

Оценка клинической эффективности селективных бета-адреноблокаторов у больных артериальной гипертензией 1–2 степени

В.А. Буданова, А.В. Кулюцин, М.В. Лукьянова, В.Э. Олейников

Медицинский институт Пензенского государственного университета, кафедра терапии, Пенза, Россия

Буданова В.А. — к.м.н., старший преподаватель кафедры терапии; Кулюцин А.В. — к.м.н., доцент кафедры терапии; Лукьянова М.В. — аспирант кафедры терапии; Олейников В.Э. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии.

Контактная информация: Медицинский институт Пензенского государственного университета, кафедра терапии, ул. Лермонтова, д. 28, корпус 7, 440026 Пенза, Россия. Тел.: (8412) 56–30–29. Факс: (8412) 56–08–63. E-mail: kafterpgmi@mail.ru (Олейников Валентин Элиевич).

Резюме

Актуальным остается вопрос о целесообразности применения β -адреноблокаторов в качестве первой линии терапии артериальной гипертензии. Между тем, успешное применение β -адреноблокаторов у больных гипертензией предполагает систематизированные представления об особенностях фармакодинамики и фармакоэкономических аспектах. С этих позиций в открытом проспективном исследовании проведена сравнительная оценка современных селективных β -адреноблокаторов — бетаксолола (Локрен®, Sanofi-Aventis) и метопролола тартрата (Эгилор ретард®, Egis) в группе больных ($n = 68$), страдающих артериальной гипертензией 1–2 степени, I–II стадии в возрасте от 40 до 59 лет. Показана сходная клиническая эффективность препаратов при более низкой среднегодовой стоимости лечения в случае использования Эгилор ретард®.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, симпатикотония, β -адреноблокаторы, фармакоэкономический анализ.

Cardioselective beta-blockers: clinical efficiency in hypertensive patients

V.A. Budanova, A.V. Kulyutsin, M.V. Lukyanova, V.E. Oleynikov

Therapy Department, Medical Institute of the Penza State University, Penza, Russia

Corresponding author: Medical Faculty of Penza State University, Therapy Department, 28 Lermontov st., corp 7, 440026 Penza, Russia. Phone: (8412) 56–30–29. Fax: (8412) 56–08–63. E-mail: kafterpgmi@mail.ru (Oleynikov Valentine, MD, PhD, Head of the Therapy Department at Medical Institute of the Penza State University).

Abstract

Pharmacodynamic and pharmacoeconomical characteristics of two selective beta-blockers, betaxolol (Lokren®, Sanofi-Aventis) and metoprolol tartrate (Egilok retard®, Egis) were assessed in an opened prospective comparative clinical trial in a group of 68 patients (40–59 years) with 1–2 stages hypertension. Both drugs exhibited similar efficacy, but the cost of treatment was less for metoprolol retard.

Key words: arterial hypertension, beta-blockers, pharmacoeconomy analysis.

Статья поступила в редакцию: 08.08.09. и принята к печати: 16.08.09.

Введение

Можно ли представить терапию артериальной гипертензии без бета-адреноблокаторов (БАБ)? В последние 3 года широко дискутируется вопрос о целесообразности применения БАБ в качестве первой линии терапии артериальной гипертензии (АГ). Однако аргументы в пользу отказа от широкого использования БАБ получены при применении относительно старых препаратов с большим количеством негативных эффектов, в частности атенолола. Именно атенолол использовался в таких исследованиях, как ELSA, USPDS, ASCOT, по результатам которых разрабатывались рекомендации по применению БАБ [1].

Между тем, именно БАБ в большей степени, чем представители других классов антигипертензивных

препаратов способствуют уменьшению симпатических влияний на миокард, являясь конкурентными антагонистами по отношению к бета-адренорецепторам.

Последствия симпатикотонии, как известно, заключаются в:

- структурном ремоделировании (то есть утолщении стенки и относительном уменьшении внутреннего диаметра сосудов) сосудистой стенки преимущественно резистивного русла, что в свою очередь хронизирует гиперреактивность артериального русла [2]. Структурные изменения в сосудах принимают участие в формировании ишемии миокарда, церебросклероза, нефроангиосклероза;
- аритмогенном эффекте [3];

- развитии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) (известно, что норадреналин (НА) способен вызвать гипертрофию миокардиоцитов *in vitro* [4–5]);
- активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС), модуляции высвобождения ренина почками [6];
- развитии метаболических изменений — формировании гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, которые влекут за собой нарушения липидного обмена;
- развитии тромботических нарушений — констрикции посткапиллярных венул со снижением объема циркулирующей плазмы, прямой стимуляции адреналином агрегационной способности тромбоцитов [7–8].

