

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Л. И Кательницкая., Л. А. Хаишева

Ростовский государственный медицинский университет

Гендерные особенности клинического течения и лечения больных артериальной гипертензией

Л. И Кательницкая., Л. А. Хаишева.

Ростовский государственный медицинский университет

Цель. Изучить у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) гендерные особенности сосудодвигательной функции эндотелия (ФЭ) и скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), а также эффект на них амлодипина (Нормодипин, Гедеон Рихтер).

Материал и методы. Обследовано 57 пациентов с АГ 1-2 степени. Пациенты были рандомизированы на 4 группы: женщины до 50 лет (группа 1), женщины старше 60 лет (группа 2), мужчины до 50 лет (группа 3), мужчины старше 60 лет (группа 4). Сосудодвигательную ФЭ оценивали с помощью ультрасонографии, СРПВ оценивали с помощью объемной сфигмографии. Антигипертензивное лечение амлодипином продолжалось в течение 12 недель.

Результаты. Более низкое систолическое артериальное давление (АД), нормальные показатели ФЭ и СРПВ наблюдались у женщин с сохраненной менструальной функцией. После наступления менопаузы женщины имели более высокое пульсовое АД. Амлодипин был более эффективен при монотерапии у женщин, у которых АД достигло целевых значений в 60% случаев. Амлодипин улучшал состояние сосудистой стенки.

Заключение. Нарушения ФЭ и СРПВ у женщин развиваются позже, чем у мужчин, однако после наступления менопаузы темпы прогрессирования этих нарушений у женщин опережают таковые у мужчин того же возраста.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эндотелиальная функция, гендерные различия, амлодипин

РФК 2008;1:76-80

Gender differences of arterial hypertension and antihypertensive therapy

L.I. Katelnitskaya., L.A. Haisheva.

Rostov State Medical University

Aim. To study gender differences of endothelial vasomotor function and pulse wave velocity (PWV) in patients with arterial hypertension (HT) and to evaluate effects of amlodipine (Normodipine, Gedeon Richter) on these parameters.

Material and methods. 57 patients with HT of 1-2 stages were involved in the study. Patients were randomized to 4 groups: women under 50 y.o. (group 1), women older than 60 y.o. (group 2), men under 50 y.o. (group 3) and men older than 60 y.o. (group 4). Endothelium vasomotor function was estimated by ultrasonography. PWV was estimated by volume sphygmography. Patients received antihypertensive therapy with amlodipine during 12 weeks.

Results. The lowest levels of systolic blood pressure (BP), normal endothelium function and PWV were observed in women with normal menses. The highest levels of pulse BP were found in menopausal women. Amlodipine monotherapy had better antihypertensive effect in women than in men. BP target levels were reached in 60% of amlodipine treated women. Besides amlodipine improved vascular endothelial function.

Conclusion. Disorders of endothelial function and PWV begin later in women than in men, however after menopause the rate of these disorders development in women is faster than in men of similar age.

Key words: arterial hypertension, endothelial function, gender differences, amlodipine

Rational Pharmacother. Card. 2008;1:76-80

Среди всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) одно из первых мест по количеству проведенных исследований занимает артериальная гипертензия (АГ), за которой следуют застойная сердечная недостаточность и цереброваскулярные заболевания [17]. Скорость появления новых данных об эффективности того или иного вида терапии ССЗ настолько высока, что определение тактики лечения постоянно усложняется. Большое число клинических рекомендаций по лечению и диагностике АГ, по-видимому, отражает неудовлетворенность качеством существующих документов [2].

Во 2-ой версии Российских рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению АГ определена основная цель лечения пациентов с АГ: снижение риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [5]. Множество завершившихся в последние годы исследований наглядно продемонстрировали, что только «жесткий» контроль АД может снизить частоту ССО (инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кро-

вообращения, хронической сердечной недостаточности) у пациентов с АГ [9]. Однако эффективность лечения АГ с учетом пола остается малоизученной, хотя значимость АГ как фактора риска смерти от ССО особенно велика именно у женщин. Лишь отдельные исследования указывают на большую эффективность лечения АГ у женщин [16].

При определении места того или иного класса препаратов в лечении АГ принимают во внимание их способность предотвращать ССО и увеличивать выживаемость, органопротективные свойства, спектр возможных нежелательных явлений (НЯ) и выраженность антигипертензивного действия.

