналин, сердечно-сосудистая система, медикаментозные воздействия.


Отношения и деятельность: нет.

Поступила 18/03-2021

Рецензия получена 15/04-2021

Принята к публикации 16/08-2021



Для цитирования: Сафарян А. С., Небиеридзе Д. В. Гиперсимпатикотония в патогенезе артериальной гипертензии и методы ее коррекции. Часть II. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(6):2845. doi:10.15829/1728-8800-2021-2845 

Данные о предыдущей публикации: Сафарян А. С., Саргсян В. Д. Гиперсимпатикотония в патогенезе артериальной гипертензии и методы ее коррекции. Часть I. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2693. doi:10.15829/1728-8800-2020-2693

Sympathetic hyperactivity in patients with hypertension: pathogenesis and treatment. Part II

Safaryan A. S., Nebieridze D. V.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The second part of the review considers different classes of drugs affecting blood pressure in increased activity of the sympathetic nervous system. Additional possibilities are discussed on how to reduce the negative effect of sympathetic hyperactivity on cardiovascular system and improve the prognosis.

Keywords: hypertension, blood pressure, autonomic nervous system, sympathetic nervous system, angiotensin II, norepinephrine, cardiovascular system, drug effects.

Relationships and Activities: none.

Safaryan A. S. * ORCID: 0000-0002-6104-8388, Nebieridze D. V. ORCID: 0000-0002-5265-3164.

*Corresponding author: anush70@list.ru

Received: 18/03-2021

Revision Received: 15/04-2021

Accepted: 16/08-2021

For citation: Safaryan A. S., Nebieridze D. V. Sympathetic hyperactivity in patients with hypertension: pathogenesis and treatment. Part II. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):2845. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2845

Data about the previous publication: Safaryan A. S., Sargsyan V. D. Sympathetic hyperactivity in patients with hypertension: pathogenesis and treatment. Part I. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2693. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2693

AB — атриовентрикулярный, AG — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, AMP — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, AT II — ангиотензин II, β-AB — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИР — инсулинорезистентность, ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, САД — систолическое артериальное давление, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССС — сердечно-сосудистая система, СНС — симпатическая нервная система, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦНС — центральная нервная система, ЧСС — частота сердечных сокращений, NO — оксид азота.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: anush70@list.ru

Тел.: +7 (903) 971-02-20

[Сафарян А. С. — к.м.н., в.н.с. отдела профилактики метаболических нарушений, ORCID: 0000-0002-6104-8388, Небиеридзе Д. В. — д.м.н., руководитель отдела профилактики метаболических нарушений, ORCID: 0000-0002-5265-3164].

Артериальная гипертония (АГ) — проблема, сохраняющая свою актуальность и не поддающаяся пока окончательному решению в вопросах патогенеза и терапии. Роль повышенной активности симпатической нервной системы (СНС) на начальном этапе развития АГ не вызывает сомнений, несмотря на противоречивые мнения о реальном вкладе СНС в патогенез АГ [1, 2]. Исследователями рассматриваются различные механизмы, участвующие в развитии эссенциальной АГ: генетика, гиперактивность СНС, почечные механизмы (избыточное потребление натрия и натрийурез), сосудистые механизмы (дисфункция эндотелия) и роль оксида азота (NO), гормональные механизмы (нарушения функции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — РААС), ожирение, синдром обструктивного апноэ сна, инсулинорезистентность (ИР) и метаболический синдром, повышенные уровни мочевой кислоты, передозировка витамина D; гендерные особенности; расовые, этнические и экологические факторы. И все же максимальная связь с АГ обнаружена при симпатической гиперактивности, которая прямо или косвенно вовлечена в различные механизмы повышения артериального давления (АД). Это не явная симпатическая активность, а нарушенный базальный симпатический тонус [3]. Он возникает под воздействием гипоталамуса; возможно, имеется еще и корковое влияние [3]. Таким образом, АГ — это не только заболевание системы кровообращения.

СНС играет важную роль в регуляции работы сердечно-сосудистой системы (ССС). На ее активность влияют гуморальные, нервные и психологические факторы [4]. В развитии и прогнозировании сердечно-сосудистых заболеваний важную роль играет активация нейрогуморальных механизмов, нарушение локальных систем регуляции.

В последние десять лет исследований на тему влияния кардиологических препаратов на активность СНС проводилось мало. Возможно, это связано с тем, что ключевые ответы на этот вопрос уже получены, однако актуальность гиперсимпатикотонии и ее воздействия на ССС не уменьшились. Хронический стресс сопровождает почти каждого человека, что усугубляет ситуацию с развитием АГ. Повышение активности СНС и ее влияние на весь организм стало ключевой проблемой не только в кардиологии, но и неврологии, эндокринологии, онкологии. Поэтому коррекция гиперсимпатикотонии важна, и сегодня имеются разные механизмы воздействия на нее.

В первой части статьи [1] были представлены данные литературы о влиянии СНС на ССС и, в частности, на патогенез развития АГ. Описаны возможности воздействия различными методами (хирургическими, немедикаментозными) на активность СНС и снижения уровня АД до целевых значений.

Вторая часть статьи посвящена вопросу лекарственного лечения АГ при повышенном тонусе СНС. Рассматривается влияние различных групп препаратов на течение АГ и активность СНС.

Чтобы контролировать уровень АД в пределах нормальных значений, требуется комплексное лечение. Для этого применяются препараты различных групп [5, 6]. Имеются доказательства того, что антигипертензивные препараты некоторых фармакологических классов (например, бета-адреноблокаторы (β -АБ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (АТ II) (БРА) могут оказывать выраженное симпатоблокирующее действие, в то время как препараты других классов вообще его не оказывают (антагонисты кальция (АК) длительного действия) или даже усиливают адренергический тонус в отношении ССС (диуретики, АК короткого действия) [7].