Повышенная симпатическая активность является важным прогностическим показателем, определяющим выживаемость больных [9]. Бета-адренорецепторы являются одной из мишеней преодоления этой проблемы.

БАБ представляют достаточно разнородную по фармакологическим свойствам группу лекарственных средств, включающих кардиоселективные и неселективные препараты. Успешное применение БАБ у больных АГ предполагает систематизированное представление о механизмах действия препаратов, особенностях фармакодинамики, возможных побочных реакциях и взаимодействии с другими средствами, дифференцированный выбор препарата в конкретной ситуации.

Материалы и методы

В открытое, проспективное исследование включено 68 человек, 37 (54,4 %) мужчин и 31 (45,6 %) женщина, в возрасте от 40 до 59 (средний возраст $46,1 \pm 1,8$ года), страдающих АГ 1–2 степени, I–II стадии. Давность АГ колебалась от 1 года до 18 лет ($8,2 \pm 1,6$ года). Пациенты включались в исследование после подтверждения диагноза гипертонической болезни и степени заболевания по результатам офисного измерения артериального давления (АД) при трехкратном посещении врача с последующим проведением суточного мониторирования АД (СМАД). Критериями включения являлись: 1) возраст от 30 до 70 лет; 2) уровни систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) — $140 < \text{САД} < 180$ и/или $90 < \text{ДАД} < 110$ мм рт. ст.; 3) подписанное информированное согласие. Критериями исключения были: 1) симптоматические АГ; 2) нарушение мозгового кровообращения или инфаркт миокарда в течение последних 6 мес.; 3) нестабильная стенокардия; 4) застойная сердечная недостаточность; 5) синдром слабости синусового узла; 6) синоатриальная и атриовентрикулярная блокада 2–3 степени;

7) инсулинзависимый сахарный диабет. Пациенты были распределены на две группы: пациенты первой группы, включавшей 35 человек, получали бетаксолол (Локрен®, Sanofi Aventis, Франция); 33 пациента второй группы принимали метопролола тартрат (Эгилор ретард®, Egis, Венгрия). Группы были сопоставимы по численности, полу, антропометрическим показателям, не различались достоверно по уровню офисных значений САД, ДАД и частоте сердечных сокращений (ЧСС), факторам риска, в том числе по соотношению в группах мужчин старше 55 лет (табл. 1).

Препараты назначались после двухнедельного отмывочного периода: бетаксолол в дозе 10–20 мг/сут., метопролола тартрат — 50–200 мг/сут. Титрование дозы производили с учетом ЧСС, АД и клинической эффективности на 2-й, 4-й, 8-й и 12-й неделях, а также по результатам контрольного СМАД на 24-й неделе. При недостижении целевых значений АД (САД > 140 и ДАД > 90 мм рт. ст.) добавляли гидрохлортиазид в дозе 12,5–25 мг/сут.

СМАД проводили до начала лечения и на фоне лекарственной терапии через 24, 48 и 96 недель на аппарате BP Lab («Петр Телегин», Россия). Заданные нормальные значения АД соответствовали в период бодрствования уровню менее 135/85 мм рт. ст., в период сна — менее 120/70 мм рт. ст., степень снижения АД в ночные часы 10–20 % (Е.О. Brien и J. Staessen, 1998). Оценивались: 1) усредненные показатели САД, ДАД, ЧСС в различные периоды суток; 2) среднесуточное пульсовое АД (ПД); 3) среднее АД (АД_{ср}); 4) максимальные и минимальные показатели АД и ЧСС; 5) степень ночного снижения АД или суточный индекс (СИ); 6) индекс времени «нагрузки гипертензией» САД и ДАД (ИБ); 7) дневные и ночные показатели вариабельности САД и ДАД (ВАР САД и ДАД); 8) величина утреннего подъема (ВУП САД и ВУП ДАД) и скорость утреннего подъема (СУП САД и СУП ДАД); 9) двойное произведение (ДП), отражающее нагрузку на сердечно-сосудистую систему, рассчитывали по формуле $\text{АД} \cdot \text{ЧСС} / 100$ [10–12].