Антагонисты кальция используются в клинической практике уже более 40 лет, что обусловлено достаточно выраженным их антигипертензивным эффектом, метаболической нейтральностью и малым количеством НЯ. Эти препараты обладают и другими преимуществами [3].

В последнее десятилетие наряду с давно известными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (возраст, пол, АД, курение, уровень холестерина) изучается дисфункция эндотелия. В Европейских рекомендациях по АГ (2007) в качестве одного из критериев эффективности гипотензивной терапии рассматривается скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) по сосудам эластического типа. Несомненно, что патологические процессы в сосудистой стенке играют важную роль в генезе и прогрессировании АГ.

Цель исследования – изучение гендерных особенностей сосудодвигательной функции эндотелия (ФЭ) и скорости распространения пульсовой волны у пациентов с АГ, а также особенностей гипотензивной терапии амлодипином (Нормодипин, Гедеон Рихтер).

Материал и методы

В открытом исследовании участвовало 57 больных АГ 1-2-й степени (средний возраст $56,4 \pm 2,6$ г). Все пациенты были разделены на следующие группы: 1-я группа – женщины в возрасте до 50 лет с сохраненной менструальной функцией (16 человек); 2-я группа – женщины старше 60 лет в постменопаузе (14 человек); 3-я группа – мужчины в возрасте до 50 лет (12 человек); 4-я группа – мужчины старше 60 лет (15 человек).

В исследование не включались пациенты с любыми острыми заболеваниями или обострением хронических заболеваний, а также хроническими заболеваниями в фазе суб- и декомпенсации.

У всех пациентов диагноз АГ установлен на основании клинических «казуальных» измерений АД в соответствии с Российскими рекомендациями (2004). За 14 дней до начала исследования после оценки исходной тяжести АГ и возможности проведения монотерапии всем пациентам отменяли предшествующую антигипертензивную терапию.

Наличие ожирения у обследованных больных констатировали, используя классификацию ВОЗ (1997 г.) в зависимости от индекса массы тела (ИМТ): ИМТ < 18,0 кг/м² – истощение, недостаточная масса тела; ИМТ от 18 до 24,9 кг/м² – нормальная масса тела; ИМТ от 25 до 29,9 кг/м² – избыточная масса тела; ИМТ от 30 до 34,9 кг/м² – ожирение I степени; ИМТ от 35 до 40 кг/м² – ожирение II степени; ИМТ > 40 кг/м² – ожирение III степени.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводили с помощью ATL APOGEE 800 PLUS (США), оснащенного линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7,0 МГц (разрешающая способность 0,01 мм). Реакцией на усиление кровотока является эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД), которая рассчитывалась как отношение разницы между диаметром плечевой артерии (ПА) при реактивной гиперемии и в покое к ее диаметру в покое и выражалась в процентах.

Реакция на нитроглицерин – это проявление эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНЗВД), которая рассчитывалась аналогичным способом. Нормальной реакцией ПА условно принято считать ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10% и более от исходного уровня, а на прием нитроглицерина – более чем на 19%. Меньшая степень дилатации или вазоконстрикция считаются патологической [13].

СРПВ определяли методом объемной сфигмографии. Многие авторы отмечают, что СРПВ по сосудам эластического типа с возрастом увеличивается в большей степени, чем по сосудам мышечного типа. Так, Н.Н. Савицкий, основываясь на данных Ludwig (1936), определял следующие нормы СРПВ по сосудам эластического типа в зависимости от возраста (Сэ, м/с): 14-30 лет – 5,7; 31-50 лет – 6,6; 51-70 лет – 8,5; 71 год и старше – 9,8. По сосудам мышечного типа СРПВ составляет (См, м/с): 14-20 лет – 6,1; 21-30 лет – 6,8; 31-40 лет – 7,1; 41-50 лет – 7,4; 51 год и старше – 9,3 [6].

Определение СРПВ по См и Сэ проводили на компьютерном комплексе для исследования электрической и механической деятельности сердечно-сосудистой системы «Поли-Спектр» (ООО «Нейро-Софт», Иваново). Результаты считались объективными при коэффициенте репрезентативности не менее 0,890 и коэффициенте повторяемости 0,935 [11].