Симпатолитики центрального действия, альфа-адреноблокаторы

Препараты этой группы, хотя и относятся к вспомогательным, оказывают непосредственное и выраженное влияние на СНС (снижение активности), поэтому обзор следует начать именно с них. Такие препараты как α -метилдопа, клонидин, унгетают СНС и снижают АД, воздействуя на центральные α_2 -адренорецепторы [8]. В основном их влияние ограничивается вазодилатацией и дальнейшим уменьшением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Однако на сегодняшний день эти лекарственные средства не применяются как основные в терапии АГ, поскольку они вызывают нежелательные побочные явления: сонливость, тошноту и сухость во рту [9].

В настоящее время используются антигипертензивные средства центрального действия нового поколения — моксонидин и рилменидин, не имеющие такого количества нежелательных явлений, поскольку почти не влияют на α_2 -адренорецепторы, а в основном воздействуют на центральные имидазолин-1-рецепторы [9, 10]. Они уменьшают ОПСС и снижают АД за счет подавления симпатической активности, при этом сердечный выброс и частота сердечных сокращений (ЧСС) не изменяются; отсутствует влияние на почечный кровоток. Кроме того, они угнетают РААС и не вызывают задержки жидкости, оказывают клинически значимый благоприятный метаболический эффект: уменьшают гликемию, ИР, усиливают липолиз, что имеет значение в лечении метаболического синдрома.

Моксонидин стимулирует имидазолиновые 1-рецепторы в продолговатом мозге и снижает АД за счет уменьшения активности сосудодвигательного центра, уменьшения сердечного выброса и тонуса кровеносных сосудов. У лабораторных животных моксонидин угнетал симпатическую иннерва-

цию резистивных сосудов, сердца и почек [9, 11]. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование *in vivo* с прямым измерением активности СНС методом микронейрографии впервые показало, что моксонидин снижает систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД) вследствие уменьшения центрального тонуса СНС как у нормотоников, так и у нелеченых больных АГ [12]. Моксонидин не влиял на уровень вдреналина и ренина, однако уменьшал симпатическую активность и концентрацию норадреналина плазмы [12]. Кроме того, у здоровых пациентов после приема моксонидина снижалась ЧСС; а у гипертоников только в ночное время отмечалась тенденция к брадикардии [12].

Препарат также усиливает прандиальную (в ответ на прием пищи) секрецию инсулина [13], воздействует на механизмы, регулирующие уровень гликемии и позволяет улучшать гликемические показатели у больных сахарным диабетом [14]. Моксонидин хорошо контролирует уровень АД и, по воздействию на СНС, его можно поставить в один ряд с другими антигипертензивными лекарственными средствами (α - и β -АБ, иАПФ, АК недигидропиридинового ряда), о которых речь пойдет дальше. Нежелательные явления (тошнота, сухость во рту), возникают намного реже и выраженность их меньше, по сравнению с препаратами центрального действия предшествующего поколения [15].

Рилменидин имеет большее сродство с имидазолиновыми рецепторами [16]. По сравнению с клонидином, он более эффективно снижает АД, а число нежелательных явлений наблюдается намного реже [17]. При сравнении рилменидина с атенололом, первый вызывал такое же снижение АД, но переносимость его оказалась лучше. Кроме того, рилменидин не влиял на показатели СНС, такие как проба Вальсальвы и снижение уровня ЧСС при физической нагрузке [18].

Ингибиторы альдостерона

Альдостерон — стероидный гормон, минералокортикоид, его образование и выделение регулируется АТ II. Альдостерон замедляет реабсорбцию ионов натрия в почечных канальцах, усиливает выведение ионов калия. Длительное повышение в крови уровня альдостерона влияет на уровень АД и приводит к метаболическим нарушениям, к развитию осложнений заболеваний сосудов, сердца и почек [19].

Альдостерон активирует СНС, увеличивая захват катехоламинов клетками-мишенями, например, кардиомиоцитами, и стимулирует реакции свободнорадикального окисления, одновременно угнетая функцию парасимпатической нервной системы, в частности, ее участие в реализации барорефлекса, что приводит к ремоделированию, фиброзу, апоптозу [20]. Ингибиторы альдостерона на всех этапах сердечно-сосудистого континуума блокируют негативные эффекты избыточной ак-

тивации РААС. Важно отметить, что назначение ингибиторов альдостерона при резистентной АГ и хронической сердечной недостаточности (ХСН) дает максимальную эффективность. Эти препараты оказывают диуретическое, антигипертензивное и калийсберегающее действие. При их назначении рекомендуется периодически определять уровни мочевины и электролитов в крови.

Спиронолактон и эплеренон — препараты класса антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР), которые известны в России. Спиронолактон — неселективный конкурентный АМР — подвергается метаболизму в печени, превращаясь в активные метаболиты, и похож по структуре на прогестерон. Спиронолактон работает как агонист прогестероновых рецепторов и как антагонист андрогеновых рецепторов.

Селективным АМР является эплеренон — производное спиронолактона. Он не оказывает выраженного побочного эффекта на половую сферу, поскольку имеет ограниченную перекрестную реактивность с андрогеновыми и прогестероновыми рецепторами.

Во многих исследованиях обнаружена непосредственная прямая связь между концентрацией альдостерона в крови и частотой развития АГ [21], включая и резистивную АГ [22]. АМР долгое время с успехом используются в терапии АГ [23].

В небольшом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ), в котором участвовали 341 пациент с АГ, к проводимой терапии иАПФ или БРА (если монотерапия была недостаточной) добавляли эплеренон и оценивали его антигипертензивное действие. Добавление к терапии эплеренона, по сравнению с группой плацебо, в течение 8 нед. приводило к статистически значимому снижению САД в подгруппах пациентов, получавших иАПФ или БРА, и к снижению ДАД в подгруппах пациентов, принимавших БРА [24]. Соответственно, у достаточно большого числа пациентов с АГ была доказана эффективность терапии АМР для снижения АД.