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводили амбулаторно до начала лечения и через 24 и 48 недель на аппарате «Aloka 4000 Plus». Оценивали диастолическую функцию сердца по следующим показателям: V_e — максимальная скорость раннего диастолического наполнения (м/с); V_a — максимальная скорость позднего диастолического наполнения (м/с); V_e / V_a — соотношение раннего и позднего диастолического наполнения; IVRT — время изоволюметрического расслабления (мс).

Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ В 1 И 2 ГРУППАХ ПО РЯДУ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ($M \pm SD$)

Показатель	Группа 1 (n = 35)	Группа 2 (n = 33)	p
Средний возраст (лет)	$45,9 \pm 1,4$	$49,5 \pm 0,99$	0,1
Муж. > 55 лет, %	8,3 %	18,2 %	0,5
Жен. > 65 лет, %	-	-	-
Индекс массы тела, кг/м ²	$28,3 \pm 0,64$	$28,4 \pm 0,65$	0,26
САД, мм рт. ст.	$148,2 \pm 2,0$	$144 \pm 3,18$	0,5
ДАД, мм рт. ст.	$94,2 \pm 0,9$	$98,3 \pm 2,6$	0,5

Примечания: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; p — уровень значимости.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ БЕТАКСОЛОЛОМ

		На фоне лечения	
		Неделя 24	Неделя 96
День			
САД, мм рт. ст.	142 (132;151)	132 ± 14,2****	129 ± 13,4**
ДАД, мм рт. ст.	94 ± 7,1	83 ± 9,9****	78,5 ± 9,9***
ИВ САД, %	46 (20;77)	6 (0;49)****	14,3 (0;26,3)****
ИВ ДАД, %	70 (36;81)	10 (1;45)****	1,8 (0,95;43,5)****
ПД, мм рт. ст.	47 ± 5,7	48 ± 7,2	49 ± 7,2
АДср, мм рт. ст.	109,6 ± 8,4	98,8 ± 10,8****	95,9 ± 7,8****
ЧСС, в 1 мин.	77,6 ± 8,9	62,9 ± 6,8****	64,2 ± 8,5****
ИДП	109,2 ± 12,0	81,8 ± 11,1****	83,9 ± 14,4****
Ночь			
САД, мм рт. ст.	122 ± 13,8	118 ± 14,7****	115,5 (108;122)**
ДАД, мм рт. ст.	76 ± 9,7	71 ± 8,6****	68 ± 9,1****
ИВ САД, %	36,4 (4;83)	6,9 (2;44)***	6,25 (0;29)****
ИВ ДАД, %	47 (33,3;93)	20 (2,2;52)****	11,7 (0;39,7)****
ПД, мм рт. ст.	44 ± 7,3	48 ± 8,6	47 ± 7,9
АДср, мм рт. ст.	94 ± 12,0	87,0 ± 9,5****	85,9 ± 8,9**
ЧСС, в 1 мин.	63,9 (57;68)	56,3 ± 6,3***	56,4 ± 7,8*
ИДП	79 (70;87)	67,1 ± 10,5	67,2 ± 13,7

Примечания: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИБ — индекс времени гипертензии; ПД — среднесуточное пульсовое артериальное давление; АДср — среднее артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ИДП — индекс двойного произведения; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$ по сравнению с исход-

Оценку степени нарушения диастолической функции левого желудочка проводили согласно рекомендациям R.F. Nishimura (1997) [13–14].

Суточный мониторинг электрокардиограммы (СМ ЭКГ) проводили с использованием аппаратного комплекса Астрокард («Медитек», Россия). Вариабельность ритма сердца (BPC) оценивали по показателям, рекомендованным при анализе 24-часовых записей Американской кардиологической ассоциацией (Mean NN, SDNN, SDANN, SDANNi, rMSSD, pNN50) [15].

Качество жизни оценивали методом анкетирования по шкале периодичности и выраженности клинических симптомов от 1 до 4 баллов.

Статистическую обработку данных проводили, используя пакет прикладных компьютерных программ «Statistica 6.0». При правильном распределении для анализа применялись параметрический критерий Стью-

дента, при неправильном — непараметрические критерии (Вилкоксона и Манна-Уитни). Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm m$ при нормальном распределении; при асимметричном распределении значения представлены медианой (Me) с интерквартильным размахом в виде 25-гои 75-гои процентилей.

