

Н.В. Кузьміна, В.К. Сєркова

## ДОСВІД ЛІКУВАННЯ РЕЗИСТЕНТНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТОНІЇ.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, резистентна артеріальна гіпертензія, добове моніторування артеріального тиску, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), бета-адреноблокатори, антагоністи кальцію, діуретики, статини.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, резистентная артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, диуретики, статины.

**Key words:** hypertensive disease, resistant arterial hypertension, day's monitoring of blood pressure, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), beta-blockers, calcium antagonists, diuretics, statins.

Узагальнені результати дослідження, в яке було включено 34 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ), що мали резистентну до лікування артеріальну гіпертензію (АГ), 17 чоловіків і 17 жінок, середній вік  $53,2 \pm 4,3$  роки. Тривалість АГ склала в середньому  $12,5 \pm 5,3$  роки. Мета дослідження: оцінка клінічної ефективності підбраної комбінованої терапії за даними добового моніторування артеріального тиску (ДМАТ). Запропонована схема лікування складалась з 4-х препаратів різних груп антигіпертензивних засобів першої лінії: діуретика (гідрохлортиазиду) в добовій дозі 12,5 мг, інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) – еналаприлу (30-40 мг/добу), бета-адреноблокатора (БАБ) – небівололу (5-10 мг/добу) та антагоніста кальцію (АК) – амлодипіну (5-10 мг/добу). Рекомендована комбінована терапія добре сприймалась хворими, призводила до зниження артеріального тиску (АТ) до цільових значень у 76,5% пацієнтів, істотного покращення практично всіх показників ДМАТ та нормалізації добового профілю артеріального тиску.

Обобщены результаты исследования, в которое было включено 34 больных гипертонической болезнью (ГБ), имеющих резистентную к лечению артериальную гипертензию (АГ), 17 мужчин и 17 женщин, средний возраст  $53,2 \pm 4,3$  года. Длительность АГ составила в среднем  $12,5 \pm 5,3$  года. Цель исследования: оценка клинической эффективности подобранной комбинированной терапии по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД). Предложенная схема лечения включала 4 препарата из разных групп антигипертензивных средств первой линии: диуретика (гидрохлортиазид) в суточной дозе 12,5 мг, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – эналаприла (30-40 мг/сутки), бета-адреноблокатора (БАБ) – небиволлола (5-10 мг/сутки) и антагониста кальция (АК) – амлодипина (5-10 мг/сутки). Рекомендованная комбинированная терапия хорошо переносилась больными, приводила к снижению артериального давления (АД) до целевых значений у 76,5% пациентов, существенному улучшению практически всех показателей СМАД и нормализации суточного профиля артериального давления.

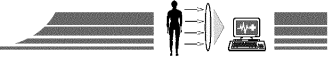
34 patients with hypertensive disease (HD) who had resistant arterial hypertension (AH) were inspected, 17 male and 17 woman, middle ages  $53,2 \pm 4,3$  years. Duration of AH made  $12,5 \pm 5,3$  years. The purpose of this study was valuation of clinical efficiency of the selected combined therapy according to the data of day's monitoring of blood pressure (DMBP). The proposed scheme of treatment includes 4 drugs from different groups of antihypertensive medicines of the first line: diuretic (hydrochlorothiazide) in day's dose 12,5 mg, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) – enalapril (30-40 mg/day's), beta-blockers (BB) – nebivolol (5-10 mg/day's) and calcium antagonists (CA) – amlodipine (5-10 mg/day's). The recommended combined therapy was well perceived by the patients, resulted the decreasing of blood pressure (BP) to the wanted a special purpose values in 76,5% of patients, the significant improvement of practically all data of DMBP and normalization of day's type of blood pressure.

На сьогоднішній день резистентною, або рефрактерною до лікування артеріальної гіпертонії (АГ) прийнято вважати таку, коли на фоні застосування трьох і більше антигіпертензивних препаратів різних класів (один з яких – діуретик) в дозах, близьких до максимальних, не вдається досягнути цільових цифр артеріального тиску (АТ).