Все пациенты получали амлодипин в начальной дозе 5-10 мг/сут. Об эффективности лечения судили на основании измерения АД через каждые 4 недели от начала терапии. В случае недостаточного эффекта доза препарата увеличивалась на 5 мг/сут до 10 или 15 мг/сут, при необходимости через 8 недель добавляли Диротон (лизиноприл, Гедеон Рихтер) в дозе 10 мг. Все исследования проводили до начала терапии и спустя 12 недель после нее.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы статистического анализа «Statistica. 6» (Statsoft, США). За статистически значимые принимались различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Систолическое АД (САД) у женщин до 50 лет было ниже, чем у женщин в постменопаузе и мужчин 3-й группы ($p < 0,05$). С возрастом наблюдалось повышение САД как у мужчин, так и у женщин. У больных старших возрастных групп значения САД были сопоставимы, причем у женщин старше 60 лет наблюдалась тенденция к более высоким цифрам АД, чем у мужчин. Диастолическое АД (ДАД) в группах до 50 лет не имело половых различий. В старших возрастных группах отмечено снижение этого показателя, причем степень снижения у женщин была несколько выше. Также

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов с АГ (M±m)

Показатель	Группа 1 (n=16)		Группа 2 (n=14)		Группа 3 (n=12)		Группа 4 (n=15)	
	женщины				мужчины			
Возраст, годы	49,1±1,4	66,5±1,8 ^a	48,2±1,3	64,2±2,3 ^a				
ИМТ, кг/м ²	26,3±0,4	28,7±0,3 ^{ab}	25,7±0,6	26,4±0,3				
САД, мм рт.ст.	142,6±1,3 ^b	166,0±1,6 ^a	152,5±1,7	160,1±2,1				
ДАД, мм рт.ст.	98,4±1,5	89,2±1,3 ^{ab}	103,3±1,2	94,8±1,7 ^a				
ПАД, мм рт.ст.	46,1±0,7	73,1±0,9 ^{ab}	51,2±0,9	62,6±1,1 ^a				
ЧСС, уд/мин	72,3±1,9	82,7±1,5 ^a	75,1±1,1	79,6±1,4				

a – p<0,05 между показателями в группах пациентов одного и того же пола; b – p<0,05 между показателями в группах пациентов одинаковой возрастной категории

Таблица 2. Скорость распространения пульсовой волны у обследованных пациентов с учетом возрастно-половых различий, (M±m)

Показатель	Группа 1 (n=16)	Группа 2 (n=14)	Группа 3 (n=12)	Группа 4 (n=15)
Сэ, м\с	10,23±0,22	12,03±0,32 ^a	8,23±0,39 ^b	11,48±0,37 ^a
См, м\с	8,45±0,38	9,17±0,46	8,63±0,42	9,28±0,51

a – p<0,05 между показателями в группах пациентов одного и того же пола; b – p<0,05 между показателями в группах пациентов одинаковой возрастной категории

отмечено повышение пульсового АД (ПАД) с возрастом, которое достигало максимальных значений у женщин старше 60 лет. Полученные данные совпадают с работами других авторов, в которых показана большая распространенность именно систолической АГ у пациентов пожилого и старческого возраста. Результаты Российской научно-практической программы АРГУС свидетельствуют о том, что на долю изолированной систолической АГ (ИСАГ) приходится 56% случаев впервые выявленной АГ у пациентов старше 55 лет [4]; в нашем исследовании ИСАГ наблюдалась у 71% женщин старшей возрастной группы.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) у мужчин 3-й группы была незначительно выше, чем у женщин 1-й группы (p>0,05). Возрастное увеличение ЧСС максимально проявилось у женщин пожилого возраста.

В настоящее время повсеместно резко возрастает доля лиц, страдающих ожирением. В докладе экспертов ВОЗ ожирение характеризуется как эпидемия [20]. У женщин риск неблагоприятных исходов при избыточной массе тела гораздо выше, чем у мужчин. Так, каждый килограмм, набранный после 20-летнего возраста, увеличивает риск развития ССЗ на 5,7% у женщин и на 3,1% у мужчин. Согласно рекомендациям, женщинам следует избегать ИМТ более 25 кг/м². Тем не менее, в большинстве стран ИМТ у женщин заметно выше, чем у мужчин. [10]. В нашем исследовании у пациентов моложе 50 лет наблюдалось равное повышение ИМТ, но после наступления менопаузы женщины имели достоверно большую массу тела, чем пациенты остальных групп.

У женщин обнаружена прямая корреляционная связь между ИМТ и величинами САД и ДАД; коэффициенты корреляции составили, соответственно, 0,43 и 0,41 (p<0,05). Полученные нами корреляции подтверждают тот факт, что повышенный ИМТ является одним из важных факторов риска развития ССЗ. Наличие из-

быточной массы тела увеличивает риск развития ИБС, в среднем, в 2 – 3 раза, а при увеличении ИМТ на одну единицу частота коронарных событий возрастает на 10% [18].