В двойном слепом РКИ 4-E Left Ventricular Hypertrophy Study сравнивали влияние монотерапии эплереноном (по 200 мг/сут.) или монотерапии эналаприлом (по 40 мг/сут.), а также комбинированного применения эналаприла (по 10 мг/сут.) и эплеренона (по 200 мг/сут.) в течение 9 мес. на возможность уменьшения гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), которую оценивали при помощи магнитно-резонансной томографии [24]. Монотерапия показала равную эффективность по влиянию на уменьшение ГЛЖ и снижение АД, а комбинированная терапия эплереноном и эналаприлом привела к более выраженному снижению ГЛЖ и уменьшению уровня САД по сравнению с монотерапией эплереноном [25].

У 17-22% пациентов с резистентной АГ отмечаются признаки первичного альдостеронизма [26], больше, чем среди пациентов с АГ, у которых нет устойчивости к терапии. В исследовании 279 человек с резистентной АГ сравнили с контрольной группой из 53 человек с нормотензией или с АГ, поддающейся обычной терапии. В группе пациентов с резистентной АГ были выявлены более высокие концентрации альдостерона в крови ($13 \pm 0,5$ и $8,4 \pm 0,7$ нг/дл, соответственно) [27].

Обсервационное проспективное исследование с участием пациентов с резистентной АГ, имеющих гиперальдостеронизм, и пациентов без повышения уровня альдостерона показало статистически значимое уменьшение массы миокарда левого желудочка и снижение САД на фоне терапии спиронолактоном в течение 3 мес. [28]. Успешное лечение резистентной АГ при помощи АМР не зависит от уровня альдостерона в крови.

Метаанализ 15 исследований [29] с участием 1204 пациентов с резистентной АГ показал эффективность и высокую безопасность терапии АМР с учетом терапии эплереноном [30] для коррекции АД. В среднем, САД уменьшилось на 24-26 мм рт.ст. и ДАД на 7,7-9 мм рт.ст. В плацебо-контролируемом перекрестном РКИ PATHWAY 2 (Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based therapy number 2) [31] (длительность терапии 12 нед.) было выявлено более значительное снижение АД (в среднем, на 12,8 мм рт.ст.) при добавлении к лечению АМР спиронолактона, по сравнению с дополнительным применением бисопролола или доксазозина.

В 11 РКИ изучалось влияние эплеренона на пациентов с АГ [32]. Было показано, что эплеренон эффективен как при монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами.

β-АБ

β-АБ не только снижают активность периферической СНС, но и способствуют выраженному снижению активности СНС сердца. Воздействуя на β1-адренорецепторы и β2-адренорезистентное расслабление гладкомышечных клеток сосудов, β-АБ снижают положительное инотропное и хронотропное действие катехоламинов [33]. Более того, они снижают липолиз и гликогенолиз, являющиеся нежелательными метаболическими эффектами катехоламинов [34].

Положительным воздействием при терапии ССЗ является селективная блокада β1-рецепторов, защищающая сердце от избыточной стимуляции СНС, вследствие чего снижаются сила сокращения и ЧСС, и, соответственно, уменьшается потребление миокардом кислорода [34].

На данный момент в кардиологии накоплен большой опыт по применению β-АБ и их можно считать одними из наиболее хорошо изученных препаратов.

Основные эффекты β-АБ можно разделить на несколько блоков [35]:

- антиишемическое действие: на фоне уменьшения ЧСС, снижения САД и сократимости мышцы сердца снижение потребности миокарда в кислороде;
- антигипертензивное действие: уменьшение вазомоторной активности центральной нервной системы (ЦНС); снижение секреции ренина, выработки альдостерона и АТ II; уменьшение сердечного выброса, торможение выработки норадреналина.
- антиаритмическое действие: снижение спонтанной активации эктопических водителей ритма, уменьшение ЧСС, замедление проведения и увеличение рефрактерного периода в атриовентрикулярном (АВ) узле, уменьшение влияния катехоламинов и ишемии; антифибрилляторная активность;
- улучшение функции желудочков: уменьшение гистотоксического действия высоких концентраций катехоламинов, окислительного стресса за счет восстановления числа β-адренорецепторов, улучшение метаболизма кардиомиоцитов за счет уменьшения свободных жирных кислот.

β-АБ делятся на две большие группы — β1-селективные (кардиоселективные) препараты, которые блокируют преимущественно β1-адренорецепторы и неселективные β-АБ, которые блокируют примерно в равной степени β1- и β2-адренорецепторы.

Первые имеют значительные преимущества в сравнении с неселективными: в метаболическом отношении, у больных сахарным диабетом меньше вызывают гипогликемию, в меньшей степени влияют на липидный состав, чувствительно меньше повышают ОПСС, лучше уменьшают выраженность вазоконстрикторной реакции на катехоламины и, соответственно, более эффективны у курильщиков. Синдром отмены наблюдается реже. У пациентов с обструктивными заболеваниями легких безопаснее назначать селективные β-АБ. Существует точка зрения, что селективные β-АБ несколько лучше снижают АД, чем неселективные. Но несмотря на это, при увеличении дозировки β1-селективность снижается. Сейчас считается, что среди имеющихся β-АБ небиволол и бисопролол имеют наибольшую β1-селективность [36].

Некоторые β-АБ могут иметь внутреннюю симпатомиметическую активность, т.е. помимо способности блокировать, одновременно стимулируют β-адренорецепторы. Другие β-АБ имеют дополнительные свойства — вазодилатирующие (небиволол, карведилол), хотя у каждого из них разный механизм воздействия на сосуды, приводящий к вазодилатации.

Липофильные β-АБ могут проникать в ЦНС, имеют высокую биодоступность и всасываются быстрее, период их полувыведения сравнительно короче. В проведенных двух метаанализах было

продемонстрировано, что у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, липофильные β -АБ обладали кардиопротективным действием, только без внутренней симпатомиметической активности [37].

Побочные эффекты β -АБ связаны с блокадой β_2 -адренорецепторов. Чтобы избежать побочных эффектов, или, хотя бы уменьшить их количество, желательно назначать высокоселективные β -АБ.