Точна поширеність рефрактерної АГ невідома. За різними даними вона коливається в широких межах від 5% до 18 [5]. За даними дослідження ALLHAT це приблизно 8% пацієнтів з гіпертонією [1]. Встановлено, що біля 47% пацієнтів залишилися резистентними до антигіпертензивної терапії через рік рандомізації, незважаючи на жорстку схему титрації та комбінації препаратів, що була передбачена у дослідженні [9]. Вважається, що найбільш частою причиною резистентності є неоптимальний режим прийому препаратів, толерантність до лікарських засобів, низька прихильність пацієнтів до лікування, вторинна АГ [11].

Резистентна АГ залишається на сьогодні маловивченою. Прогноз для хворих з резистентною АГ спеціально ніде не оцінювався. Ступінь зниження кардіоваскулярного ризику при терапії резистентної гіпертонії невідомий,

однак ця проблема існує і є дуже важливою тому, що багато цих хворих мають субклінічні враження органів-мішеней та клінічні їх прояви. Первинною метою лікування таких пацієнтів є забезпечення контролю АТ при мінімізації отримуваних ними препаратів та можливих побічних ефектів. У кожному конкретному випадку необхідний індивідуалізований підхід, розробка специфічних схем лікування. Існують припущення, що приймання гіпотензивних препаратів (не діуретиків) 2 рази на добу може покращити контроль АТ у пацієнтів із резистентною АГ. Також дуже важливими є уподобання самого пацієнта [10]. Для точної постановки діагнозу резистентної АГ необхідне використання правильної техніки вимірювання АТ. Доцільним є проведення добового моніторування АТ (ДМАТ). Останні перехресні аналізи даних ДМАТ виявили, що у пацієнтів, які приймають один із антигіпертензивних препаратів перед сном, спостерігається кращий контроль АТ протягом доби і (насамперед) більш низькі цифри САТ і ДАТ у нічний час [12]. В Охасамському дослідженні (n=1542) вперше встановлено, що поєднання недостатнього нічного зниження АТ і високого рівня середньодобового АТ – виразний і неза-



лежний предиктор збільшення летальності. Максимальний ризик серцево-судинної смерті відмічений в групі хворих з недостатнім зниженням АТ в нічний час [13]. Таким чином, є необхідність в проведенні досліджень по визначенню ефективності комбінованої терапії для поліпшення контролю АТ у таких пацієнтів з використанням ДМАТ. Дане дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №1 ВНМУ ім. М.І.Пирогова «Оптимізація лікування серцево-судинних захворювань на підставі вивчення ендотеліальної дисфункції, активності імунного запалення, ремоделювання серця та вегетативного гомеостазу», номер державної реєстрації 0108U001233, шифр роботи 14.01.11 – кардіологія і є часткою дисертаційної роботи на тему: „Кардіальні, судинні та нейро-гуморальні механізми ремоделювання міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу та можливості їх корекції”.

**МЕТОЮ ДОСЛІДЖЕННЯ** стала оцінка клінічної ефективності підбраної комбінованої терапії пацієнтів з резистентною АГ за даними добового моніторингу артеріального тиску.

#### **МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

В дослідження було включено 34 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ), що мали резистентну до лікування АГ, 17 чоловіків і 17 жінок, середній вік  $53,2 \pm 4,3$  роки. Тривалість АГ коливалась від 7 до 18 років і склала в середньому  $12,5 \pm 5,3$  роки. Більшість осіб з резистентною АГ мали 3-й ступінь АГ – 21 (61,7%), 13 (38,3%) - 2-й ступінь АГ. ГХ II стадії діагностована у 20 (58,8%) хворих, ГХ III стадії – у 14 (41,2%), серед яких 3 перенесли у минулому інфаркт міокарда, 4 – мозковий інсульт, а 1 – інфаркт і інсульт. Ішемічна хвороба серця (ІХС) мала місце у 24 осіб, переважна більшість з яких (21 (87,5%)) страждала на стабільну стенокардію III функціонального класу. Діагноз ГХ встановлювали після детального клініко-інструментального обстеження на підставі критеріїв Комітету експертів ВООЗ в умовах стаціонару з застосуванням додаткових методів обстеження, що дозволяли виключити вторинний характер гіпертензії згідно рекомендацій Української асоціації кардіологів (2008) і клінічних рекомендацій Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіології (2007 р.) [5, 11].