При изучении сосудодвигательной ФЭ (рис. 1) выявлено, что женщины 1-й группы даже при наличии АГ имеют практически нормальные показатели ЭЗВД и ЭНЗВД. У мужчин 3-й группы на фоне повышенных цифр АД мы наблюдали тенденцию к нарушению ЭЗВД и ЭНЗВД. С возрастом независимо от пола происходит дальнейшее нарушение реакции эндотелия как на реактивную гиперемия, так и на введение нитроглицерина). Причем, женщины 2-й группы имеют минимальные значения ЭЗВД и ЭНЗВД по сравнению с пациентами 1-й и 4-й групп (p<0,05). Надо отметить, что у 28,6% женщин старшей возрастной группы отмечена парадоксальная реакция на реактивную гиперемия, проявляющаяся не дилатацией сосуда, а его вазоконстрикцией. Таким образом, можно сказать, что у жен-

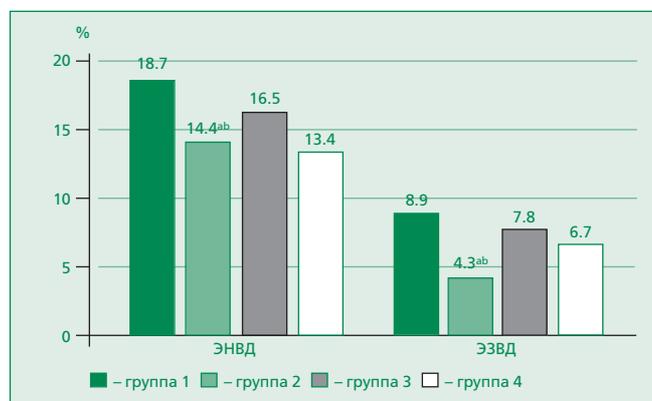


Рисунок 1. Показатели сосудодвигательной функции эндотелия у обследованных пациентов (УЗИ, %)

a – p<0,05 между показателями в группах пациентов одного и того же пола; b – p<0,05 между показателями в группах пациентов одинаковой возрастной категории

цин дисфункция эндотелия развивается позже, чем у мужчин, но темпы ее прогрессирования выше.

Сохранение ФЭ у женщин 1-й группы, вероятно, связано с протективным воздействием эстрогенов на сосудистую стенку. [1]. По данным Volego и др. [12], эстрогены обладают вазодилатирующим эффектом благодаря повышению активности эндотелиальной NO-синтетазы и увеличению продукции эндогенного оксида азота.

Любое экзогенное или эндогенное воздействие на стенку сосуда проявляется дисфункцией эндотелия – основным фактором прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. При патологической реакции на усиление кровотока в виде недостаточной вазодилатации или вазоконстрикции развивается органическая перестройка стенки сосуда, что приводит к его ремоделированию. Именно эластичность сосудистой стенки оказывает существенное влияние на СРПВ.

Известно, что показатели упругости артериальной стенки у одного и того же человека не являются постоянными. С возрастом эластичность утрачивается, а СРПВ возрастает, преимущественно, в Сэ [8, 11]. Как видно из табл. 2, СРПВ по Сэ повышена у мужчин обеих возрастных групп, однако в 4-й группе это повышение было значимо выше. У женщин с сохраненной репродуктивной функцией (группа 1) наблюдаются нормальные значения СРПВ по Сэ, однако с возрастом (группа 2) этот показатель повышается. СРПВ по См не имела ни возрастных, ни половых различий, хотя у старших больных АГ наблюдалась тенденция к ее увеличению.

У мужчин выявлена прямая связь между возрастом и Сэ ($r=0,34$, $p<0,05$ для пациентов 3-й группы и $r=0,72$, $p<0,05$ для 2-й группы – в среднем $r=0,53$, $p<0,05$). Для См у мужчин такой связи не выявлено. У женщин 1-й группы корреляция между возрастом и СРПВ очень слабая ($r=0,22$, $p<0,05$), однако во 2-й группе влияние возраста усилилось ($r=0,49$, $p<0,05$); в среднем, у женщин $r=0,34$, $p<0,05$. В отличие от муж-

чин См у женщин напрямую зависит от возраста: $r=0,16$, $p<0,05$ и $r=0,31$, $p<0,05$ для пациенток 1-й и 2-й группы, соответственно.