При гиперсимпатикотонии в качестве одного из препаратов первой линии при лечении АГ правильным будет назначение β -АБ, особенно биспролола. Механизм антигипертензивного действия β -АБ предполагает несколько гипотетических путей воздействия [38]:

- концентрация АТ II снижается вследствие ингибирования выработки ренина;
- за счет снижения ЧСС и уменьшения сократительной способности миокарда (отрицательного инотропного и хронотропного действия β -АБ) уменьшается сердечный выброс;
- в связи с блокадой пресинаптических адренорецепторов, происходит ослабление центральных адренергических влияний;
- активируется образование эндогенных вазодилаторов (NO и простагландинов).
- снижается ОПСС (перестраивание барорефлекторных механизмов дуги аорты и каротидного синуса);

В зависимости от конкретного β -АБ вышеприведенные механизмы могут быть выражены в различной степени и, соответственно, в определенных клинических случаях эффективность препаратов разная.

β -АБ замедляют развитие гипертрофии миокарда за счет снижения активности СНС и снижения нагрузки на миокард [39]. По данным литературы, ГЛЖ на фоне АГ является следствием последовательной активации различных отделов периферической СНС — в первую очередь, повышается активность симпатических окончаний, иннервирующих сердце, затем почки и, наконец, скелетную мускулатуру; у молодых пациентов это наблюдается особенно часто [40]. Следствием такого патофизиологического каскада является перестройка гемодинамики у пациентов с АГ (повышение ЧСС, сердечного выброса, увеличение сопротивления в почечных сосудах, развитие АГ). Дальнейшее увеличение нагрузки на сердце, в свою очередь, запускает в нем возникновение компенсаторных структурных изменений, которые становятся чрезмерно выраженными в условиях высокой концентрации в крови АТ II и норадреналина в нервных волокнах миокарда на фоне стимуляции симпатическими нервными окончаниями юстагломерулярного аппарата, а это и приводит к развитию ГЛЖ. β -АБ блокируют β_1 -рецепторы, которые есть и в сердце, и в почках, разрывают пороч-

ный круг, способствуя уменьшению выраженности ГЛЖ. Кроме того, β -АБ, влияя на метаболизм коллагена, уменьшают жесткость миокарда [41].

Фармакологический класс β -АБ включает в себя множество молекул с существенно различными фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками с защитным эффектом, который может распространяться далеко за пределы ССС. Хотя все эти соединения блокируют адренорецепторы, каждое из них характеризуется специфическими фармакологическими свойствами, включая селективность действия в зависимости от подтипов адренорецепторов, внутренней симпатомиметической активности, растворимости в липидах, фармакокинетический профиль, а также другие свойства, влияющие на их клинический эффект. Например, у тех молодых людей, у которых АГ в основном обусловлена симпатической гиперактивацией, имеются убедительные доказательства того, что β -АБ являются методом лечения первой линии [42].

Сосудорасширяющие β -АБ, главным образом карведилол и небиволол, проявляют улучшенные гемодинамические и метаболические свойства, что, вероятно, приводит к более действенной профилактике основных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с АГ. Несмотря на отсутствие прямых клинических исследований, сравнивающих влияние вазодилатирующих и невазодилатирующих β -АБ на жесткие клинические конечные точки, современные данные свидетельствуют о том, что β -АБ третьего поколения превосходят обычные β -АБ в профилактике ССО у пациентов с эссенциальной АГ. Более того, помимо антигипертензивных свойств, β -АБ третьего поколения обладают плеiotропным, антиоксидантным и противовоспалительным действием, что гарантирует “долгожданную новую эру” этой новой группы препаратов [43].

АК

АК являются одними из самых используемых средств при сердечно-сосудистой патологии. Они различаются между собой по фармакодинамике, фармакокинетике, клиническим и побочным эффектам. По химической структуре АК разделены на 3 подгруппы: фенилалкиламины (подгруппа верапамила), бензотиазепины (подгруппа дилтиазема) и дигидропиридины (подгруппа нифедипина) — самая многочисленная.

По влиянию на СНС эти препараты подразделяются на две большие подгруппы.

Недигидропиридиновые АК (фенилалкиламины и бензодиазепины) блокируют кальциевые каналы в сердце и кровеносных сосудах, угнетают автоматизм синусового узла, замедляют АВ-проводимость, снижают сократимость миокарда. Эти препараты уменьшают ЧСС, а также обладают антиаритмическим действием. За счет этих свойств они улучшают функцию вегетативной нервной систе-

мы, сохраняя баланс между СНС и парасимпатической нервной системой и снижают потребность миокарда в кислороде.

Препараты группы дигидропиридина являются преимущественно периферическими вазодилататорами, а соединения, подобные верапамилу, могут непосредственно воздействовать на синоатриальный узел и, вероятно, уменьшать активность СНС. Верапамил уменьшает ЧСС и, как показывает исследование уровня норадреналина в плазме крови, активность СНС [44]. АК группы дигидропиридина (т.е. нифедипин, фелодипин, амлодипин) повышают активность СНС и вызывают рефлекторную тахикардию [45]. Они селективно блокируют кальциевые каналы в кровеносных сосудах, не замедляют АВ-проводимость, в меньшей степени снижают сократительную способность миокарда [46]. По данным микронейрографии, даже однократный прием здоровыми добровольцами нифедипина, увеличивал тонус СНС, что было характерно для препаратов и короткого, и длительного действия [12].