У дослідження не включали хворих на ГХ, які перенесли інфаркт міокарда або гостре порушення мозкового кровообігу менше 6 місяців тому, у яких на момент обстеження були виявлені захворювання печінки або нирок з порушенням функції, цукровий діабет, вади серця, ХСН II-Б - III стадії, хронічні неспецифічні захворювання легень, дихальна недостатність. Початку терапії передували скринінг, ретельний збір скарг та анамнезу, отримання інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні. Необхідно зауважити, що в дану групу включені хворі з резистентною АГ, які раніше вже приймали різні препарати з груп інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), бета-адреноблокаторів (БАБ), антагоністів кальцію (АК) та діуретиків (без отримання бажаного ефекту), однак виражених побічних явищ на прийом ліків

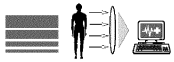
з вищезазначених груп (кашлю, тахікардії, периферійних набряків і т.п.) не спостерігалось, тобто сприйняття препаратів було задовільним, що дало нам підстави для подальшого їх застосування. Контрольну групу склали 30 здорових осіб аналогічного віку і статі. Тривалість дослідження склала 12 тижнів. Всі вимірювання проводили до призначення терапії і через 3 місяці від її старту.

На початок лікування нами була запропонована наступна схема комбінованої терапії, яка включала до свого складу по одному з препаратів 4-х різних груп антигіпертензивних засобів першої лінії: діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), бета-адреноблокаторів (БАБ) та антагоністів кальцію (АК), які добре себе зарекомендували в проведених мультицентрових дослідженнях [3]. Представляємо один із варіантів такої схеми. Ранком (приблизно о 8-00) хворі приймали фіксовану комбінацію ІАПФ плюс гідрохлортіазид (еналаприлу малеат 20 мг / гідрохлортіазид 12,5 мг (Ко-ренітек®, MSD, США), приблизно в 12-00 годині - препарат із групи БАБ (небіволол 5 мг (Небілет®, Berlin Chemie, Німеччина)), близько 18-00 – препарат з групи дигідропіридинних АК (амлодипіну бесилат 5 мг (Норваск®, Pfisher, США)), ввечері приблизно о 20-00 – інгібітор АПФ - еналаприлу малеат 10 мг (Ренітек®, MSD, США). Така схема лікування, хоча і передбачала кратність прийому ліків, але влаштувала хворих, оскільки прийом препаратів збігався за часом або з прийомами їжі (сніданок, «перекус» або обід, вечеря: 8-00, 12-00 та 20-00, відповідно), або з кінцем робочого дня – 18-00. Хворі, які мали рівень загального холестерину вище за 4,2 ммоль/л, обов'язково отримували статини (сімвастатин (Зокор®, MSD, США) в дозі 10-20 мг або аторвастатин (Ліпрімар®, Pfisher, США) в дозі 10 мг на ніч). При недостатньому антигіпертензивному ефекті через кожні 2 тижні дози препаратів збільшували: спочатку АК - амлодипіну до 10 мг/добу, потім БАБ - небівололу до 10 мг/добу (під контролем частоти серцевих скорочень (ЧСС)), наприкінці - вечірню дозу ІАПФ - еналаприлу до 20 мг. Таким чином, через 6 тижнів спостереження частина 12 (35,3%) хворих приймала слідує дозові препарати: 40 мг еналаприлу малеату, 10 мг небівололу, 10 мг амлодипіну бесилату та 12,5 мг гідрохлортіазиду.

Відомо, що прихильність до лікування покращується при збільшенні частоти візитів в до лікаря та ведення щоденника АТ пацієнтом [14]. Тому, з самого початку лікування, хворі вели щоденники самоконтролю, кожні 2 тижні відвідували лікаря та періодично спілкувались з ним по телефону, що покращило контроль над терапією, що проводилась. При стабілізації рівня АТ та нормальному загальному стані - спілкування з хворими проводилось в телефонному режимі.

Сприйняття призначеного лікування оцінювалось так: «відмінно», якщо побічні явища на протязі періоду спостереження не виникали, «добре» – побічні явища, що з'являлись, не викликали потреби у відміні будь якого препарату, «незадовільно» – побічні явища вимагали відміни призначеного лікування.

Оцінку ефективності лікування проводили на підставі



динаміки АТ («офісного» та за даними ДМАТ), а також на підставі суб'єктивних скарг хворого: головного болю, головокружіння, болю в ділянці серця, кількості нападів стенокардії, загальної слабкості, підвищеної втомлюваності, зниження працездатності, емоційної лабільності, порушень сну.