Повышение СРПВ, как и эндотелиальная дисфункция, является предиктором развития ССО. В Европейских рекомендациях (2007) они относятся к признакам поражения органов-мишеней при АГ. Благоприятное действие амлодипина на СРПВ отличает его от других классов гипотензивных препаратов (диуретики, некоторые бета-адреноблокаторы). По данным исследования ASCOT [19], при применении комбинации амлодипин/периндоприл частота новых случаев сахарного диабета была на 30% ниже, чем при комбинации ателнол/диуретик. Частота летальных исходов ССО при первой комбинации была ниже на 24%, а нефатального инфаркта миокарда – на 13%. Надо отметить, что эти различия получены на фоне сопоставимых снижений САД и ДАД и связаны с большим снижением среднего давления в аорте и СРПВ при первой комбинации.

В настоящее время не существует сомнений в гендерных различиях ответа на фармакотерапию. Известно, что эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у женщин ниже, чем у мужчин; в меньшей степени это можно сказать и о бета-адреноблокаторах [7]. Подобные особенности наблюдаются и у амлодипина. В исследовании ACCT (Amlodipine Cardiovascular Community Trial) впервые показано, что эффективность этого препарата у женщин достоверно выше [15]. В то же время, в России смертность мужчин от болезней системы кровообращения во всех возрастных группах выше, чем у женщин, однако при возникновении ССО выживаемость среди последних снижается.

Надо отметить, что достичь целевых значений АД при монотерапии амлодипином в течение 12 недель удалось у 44,4% мужчин (12 пациентов) и 60% женщин (18 пациенток). Динамика показателей САД с учетом гендерных особенностей представлена на рис. 2.

У мужчин независимо от возраста и женщин 2-й группы отмечено достоверное снижение САД, причем эффективность амлодипина у женщин была существенно выше. На фоне терапии амлодипином наблюдалось достоверное снижение ДАД во всех группах (рис. 3).

Помимо нормализации САД и ДАД, проводимая гипотензивная терапия позволила также снизить ПАД у пациентов старших возрастных групп. У мужчин через 12 недель терапии ПАД достоверно снизилось с $62,6 \pm 1,1$ мм рт.ст. до $53,2 \pm 1,5$ мм рт.ст. ($\Delta=15,1\%$; $p<0,05$). Максимальные изменения наблюдались у женщин 2-й группы, у которых ПАД снизилось с $73,1 \pm 0,9$ до $54,2 \pm 1,7$ мм рт.ст. ($\Delta=26\%$; $p<0,05$).

Продолжительность наблюдения была недостаточна для оценки морфометрических изменений со сто-

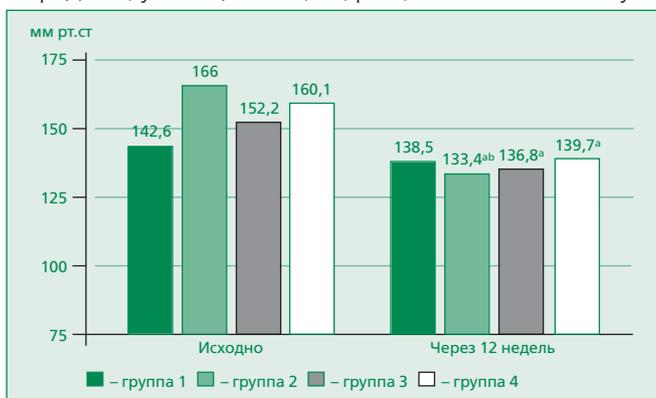


Рисунок 2. Динамика САД в течение 12 недельного периода терапии амлодипином

a – $p<0,05$ между показателями до и после лечения;

b – $p<0,05$ между показателями в группах пациентов одинаковой возрастной категории.

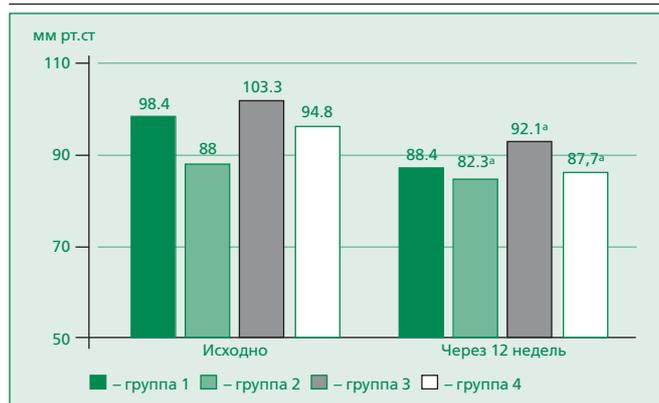


Рисунок 3. Динамика ДАД в течении 12 недельного периода терапии амлодипином

a – $p < 0,05$ между показателями до и после лечения;

b – $p < 0,05$ между показателями в группах пациентов одинаковой возрастной категории.