Однако амлодипин — АК пролонгированного действия, — стимулирует СНС в меньшей степени, чем другие препараты дигидропиридинового ряда. В исследованиях показано, что при краткосрочном приеме амлодипина ЧСС и уровни норадреналина в плазме у больных АГ значительно повышались, но при длительном приеме влияния на сердечный ритм не наблюдалось [45]. При быстром попадании в кровь нифедипин может вызвать избыточную вазодилатацию, приводящую к повышению тонуса СНС, что, в основном, и определяет побочные и нежелательные эффекты этого препарата. Если же концентрация препарата нарастает постепенно (при использовании лекарственных форм пролонгированного действия), повышения тонуса СНС практически не наблюдается, соответственно, вероятность появления побочных эффектов значительно меньше. Учитывая данные закономерности, в последнее время АК стали классифицировать не только по химической структуре, но и по продолжительности действия: появились АК второго поколения более длительного действия. Продление их эффекта может осуществляться либо за счет использования специальных лекарственных форм (например, препаратов нифедипина пролонгированного действия), либо за счет применения препаратов иной химической структуры, обладающих способностью более длительно циркулировать в крови (например, амлодипин) [47].

Использование АК при АГ приводит к регрессии ГЛЖ, улучшает диастолическую функцию желудочка, особенно у пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца [48]. Долговременная терапия АК в эксперименте и у пациентов с АГ улучшает эндотелий-зависимую релаксацию в ответ на ацетилхолин [49].

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики

С этой группой препаратов ассоциируется негативное выраженное повышение активности периферической нервной системы. Они тормозят реабсорбцию солей и воды в канальцах, что уменьшает пред- и постнагрузку. Вызванная диуретиками потеря соли и воды активирует несколько гормональных систем, включая РААС и СНС, а также увеличивает уровень вазопрессина. Существует несколько способов предотвращения нежелательных последствий нейрогормональных реакций на диуретики. Первый — это использование низких доз препаратов. Кроме того, диуретики можно комбинировать с препаратами, блокирующими активность РААС, такими как иАПФ, или назначать в сочетании с препаратами, снижающими секрецию альдостерона [7]. Хлорталидон обычно используется для контроля АД у пациентов с гипертонической болезнью. Однако он повышает активность СНС и ИР, что ухудшает прогноз больных. Было продемонстрировано, что эти отрицательные влияния нивелируются назначением спиронолактона. Механизмы, объясняющие повышение активности СНС и ИР хлорталидоном и нивелирование этих явлений спиронолактоном остаются неясными [50].

иАПФ

Препараты этой группы, обладая свойствами нейрогуморальных модуляторов, подавляют образование таких вазоконстрикторных веществ, как АТ II, альдостерон, а также норадреналин и эндотелин-1. Вместе с этим увеличивается уровень вазодилататоров: брадикинина, NO, эндотелиального фактора гиперполяризации, простагландинов E2 и I2. иАПФ тормозят секрецию альдостерона и вазопрессина, блокируют превращение малоактивного ангиотензина-I в высокоактивный АТ II, который увеличивает высвобождение норадреналина за счет стимуляции периферических пресинаптических рецепторов [51], а также активируют СНС [52]. Кроме того, подавление образования АТ II предупреждает деградацию брадикинина, вызывающего релаксацию гладких мышц сосудов и способствующего высвобождению эндотелиального фактора релаксации — NO.

иАПФ не повышают ЧСС и не увеличивают уровень норадреналина плазмы [53]. Каптоприл после внутривенного введения уменьшал активность СНС, несмотря на снижение АД, не изменял реакции на психический или физический стресс, тогда как пероральный прием изосорбида динитрата вызывал выраженную активацию СНС [54]. Соответственно, снижение в плазме концентрации АТ II, стимулирующего активность СНС, снижает ее тонус [52]. У пациентов с дисфункцией левого желудочка, у которых повышенный тонус СНС ассоциировался с высокой летальностью, иАПФ уве-

личивали выживаемость. Зарегистрирован положительный эффект иАПФ на заболеваемость и смертность пациентов с сердечной недостаточностью и нарушением функции левого желудочка, а также пациентов, перенесших инфаркт миокарда [55].

Имеются ситуации, когда положительный эффект иАПФ снижается или полностью проходит. Это связано с тем, что АТ II может образовываться альтернативным путем, не зависящим от АПФ, — с помощью химаз; при этом в меньшей степени угнетается СНС [56]. Тем не менее, выявлено, что постоянное ингибирование АПФ не изменяет биосинтез, накопление и освобождение катехоламинов [57]. Брадикинин дозозависимо стимулирует освобождение норадреналина, даже во время блокады конвертирующего фермента; можно считать, что он, способствуя выделению катехоламинов, компенсирует отсутствие эффекта от иАПФ [58]. Длительная терапия иАПФ при сердечной недостаточности сопровождается заметным снижением центральной симпатической активности, что может быть связано с влиянием на СНС постоянно напряженных барорефлекторных механизмов [57].

БРА или сартаны

АТ II вызывает спазм артерий, в первую очередь уносящей артерии, что радикально перестраивает работу почечного клубочка и увеличивает синтез или активность вазопрессина. При этом активируется СНС, увеличивается ЧСС, нарушается плавный плазматок через почку, что вызывает ее повреждение. Блокада РААС при помощи сартанов является максимально полной, поскольку предотвращает воздействие на специфические рецепторы АТ II при любом из путей продуцирования АТ II. Сартаны эффективно предотвращают кашель, возникающий при приеме иАПФ, блокируя вмешательство РААС в сосудистые, тканевые и клеточные реакции. БРА избирательно блокируют рецепторы 1 типа АТ II и стимулируют рецепторы АТ II 2 типа, что приводит к благоприятным антипролиферативным эффектам и вазодилатации.

Блокирующее действие сартанов на рецепторы к АТ II 1 типа в организме человека *in vivo* изучено недостаточно. Анализ эффективности лозартана у пожилых пациентов показал, что лозартан в большей степени, чем каптоприл, влияет на заболеваемость и смертность пациентов с ХСН [59]. Между группами больных, получавших лозартан и каптоприл, различий в плазменной концентрации норадреналина не отмечено.

Выявлено, что сартаны (лозартан) в большей степени, чем иАПФ (каптоприл), подавляют синтез катехоламинов. Очевидное преимущество лозартана в отношении смертности было обусловлено снижением частоты внезапной сердечной смерти, которая, как полагали, была результатом более полного подавления катехоламинов на тканевом уровне [60].