Всім хворим перед призначенням вищезазначеної терапії і після завершення дослідження, а також особам контрольної групи проводилось добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) в реальних життєвих умовах з використанням амбулаторної системи моніторингу тиску. Застосовувався рєстратор АВРМ-04 («Meditech», Угорщина). Інтервали між вимірюваннями складали 15 хвилин в період активності (з 6 до 24 години) і 30 хвилин в пасивний період (з 24 до 6 години). Визначали середні значення систолічного і діастолічного АТ за добу (САТ і ДАТ, відповідно), в активний і пасивний періоди, показник «навантаження тиском» (індекс часу (ІЧ) гіпертензії) - відсоток часу, впродовж якого значення АТ перевищують критичний («безпечний») рівень - 140/90 мм рт.ст. для денного АТ і 120/80 мм рт.ст. - для нічного, варіабельність, ступінь нічного зниження (СНЗ) АТ і величину його ранкового підйому (ВРП) [2]. Виділяли наступні типи добового профілю АТ: *dipper* – пацієнти з нормальним зниженням АТ у нічний час (добовий індекс (ДІ) складає 10-20%); *non-dipper* – пацієнти з недостатнім зниженням нічного АТ (ДІ < 10%); *night-peaker* – хворі, у яких нічні показники АТ перевищують денні і ДІ має від'ємне значення; *over-dipper* – пацієнти з надмірним нічним зниженням АТ (ДІ > 20%). Слід зазначити, що враховуючи те, що ми мали справу з важкою категорією хворих з резистентною АГ, які до включення в дослідження вже приймали комбіновану терапію як мінімум трьома різними антигіпертензивними засобами, ДМАТ проводився на фоні того лікування, яке пацієнти отримували до переходу на запропоновану нами схему.

На початку дослідження та по закінченню терапії всім пацієнтам визначали рівень загального холестерину, тригліцеридів, глюкози, калію, сечовини та креатиніну в сироватці крові, активність аланін-і аспартатамінотрансфераз.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили із застосуванням t-критерію Ст'юдента, тесту Mann-Whitney и непараметричного методу Kruskal-Wallis. Достовірними вважались відмінності при  $p < 0,05$ . Результати представлені у вигляді  $M \pm m$  [4].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Через 12 тижнів після початку запропонованого лікування у більшості хворих відзначалась позитивна клінічна динаміка загального стану: покращення самопочуття, зменшення інтенсивності головного болю, виразності головокружіння, кількості приступів стенокардії за тиждень, зниження потреби в нітрогліцерині, а також нормалізація сну, емоційного статусу, підвищення працездатності. Жоден з пацієнтів, що були включені у дослідження не припинив брати у ньому участь. За період спостереження не було відмічено випадків гострих порушень мозкового або коронарного кровообігу.

Зниження «офісного» АТ (для САТ на 10 і більше мм рт.ст., для ДАТ - на 5 і більше мм рт.ст.) було відмічено у більшості хворих (22 (64,7%)) вже через 2 тижні лікування. Добрий результат лікування: зниження АТ до цільових величин (менше 140/90 мм рт.ст.) через 12 тижнів був досягнутий у 26 (76,5%) пацієнтів, задовільний (зниження САТ більш ніж на 10% і/або ДАТ більш ніж на 5%) – у 6 (17,6%) і недостатнє зниження АТ (САТ менше ніж на 10% і/або ДАТ менше ніж на 5%) мало місце у 2 пацієнтів (5,9%) з ускладненою ГХ, що змусило нас додати їм індапамід (Арифон-ретард®, «Servier», Франція) в дозі 2,5 мг зранку. Частота серцевих скорочень достовірно знизилась з  $77,6 \pm 4,3$  до  $63,4 \pm 2,2$  уд/хв. ( $p < 0,05$ ).

Під впливом запропонованої схеми лікування спостерігалось істотне покращення практично всіх показників ДМАТ: зменшилися середні величини САТ і ДАТ як за добу, так і в активний і нічний періоди, причому більш суттєвим виявилось зниження ДАТ (табл. 1).

Таблиця 1.

Вплив комбінованої терапії на показники добового моніторування АТ у хворих з резистентною АГ ( $M \pm m$ ).