Результаты

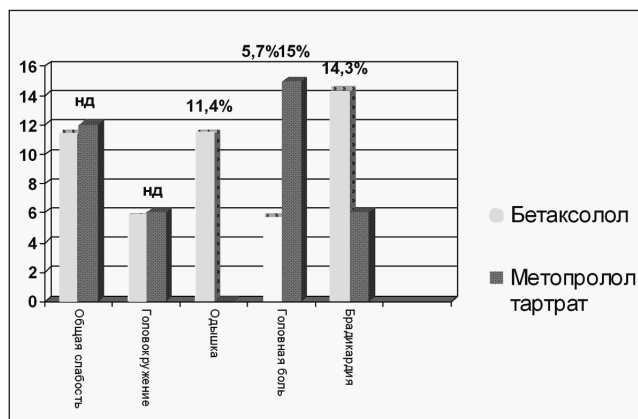
Анализ исходных показателей САД, ДАД и ЧСС, полученных при офисном измерении, показывал умеренное их повышение в обеих группах. ИВ «нагрузки гипертензией» был значительно повышен в обеих группах на протяжении суток как в дневное, так и в ночное время. На фоне лечения наблюдали снижение САД на 11 и 10,3 %, а ДАД — на 13 и 15,8 % соответственно в 1-й и 2-й группах. Нормализацию АД на фоне монотерапии наблюдали у 75 % пациентов, получающих бетаксолол, в средней дозе $15 \pm 0,6$ мг и у 60,1 % больных, принимавших метопролола тартрат ($113 \pm 7,2$ мг).

На фоне лечения в обеих группах при нормализации АД наблюдали достоверное повышение качества жизни. Как в 1-й, так и во 2-й группе частота кризовых состояний уменьшалась на 50–75 %.

Частота побочных явлений (рис. 1) в 1-й группе значительно превышала таковую во 2-й группе. На фоне приема бетаксолола наблюдались преимущественно признаки, обусловленные развитием брадикардии — одышка, общая слабость, головокружение при физической нагрузке. Во 2-й группе подобных жалоб не было.

Более полное представление о влиянии антигипертензивной терапии на суточный профиль АД можно получить с помощью СМАД.

Анализ результатов лечения бетаксололом показал,

Рисунок 1. Частота нежелательных явлений
в зависимости от антигипертензивной терапии

Примечания: частота побочных эффектов указана в процентах от числа больных, получавших метопролол или бетаксолол.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ МЕТОПРОЛОЛА ТАРТРАТОМ

Показатель	Неделя 0	На фоне лечения.	
		Неделя 24-32	Неделя 96
День			
САД, мм рт. ст.	138,5 ± 10,1	127,1 ± 7,4****	128 ± 10,1***
ДАД, мм рт. ст.	89,4 ± 6,6	82,1 ± 4,3***	81,8 ± 7,1***
ИБ САД, %	106,9 ± 9,4	100,1 ± 8,3*	97,8 ± 8,3**
ИБ ДАД, %	53,7 ± 26,2	21,7 ± 16,3****	30,9 ± 12,0****
ПД, мм рт. ст.	50,0 ± 7,3	47,8 ± 5,4****	46,0 ± 6,5*
АДср, мм рт. ст.	106,7 ± 9,4	101,1 ± 8,3	97,8 ± 8,3**
ЧСС, в 1 мин.	79,7 ± 7,1	67,6 ± 5,6****	68,9 ± 8,1****
ИДП	111,0 ± 12,9	87,6 ± 9,6****	88,3 ± 12,1****
Ночь			
САД, мм рт. ст.	125,3 ± 13,2	115,0 ± 8,6***	118,6 ± 11,3*
ДАД, мм рт. ст.	77,8 ± 8,9	71,3 ± 7,1***	75 ± 8,2
ИБ САД, %	96,3 ± 12,0	91,3 ± 10,4	92,7 ± 9,1
ИБ ДАД, %	66,6 ± 5,8	62,6 ± 5,3**	61,6 ± 5,9***
ПД, мм рт. ст.	52,9 ± 38,1	21,2 ± 24,9**	23,9 ± 24,2***
АДср, мм рт. ст.	96,3 ± 32,0	91,3 ± 6,6	92,3 ± 9,1*
ЧСС, в 1 мин.	66,6 ± 13,6	62,6 ± 5,5***	61,6 ± 5,9*
ИДП	85,1 ± 13,6	75,2 ± 10,5***	73,9 ± 9,3***

Примечания: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИБ — индекс времени гипертензии; ПД — среднесуточное пульсовое артериальное давление; АДср — среднее артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ИДП — индекс двойного произведения; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$; сравнение производили с исходными значениями (неделя 0).