Магний

Микроэлемент, который играет важнейшую роль в гомеостазе организма, и в т.ч. воздействует на СНС. Магний влияет на способность к адаптации и уровень стресса, участвует в нейротрофических процессах и т.д. Под стрессом могут пониматься два феномена: стресс-реакция, т.е. физиологическая реакция организма на внешний раздражитель, включающая резкое повышение выработки адреналина (в 10-100 раз) и глюкокортикоидов, активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы, повышение ЧСС, АД) и стрессор, т.е. сам внешний раздражитель, вызывающий стресс-реакцию организма.

Результаты клинических наблюдений и экспериментов на животных свидетельствуют о том, что обостренная или болезненная реакция на стресс как ЦНС, так и периферической нервной системы усугубляется дефицитом магния и может смягчаться при умеренной гипермагнемии [60]. Стресс и магниевая недостаточность являются взаимно обуславливаемыми процессами, усугубляющими друг друга. Регулярные дотации магния значительно замедляют рост АД и альдостерон-стимулирующий эффект АТ II, в то время как дефицит магния повышает реакцию на ангиотензин [61].

Дефицит магния приводит к повышению АД, увеличению активности СНС и многим другим сердечно-сосудистым заболеваниям, что доказано многочисленными исследованиями (для обзора см. [62, 63]).

В стрессовой ситуации увеличивается выброс норадреналина и адреналина, способствующих выведению магния из клеток. При этом происходит истощение внутриклеточного магния, приводящее к высокой концентрации магния в первичной моче и потерям магния с мочой. Образующиеся при деградации жиров свободные жирные кислоты способствуют связыванию магния в нерастворимые соли, которые насыщают первичную мочу. Затем (уже в канальцах почек) эти магниевые соли практически не всасываются обратно и магний теряется с мочой [61].

После стресса уровень магния в крови снижается, при этом депо магния (мышцы, миокард, кости и т.д.) активируются. При нормальном поступлении магния с питанием или приеме магнийсодержащих препаратов снабжение клеток микроэлементом нормализуется и катехоламиновые воздействия удается нивелировать. У пациентов повышается резистентность к стрессу [64]. Если же пациент сохраняет свой прежний образ жизни и продолжает недополучать магний, формируются тяжелые последствия хронического магниевых дефицита, особенно у больных с цереброваскулярной патологией.

Достаточное суточное потребление магния (с пищей, водой или препаратами органического магния) связано со снижением концентраций

маркеров системного воспаления и эндотелиальной дисфункции сосудов, нормализацией АД. Использование магнийсодержащих препаратов является одним из эффективных психофармакологических методов, действующих как на повышение стрессоустойчивости, так и на снижение неблагоприятных изменений [65].

Заключение

Гиперсимпатикотония играет важную роль в развитии сердечно-сосудистой патологии, в частности, в возникновении АГ и поражении сердца. Можно констатировать, что для контроля АД у данного контингента больных требуется применение препаратов, модулирующих активность СНС. Активация СНС является возможной причиной многих осложнений, усугубляющих течение сердечно-сосудистой патологии.

Литература/References

1. Safaryan AS, Sargsyan VD. Sympathetic hyperactivity in patients with hypertension: pathogenesis and treatment. Part I. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(6):2693. (In Russ.) Сафарян А.С., Саргсян В.Д. Гиперсимпатикотония в патогенезе артериальной гипертензии и методы ее коррекции. Часть I. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2693. doi:10.15829/1728-8800-2020-2693.
2. Noll G, Wenzel RR, Schneider M, et al. Increased activation of sympathetic nervous system and endothelin by mental stress in normotensive offspring of hypertensive parents. Circulation. 1996;93(5):866-9. doi:10.1161/01.cir.93.5.866.
3. Saxena T, Azeema O, Saxena M. Pathophysiology of essential hypertension: an update. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2018;16(12):879-87. doi:10.1080/14779072.2018.1540301.
4. Converse RJ, Jacobsen TN, Toto RD, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. N Engl J Med. 1992;327(27):1912-8. doi:10.1056/NEJM199212313272704.
5. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
6. Ripp TM, Mordovin VF. 2018 ESC/ESH guidelines about new methods of treatment of hypertension — "DEVICE-BASED TREATMENT". "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2018;24(6):623-7. (In Russ.) Рипп Т.М., Мордовин В.Ф. Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества артериальной гипертензии 2018 года о новых методах лечения гипертензий — "DEVICE-BASED TREATMENT". Артериальная гипертензия. 2018;24(6):623-7. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-623-627.
7. Wray DW, Supiano MA. Impact of aldosterone receptor blockade compared with thiazide therapy on sympathetic nervous system function in geriatric hypertension. Hypertension. 2010;55(5):1217-23. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.147058.
8. Ohlstein EH, Brooks DP, Feuerstein GZ, Ruffolo RR. Inhibition of sympathetic outflow by the angiotensin II receptors antagonist, eprosartan, but not by losartan, valsartan or irbesartan: relationship to differences in prejunctional angiotensin II receptor blockade. Pharmacology. 1997;55(5):244-51. doi:10.1159/000139534.
9. Rupp H, Maisch B, Brill CG. Drug withdrawal and rebound hypertension: differential action of the central antihypertensive drugs moxonidine and clonidine. Cardiovasc Drugs Ther. 1996;10 (Suppl 1):251-62. doi:10.1007/BF00120495.
10. Bohmann C, Schollmeyer P, Rump LC. Effects of imidazolines on noradrenaline release in rat isolated kidney. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 1994;349:118-24.
11. Michel MC, Brodde OE, Schnepel B, et al. [3H]idazoxan and some other alpha 2-adrenergic drugs also bind with high affinity to a nonadrenergic site. Mol Pharmacol. 1989;35(3):324-30.
12. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. N Engl J Med. 1988;319(7):385-92. doi:10.1056/NEJM198808183190701.
13. Bousquet P, Hudson A, Jesús A García-Sevilla, Jun-Xu Li. Imidazoline Receptor System: The Past, the Present, and the Future. Pharmacol Rev. 2020;72(1):50-79. doi:10.1124/pr.118.016311.
14. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Clinical guidelines. Edited by Dedov II, Shestakova MV. 8th issue. Saharnyj diabet. 2017. p. 112. (In Russ.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. 8-й вып. Сахарный диабет. 2017. 112 с. ISBN: 978-5-91487-090-1. doi:10.14341/DM20171S8.
15. Ernsberger P, Haxhiu MA, Graff LM, et al. A novel mechanism of action for hypertension control: moxonidine as a selective I1-imidazoline agonist. Cardiovasc Drugs Ther. 1994;8(Suppl 1):27-41. doi:10.1007/BF00877082.
16. Kuppers HE, Jaeger BA, Luszick JH, Grave MA, et al. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild-to-moderate essential hypertension. J Hypertens. 1997;15(1):93-7. doi:10.1097/00004872-199715010-00010.
17. McKaigue JP, Harron DW. The effects of rilmenidine on tests of autonomic function in humans. Clin Pharmacol Ther. 1992;52(5):511-7. doi:10.1038/clpt.1992.179.