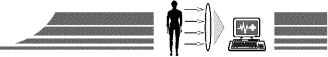
Показники	До лікування	Після лікування	Д%
САТ <sub>24ч</sub> , мм рт. ст.	154,1±8,8	123,1±5,7*	-20,1
ДАТ <sub>24ч</sub> , мм рт. ст.	91,3±7,2	71,2±4,9*	-22,0
САТ <sub>д</sub> , мм рт. ст.	160,1±6,3	127,3±5,5*	-20,5
ДАТ <sub>д</sub> , мм рт. ст.	95,6±3,9	75,3±5,2*	-22,2
САТ <sub>н</sub> , мм рт. ст.	146,2±5,4	114,3±4,8*	-21,8
ДАТ <sub>н</sub> , мм рт. ст.	86,3±5,4	64,2±5,6*	-25,6
ІЧ САТ <sub>д</sub> , %	69,7±3,8	35,7±3,1*	-48,8
ІЧ ДАТ <sub>д</sub> , %	59,8±3,1	37,5±4,3*	-37,3
ІЧ САТ <sub>н</sub> , %	55,4±3,0	38,3±2,7*	-30,9
ІЧ ДАТ <sub>н</sub> , %	44,8±3,8	35,4±3,5*	-21,0
СНЗ САТ, %	8,7±1,9	12,2±1,6*	40,2
СНЗ ДАТ, %	9,5±1,5	13,4±1,5*	41,0
ВРП САТ, мм рт. ст.	40,3±2,6	30,6±2,8*	-24,1
ВРП ДАТ, мм рт. ст.	35,5 ±3,4	26,1±2,7*	-26,5

Примітки: 1. – \* - достовірність відмінностей показників до та після лікування ( $p < 0,05$ );

2.  $\Delta$ % - ступінь зміни показників після лікування.

Зменшилось «навантаження тиском» і величина ранішнього підвищення АТ. Зареєстроване істотне наростання ступеня нічного зниження АТ.

Слід зазначити, що під впливом призначеної комбінованої терапії достовірно зменшувався пульсовий артеріальний тиск (ПАТ), що є важливим фактором впливу на органи-мішені і предиктором розвитку ускладнень [7]. Збільшення, за даними офісного вимірювання частоти повторного інфаркту міокарда на 12% і відносного ризику смерті від серцево-судинних ускладнень (ССУ) на 8% [8]. В деяких дослідженнях показано, що збільшення добового ПАТ  $24 > 53$  мм рт.ст. негативно впливає на прогноз захворювання [15]. У кінці нашого спостереження, середньодобовий ПАТ знизився на 17,7% (з  $62,2 \pm 2,3$  мм.рт.ст. до  $51 \pm 1,2$



мм.рт.ст. ( $p < 0,05$ )).

Порушення добового профілю АТ може збільшувати ризик виникнення ССУ. При недостатньому зниженні АТ вночі значно підвищується частота розвитку інсульту, інфаркту міокарда, а також смерті від інфаркту міокарда [6]. Нами відмічена позитивна динаміка добового профілю АТ під впливом рекомендованої комбінованої терапії (табл. 2). Якщо на початок дослідження переважна більшість пацієнтів мала патологічний добовий профіль АТ (non-dipper, night-peaker, over-dipper), як стосовно САТ, так і ДАТ, то на 12 тижень спостереження спостерігалась його нормалізація (тип dipper) у 24 (70,6%) хворих за САТ і у 26 (75,5%) - за ДАТ.

Таблиця 2.

**Динаміка добового профілю АТ у хворих з резистентною АГ під впливом комбінованої терапії.**

Типи	Добовий профіль САТ			Добовий профіль ДАТ		
	До лікування	Після лікування	Д%	До лікування	Після лікування	Д%
Non-dipper	18 (52,9%)	10 (29,4%)	-44,4	17 (50%)	8 (23,5%)	-52,9
Dipper	12 (35,3%)	24 (70,6%)	100,0	8 (23,5%)	26 (76,5%)	225,0
Night-peaker	3 (8,8%)	0 (0%)	-100,0	3 (8,8%)	0 (0%)	-100,0
Over-dipper	1 (3,0%)	0 (0%)	-100,0	6 (17,7%)	0 (0%)	-100,0

Примітки: Д% - ступінь зміни показників після лікування.

Наприкінці дослідження не було зареєстровано будь-яких змін в рівні глюкози, електролітів, сечовини та креатиніну в сироватці крові, активності ферментів амінотрансфераз. Під впливом проведеної терапії із застосуванням статинів відбувалось зниження рівня загального холестерину та тригліцеридів, що в свою чергу сприяло нормалізації ліпідного спектру крові.