что САД достоверно снижалось в течение дня и ночи соответственно на 9,2 и 8,2 %; а ДАД — на 12,8 и 9,2 %; положительная динамика сохранялась и через 96 недель. Значительно уменьшался ИБ «нагрузки гипертензией» САД и ДАД на 87 и 85,7 % за день и на 81 и 57,4 % за ночь. Также достоверно уменьшалась ЧСС, причем более значимое снижение отмечено в дневные часы по сравнению с ночными. Такая динамика коррелирует и с другими показателями СМАД (табл. 2).

Во второй группе после коррекции дозы по данным СМАД на 32 неделе в целом по группе получены следующие результаты: средние показатели САД и ДАД имели достоверную динамику — снижение за день соответственно на 8,3 и 8,2 %; за ночь — на 8,2 и 8,4 %, — которая сохранялась через 96 недель исследования (табл. 3).

Наблюдали достоверное уменьшение ИБ «нагрузки гипертензией» САД и ДАД соответственно за день на 25 и 32 %, а за ночь — на 28 и 27,6 % (табл. 2).

Таким образом, в группах сравнения отмечали сопоставимый гипотензивный эффект, с некоторым преобладанием в 1-й группе. Бетаксолол снижал ЧСС в большей степени, чем метопролол, соответственно на 20 и 15 % днем и на 12 и 6 % ночью.

В обеих группах у лиц с повышенной вариабельностью САД и ДАД наблюдали нормализацию этих показателей за отдельные периоды суток, что соответствует современным требованиям к антигипертензивной терапии.

Бетаксолол достоверно уменьшал СУП САД и СУП ДАД с 04:00 до 10:00 часов в 1,3 и 2 раза соответственно после 48 недель применения. Этот показатель характеризует величину и время утреннего подъема АД. Во 2-й группе достоверную динамику через 48 недель имел показатель ВУП ДАД, определяющий абсолютные показатели АД. Таким образом, бетаксолол обеспечивал

эффективный контроль АД в утренние часы, что имеет определенное практическое значение при нерегулярном приеме препарата.

По результатам ЭхоКГ у 28,6 % больных 1-й группы и у 21,2 % во 2-й была выявлена диастолическая дисфункция по типу нарушения раннего диастолического наполнения с увеличением кровотока во время предсердной систолы, сопровождающегося уменьшением отношения Е/А и увеличением IVRT.

Оба препарата способствовали достоверному изменению распределения трансмитрального кровотока в пользу быстрого наполнения (V_e) и уменьшению IVRT. При этом скорость пика Е уменьшалась в 1-й и 2-й группах соответственно на 32,5 и 12,2 %, IVRT уменьшалось на 20,6 и 11,4 %, скорость пика А увеличивалась на 10,0 и 4,7 %, соответственно увеличивалось соотношение Е/А.

Терапия бетаксололом привела к достоверной динамике суточных показателей ВРС. Так, показатель MeanNN увеличился на 14 %, SDNNi — на 10,7 %, ModeNN — на 23,4 %. Наибольшее влияние препарат оказал на показатель RMSSD, который возрос на 40,7 %, а pNN50 возрос на 119,5 %. При этом значение VLfP увеличилось на 12,6 %. Симпто-вагальное отношение уменьшилось на 33,7 % преимущественно за счет увеличения активности волн высокочастотного диапазона на 43 %. Динамика остальных показателей ВРС отражала тенденцию к снижению симпатических влияний на фоне приема бетаксолола.

Терапия метопрололом привела к статистически значимой динамике большинства суточных показателей ВРС: MeanNN увеличился на 12,3 %, SDNNi — на 18,6 %, ModeNN — на 23,6 %. Наибольшее влияние препарат оказал на показатель RMSSD, который увеличился на 47,1 %, и на pNN50, возросший на 294,9 %.

Таким образом, оба препарата способствовали

Таблица 4

СТОИМОСТЬ, СНИЖЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, КОЭФФИЦИЕНТ ЗАТРАТНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИ МОНОТЕРАПИИ БЕТАКСОЛОЛОМ И МЕТОПРОЛОЛА ТАРТРАТОМ В 1-Й И 2-Й ГРУППАХ

Препарат	Доза, мг	Стоимость за год, руб.	Снижение ДАД, мм рт. ст.	Keff, руб./ %
Бетаксолол	15,2	3614	10,1	357,9
Метопролола тартрат	113	3335	10,8	308,8*

Примечания: АД — артериальное давление; * — $p < 0,05$ при сравнении бетаксолола с метопролола тартратом.