18. Reid JL, Panfilov V, MacPhee G, Elliot HL. Clinical pharmacology of drugs acting on imidazoline and adrenergic receptors. Studies with clonidine, moxonidine, rilmenidine, and atenolol. *Ann NY Acad Sci.* 1995;763:673-8. doi:10.1111/j.1749-6632.1995.tb32461.x.
19. Deinum J, Riksen NP, Lenders JW. Pharmacological treatment of aldosterone excess. *Pharmacol Ther.* 2015;154:120-33. doi:10.1016/j.pharmthera.2015.07.006.
20. Cody RJ. The sympathetic nervous system and the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 1997;80(9B):9J-14. doi:10.1016/s0002-9149(97)00832-1.
21. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3266-81. doi:10.1210/jc.2008-0104.
22. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, et al. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest.* 2007;131(2):453-9. doi:10.1378/chest.06-1442.
23. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C, et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol.* 1987;60(10):820-5. doi:10.1016/0002-9149(87)91030-7.
24. Krum H, Nolly H, Workman D, et al. Efficacy of eplerenone added to renin-angiotensin blockade in hypertensive patients. *Hypertension.* 2002;40(2):117-23. doi:10.1161/01.hyp.0000025146.19104.fe.
25. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation.* 2003;108(15):1831-8. doi:10.1161/01.CIR.0000091405.00772.6E.
26. Strauch B, Zelinka T, Hampf M, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *J Hum Hypertens.* 2003;17(5):349-52. doi:10.1038/sj.jhh.1001554.
27. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med.* 2008;168(11):1159-64. doi:10.1001/archinte.168.11.1159.
28. Gaddam K, Corros C, Pimenta E, et al. Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism: a prospective clinical study. *Hypertension.* 2010;55(5):1137-42. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141531.
29. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, et al. The effects of aldosterone antagonists in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Am J Hypertens.* 2015; 28(11):1376-85. doi:10.1093/ajh/hpv031.
30. Calhoun DA, White WB. Effectiveness of the selective aldosterone blocker, eplerenone, in patients with resistant hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2008;2(6):462-8. doi:10.1016/j.jash.2008.05.005.
31. Williams B, MacDonald TM, Caulfield M, et al. Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based therapy (PATHWAY) number 2: protocol for a randomised crossover trial to determine optimal treatment for drug-resistant hypertension. *BMJ Open.* 2015;5(8):e008951. doi:10.1136/bmjopen-2015-008951.
32. Pelliccia F, Rosano G, Patti G, et al. Efficacy and safety of mineralocorticoid receptors in mild to moderate arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2015;200:8-11. doi:10.1016/j.ijcard.2014.10.150.
33. The CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricle dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet.* 2001;357(9266):1385-90. doi:10.1016/s0140-6736(00)04560-8.
34. Schaeffers RF, Nuernberger J, Herrmann B, et al. Adrenoceptors mediating the cardiovascular and metabolic effects of alpha-methylnoradrenaline in man. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;289(2):918-25.
35. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, et al. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on b-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J.* 2004;25(15):1341-62. doi:10.1016/j.ehj.2004.06.002.
36. Podzolkov VI, Osadchy KK. Beta blockers: a look of the XXI century. *Russian Medical J.* 2006;14(10):737-42. (In Russ.) Подзолков В. И., Осадчий К. К. Бета адреноблокаторы: взгляд XXI века. *Русский медицинский журнал.* 2006;14(10):737-42.
37. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction. Systematic review and meta regression analysis. *BMJ.* 1999;318(7200):1730-7. doi:10.1136/bmj.318.7200.1730.
38. Concor (Bisoprolol): Monograph on the product. M.: RKI Sovero press, 2002 (JSC Reklamfilm). p. 111 (In Russ.) Конкор (Бисопролол): Монография по продукту. М.: РКИ Соверо пресс, 2002 (ОАО Рекламфильм). с. 111. ISBN: 5-900126-75-7.
39. Xiang S, Zhang N, Yang Z, et al. Achievement of a target dose of bisoprolol may not be a preferred option for attenuating pressure overload-induced cardiac hypertrophy and fibrosis. *Exper Ther Med.* 2016;12(4):2027-38. doi:10.3892/etm.2016.3570.
40. Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E, et al. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 2003;108(5):560-5. doi:10.1161/01.CIR.0000081775.72651.B6.
41. Fukui M, Goda A, Komamura K, et al. Changes in collagen metabolism account for ventricular functional recovery following betablocker therapy in patients with chronic heart failure. *Heart Vessels.* 2016;31(2):173-82. doi:10.1007/s00380-014-0597-1.
42. Fumagalli C, Maurizi N, Marchionni N, Fornasari D. β -blockers: Their new life from hypertension to cancer and migraine. *Pharmacol Res.* 2020;151:104587. doi:10.1016/j.phrs.2019.104587.
43. Hocht C, M Bertera F, S Del Mauro J, et al. What is the Real Efficacy of Beta-Blockers for the Treatment of Essential Hypertension? *Curr Pharm Des.* 2017;23(31):4658-77. doi:10.2174/1381612823666170608085109.
44. Lopez LM, Thorman AD, Mehta JL. Effects of amlodipine on blood pressure, heart rate, catecholamines, lipids and response to adrenergic stimulus. *Am J Cardiol.* 1990;66(17):1269-71. doi:10.1016/0002-9149(90)91118-p.
45. Wenzel RR, Allegranza G, Binggeli C, et al. Differential activation of cardiac and peripheral sympathetic nervous system by nifedipine: role of pharmacokinetics. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(7):1607-14. doi:10.1016/s0735-1097(97)00095-8.
46. Julius S. Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension. *Eur Heart J.* 1998;19 (Suppl. F):F14-8.
47. Martsevich SYu. The role of calcium antagonists in the modern treatment of cardiovascular diseases. *Russian Medical J.* 2003;11(9):539-41. (In Russ.) Марцевич С. Ю. Роль антагонистов кальция в современном лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Русский медицинский журнал.* 2003;11(9):539-41.
48. Dalhof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens.* 1992;5(2):95-110. doi:10.1093/ajh/5.2.95.