Таким чином, можна відзначити, що під впливом запропонованої схеми лікування відбувалась позитивні зміни чинників, що можуть погіршувати прогноз захворювання.

### ВИСНОВКИ

1. Комбінована терапія з застосуванням діуретика, ІАПФ, БАБ та АК в індивідуально підібраних дозах у хворих з резистентною АГ призводила до ефективного зниження до цільових значень АТ у 26 (76,5%) з 34 пацієнтів.

2. Запропонована схема лікування позитивно впливала на показники ДМАТ, а саме знизилась середні величини САТ і ДАТ як за добу, так і в активний і нічний періоди, зменшилися «навантаження тиском» і величини уранішнього підвищення АТ, пульсовий артеріальний тиск (ПАТ) та сприяла нормалізації добового профілю АТ, що знижує ступінь кардіоваскулярного ризику у цієї категорії хворих.

3. Активна участь хворого в процесі лікування: ведення щоденника самоконтролю АТ, збільшення частоти візитів до лікаря, періодичне спілкування з ним по телефону, покращило довіру до лікаря, контроль над терапією і

підвищило прихильність пацієнтів до лікування, що позитивно вплинуло на результати терапії.

Продовження досліджень в цьому напрямку, вивчення причин і патогенетичних механізмів розвитку резистентної АГ, розробка індивідуально підібраних схем лікування, з урахуванням ступеню кардіоваскулярного ризику цієї категорії пацієнтів значно покращить стан існуючої проблеми рефрактерної АГ, допоможе знизити частоту її виникнення та розвитку ССУ, здійснювати належний контроль над рівнем АТ і є дуже важливим для практичної ланки охорони здоров'я.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Арутюнов Г.П. Терапевтичний підхід до лікування гіпертензії у пацієнтів окремих груп. Частина II. // Мистецтво лікування. – 2008. - №2(48). – С.29-36.

2. Дзяк Г.В., Колесник Т.В., Погорецкий Ю.Н. Суточное мониторирование артериального давления. – Днепропетровск, 2005. – 200 с.

3. Кузьміна Н.В., Серкова В.К. Влияние антигипертензивных препаратов на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с гипертонической болезнью // Укр.мед.часопис. – 2008. - №2/64. – С.66-74.

4. Ланач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.И. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2000. – 320 с.

5. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. - К.: ППВМБ; 2008. – 80 с. 4-е видання, виправлене і доповнене.

6. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Артериальная гипертония: Практическое руководство. – К., 2001. – 528 с.

7. Asmar R., Rudwichi A., Blacher J. et al. Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive population // Am. J. Hypertens. – 2001. - Vol.14. – Н.91-97.

8. Benetos A. Pulse pressure and cardiovascular risk // J. Hypertens. – 1999. - Vol.17 (suppl.5). – P.21-24.

9. Cushman W.C., Ford C.E., Cutler J.A. et al. for the ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering and Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // J. Clin. Hypertens/ - 2002. – Vol.4. – P.393-404.

10. David A. Calhoun, Daniel Jones, Stephen Textor et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment a Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research // Circulation. – 2008. – Vol.117. – P.520-526.

11. Guidelines Committee. 2007 European Society of Hypertension. European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J.Hypertens. – 2007. – Vol.25. – P.1101-1187.

12. Hermida R.C., Ayala D.E., Calvo C. et al. Effect of time of day of treatment on ambulatory blood pressure pattern of patients with resistant hypertension // Hypertension. – 2005. – Vol.46. – P.1053-1059.

13. Kikuya M., Ohkubo T., Asayama K. et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study // Hypertension. – 2005. – Vol.45. – P.240-245.

14. Ogedegbe G., Schoenthaler A. A systematic review of the effect of home blood pressure monitoring on medication adherence // J. Clin. Hypertens. – 2006. – N8. – P.174-180.

15. Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C. et al. Ambulatory pulse pressure a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension // Hypertension. – 1998. – V.32. – P. 983-988.

**Відомості про авторів:** Кузьміна Наталія Віталіївна - кандидат мед. наук; Серкова Валентина Костянтинівна - професор кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова, доктор мед. наук, професор.

21027 м. Вінниця, вул. Космонавтів 42, кв. 91. Телефон: (80432) 35-45-49 E-mail: kuzminova5507@mail.ru