роны сердечно-сосудистой системы. В ходе исследования отмечена лишь тенденция к снижению СРПВ по Сэ. При изучении ФЭ наблюдалось улучшение ЭНЗВД, а у женщин 2-й группы отмечено и достоверное повышение ЭЗВД с 4,3% до 6,7%. При этом вазоконстрикции у пациенток не отмечалось.

Литература

- Маличенко С.Б., Халидова К.К. Особенности артериальной гипертонии в постменопаузе. *Атмосфера. Кардиология* 2002;2: 31-4.
- Гиляревский С.Р. Трудности использования доказательной информации при создании современных клинических рекомендаций по лечению артериальной гипертонии. *Международный журнал медицинской практики* 2005;2:5 – 7.
- Карпов Ю.А. Применение антагонистов кальция у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца: современное состояние вопроса. *Кардиология* 2000;10: 52-5.
- Моисеев В. С., Кобалава Ж. Д. Артериальная гипертония у лиц старших возрастных групп. М.: АРГУС; 2002.
- Комитет экспертов ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; приложение: 1-20.
- Савицкий Н.Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики. Ленинград: Медицина; 1974.
- Терещенко С.Н., Жиров И.В., Успенская О.В. Место амлодипина в лечении хронической сердечной недостаточности у женщин. *Кардиология* 2007;7:56-9
- Фофанов П.Н. Учебное пособие по механокардиографии. Ленинград: ВМА имени С.М. Кирова; 1977.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. 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(23): 2981-97.
- Anderson J.W. Konz E.C. Obesity and disease management: Effects of weight loss on co morbid conditions. *Obes Res* 2001; 9(Suppl 4): 326S-34S.

В ходе терапии не наблюдалось побочных эффектов, потребовавших отмены препарата. У 4-х пациентов (3 женщины и 1 мужчина) отмечена пастозность стоп. Необходимо отметить, что в отличие от других антагонистов кальция дигидропиридинового ряда особенностью действия амлодипина является отсутствие активации симпатической нервной системы и развития рефлекторной тахикардии [14]. Ни у одного из больных не наблюдалось тахикардии, потребовавшей отмены препарата или коррекции терапии.

Заключение

Нарушение ФЭ и эластичности сосудистой стенки у женщин наступает позже, однако после наступления менопаузы темпы прогрессирования этих нарушений опережают таковые у мужчин того же возраста.

При выборе гипотензивной терапии необходимо учитывать гендерные особенности действия препаратов. Амлодипин более эффективным в качестве монотерапии оказался у женщин. Его применение у женщин позволило добиться нормализации АД в 60% случаев и в целом улучшить состояние сосудистой стенки.

- Asmar R., Benetos A., Topouchian J. et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement: validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;26(3):485-90.
- Bolego C., Cignarella A., Sanvito P., et al. The acute estrogenic dilation of rat aorta is mediated solely by selective estrogen receptor- α agonists and is abolished by estrogen deprivation. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 313(3):1203-8.
- Corretti T.C., Anderson T.J., Benjamin E.L. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(2):257-65.
- Goldsmith S.R. Effect of amlodipine and felodipine on sympathetic activity and baroreflex function in normal humans. *Am J Hypertens* 1995;8(9):902-8.
- Kloner R., Sowers J., DiBona G., et al. Sex- and age-related antihypertensive effects of amlodipine. *Am J Cardiol* 1996;77(9):713-22.
- Loeb E.D., Diamond J.A., Krakoff L.R., Phillips R.A. Sex Difference in response of blood pressure to calcium antagonism in the treatment of moderate-to-severe hypertension. *Blood Press Monit* 1999;4(5):209-12.
- Pater C. Current trends in the cardiovascular clinical trial arena (I). *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2004;5: 4-8.
- Poirier P., Despres J.P. Exercise in weight management of obesity. *Cardiol Clin* 2001;19(3):459-70.
- Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R., et al for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9489):895-906.
- World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894:i-xii, 1-253.