49. Tschudi MR, Criscione L, Novosel D, et al. Antihypertensive therapy augments endothelium-dependent relaxations in coronary arteries of spontaneously hypertensive rats. *Circulation*. 1994;89:2212-8. doi:10.1161/01.cir.89.5.2212.
50. Neumann J, Ligtenberg G, Oey L, et al. Moxonidine normalizes sympathetic hyperactivity in patients with eprosartan-treated chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(11):2902-7. doi:10.1097/01.ASN.0000143471.10750.8C.
51. Kailasam MT, Parmer RJ, Cervenka JH, et al. Divergent effects of dihydropyridine and phenylalkylamine calcium channel antagonists classes on autonomic function in human hypertension. *Hypertension*. 1995;26(1):143-9. doi:10.1161/01.hyp.26.1.143.
52. Saxena PR. Interaction between the renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic nervous systems. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19(Suppl 6):S80-8. doi:10.1097/00005344-199219006-00013.
53. Lacourciere Y, Brunne H, Irwin R, et al. Group at LcS. Effects of modulation of the renin-angiotensin-aldosterone system on cough. *J Hypertens*. 1994;12:1387-93.
54. Noll G, Wenzel RR, de Marchi S, Shaw S, et al. Differential effects of captopril and nitrates on muscle sympathetic nerve activity in volunteers. *Circulation*. 1997;95(9):2286-92. doi:10.1161/01.cir.95.9.2286.
55. Kober L, Torp-Pederson C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group*. *N Engl J Med*. 1995;333(25):1670-6. doi:10.1056/NEJM199512213332503.
56. Miura S, Ideishi M, Sakai T, et al. Angiotensin II formation by an alternative pathway during exercise in humans. *J Hypertens*. 1994;12:1177-81.
57. Urata H, Strobel F, Ganten D. Widespread tissue distribution of human chymase. *J Hypertens*. 1994;12(Suppl 1):17-22.
58. Dominiak P. Modulation of sympathetic control by ACE inhibitors. *Eur Heart J*. 1994;14(Suppl 1):169-72.
59. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study). *Lancet*. 1997;349(9054):747-52. doi:10.1016/s0140-6736(97)01187-2.
60. Rump LC, Oberhauser V, Schwertfeger E, Schollmeyer P. Experimental evidence to support ELITE. *Lancet*. 1998;351:644-5. doi:10.1016/S0140-6736(05)78427-0.
61. Gromova OA, Troshin IY. Magnesium and "diseases of civilization": a practical guide. Publishing house: GEOTAR-Media; 2018. p. 800. (In Russ.) Громова О.А., Трошин И.Ю. Магний и "болезни цивилизации": практическое руководство. Издательство: ГЕОТАР-Медиа; 2018. с. 800. ISBN: 978-5-9704-4527-3.
62. Safaryan AS, Sargsyan VS, Kamyshova TV, et al. The Role of Magnesium in the Development of Cardiovascular Diseases and the Possibility of their Prevention and Correction with Magnesium Preparations (Part 1). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(5):725-35. (In Russ.) Сафарян А.С., Саргсян В.Д., Камышова Т.В. и др. Роль магния в развитии сердечно-сосудистой патологии и возможности ее предотвращения и коррекции препаратами магния (Часть 1). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(5):725-35. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-5-725-735.
63. Safaryan AS, Sargsyan VS, Nebieridze DV. The Role of Magnesium in the Development of Cardiovascular Diseases and the Possibility of their Prevention and Correction with Magnesium Preparations (Part 2). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(3):457-64. (In Russ.) Сафарян А.С., Саргсян В.Д., Небиеридзе Д.В. Роль магния в развитии сердечно-сосудистой патологии и возможности ее предотвращения и коррекции препаратами магния (Часть 2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(3):457-64. doi:10.20996/1819-6446-2020-02-16.
64. Gromova OA, Kalacheva AG, Satarina TR, et al. The effect of the drug Magne B6 on the parameters of stress and cognitive function at high psychoemotional stress. *Difficult patient*. 2008;6(12):28-32. (In Russ.) Громова О.А., Калачева А.Г., Сатарина Т.Е. и др. Влияние препарата Магне В6 на параметры стресса и когнитивную функцию при высоких психоэмоциональных нагрузках. *Трудный пациент*. 2008;6(12):28-32.
65. Nogovitsina OR, Levitina EV. Neurological aspect of the clinic, pathophysiology and correction of disorders in attention deficit disorder. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2006;2:65-7. (In Russ.) Ноговицина О.Р., Левитина Е.В. Неврологический аспект клиники, патофизиологии и коррекции нарушений при синдроме дефицита внимания. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2006;2:65-7.