уменьшению симпатических влияний на миокард и усилению вагусного контроля сердечной деятельности с той разницей, что метопролола тартрат статистически значимо влиял на подавляющее большинство показателей ВРС, максимальный эффект приходился на циркадный интервал «вечер». Бетаксолол достоверно гармонизировал вегетативный баланс по меньшему числу показателей ВРС.

С целью фармакоэкономического анализа использовали анализ минимизации затрат и анализ стоимость-эффективность. Рассчитывали коэффициент затратной эффективности (Keff, руб./мм рт. ст.) как отношение среднегодовой стоимости лечения (Cost) к эффективности (Eff) (снижение ДАД на 1 мм рт. ст.). Наиболее эффективным считали вмешательство с наименьшим значением коэффициента [16].

Для оптимального выбора БАБ в конкретной ситуации необходимо учитывать не только особенности фармакодинамики, механизмы действия препаратов, возможные побочные реакции, но и экономические аспекты их применения.

В тех случаях, когда наблюдали достижение целевых значений АД в первые 4 недели на фоне монотерапии метопролола тартратом, среднегодовая стоимость лечения была ниже, чем при лечении бетаксололом.

Выводы

1. Как бетаксолол, так и метопролола тартрат оказывают выраженное антигипертензивное действие у больных с АГ 1–2 степени.

2. Бетаксолол и метопролола тартрат приводят к достоверному перераспределению трансмитрального кровотока в пользу быстрого наполнения и к уменьшению IVRT у больных с исходной диастолической дисфункцией левого желудочка и не оказывают существенного влияния на структуру диастолы у больных с исходно нормальной диастолической функцией.

3. Длительное применение селективных БАБ способствует гармонизации вагосимпатических влияний на сердце.

4. Фармакоэкономические показатели терапии метопролола тартратом свидетельствуют о возможности достижения эффекта, равного таковому бетаксолола, при более низких затратах на лечение.

Литература

1. Конради А.О. Бета-блокаторы в лечении артериальной гипертензии — наступило ли время забвения? // Артериальная гипертензия. — 2003. — № 3. — С. 212–215.
2. Prichard B.N., Tomiison B. The additional properties of beta-adrenoreceptor blocking drug // Cardiovascul. Pharmacol. — 1986. — Vol. 8, Suppl. 4. — P. S1–S15.
3. Meredith I.T., Broughton A., Jennings G. Evidence of a selective

increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias // N. Eng. J. Med. — 1991. — № 325. — P. 618–624.

4. Mann D.L., Kent R.L., Pearson B. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte // Circulation. — 1992. — № 85. — P. 790–804.

5. Schmider R.E., Messeli F.H., Garavaglia G.E. et al. Does the renin-angiotensin-aldosterone system modify cardiac structure and function in essential hypertension? // Am. J. Med. — 1988. — Vol. 84 (Suppl. 3 A). — P. 136–139.

6. Mancina G. The sympathetic nervous system in hypertension // Hypertension. — 1997. — Vol. 15. — P. 1153–1165.

7. Tibblin G., Bergents S., Bjure J. Hematocrit, plasma protein, plasma volume and viscosity in early hypertensive disease // Am. Heart. J. — 1966. — № 72. — P. 165–176.

8. Kjeldson S.E., Gjesdal K., Eide A. et al. Increased β -thromboglobulin in essential hypertension: interactions between arterial plasma adrenaline, platelet function and blood lipids // Acta Med. Scand. — 1983. — № 213. — P. 369–373.

9. Шляхто Е.В. Патогенез гипертонической болезни // Руководство по артериальной гипертонии под ред. Е.И. Чазова. — М.: Медиа Медика, 2005. — Гл. 1. — С. 41–60.

10. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Хирманов В.Н. Артериальное давление в исследовательской и клинической практике. — М.: Реафарм, 2004. — 384 с.

11. Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии. — М., 1998. — 56 с.

12. Горбунов В.М. Значение 24-часового мониторирования в выявлении и лечении артериальной гипертензии // Кардиология. — 1995. — Т. 35, № 6. — С. 64–72.

13. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. — М., 1993. — С. 347.

14. Абдуллаев Р.Я., Соболев Ю.С., Шиллер Н.Б. и др. Современная эхокардиография. — Харьков, 1998. — С. 235.

15. Рябыкина Г.В., Соболев А.В., Мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца. — М.: «Медпрактика — М», 2005. — 224 с.

16. Воробьев П.А. Клинико-экономический анализ. — М.: Нью-диамед, 2004. — 403 с.