

Новые показатели суточного мониторирования артериального давления и их изменения у пациентов с артериальной гипертензией под влиянием Сентора (лозартана)

Ливенцева М.М., Нечесова Т.А., Черняк С.В.

РНПЦ «Кардиология», Минск

Liventseva M.M., Nechesova T.A., Chernyak S.V.
Republican Scientific Practical Centre «Cardiology», Minsk, Belarus

New parameters of ambulatory blood pressure monitoring and their changes due to the therapy with losartan in patients with arterial hypertension

Резюме. У 35 пациентов с артериальной гипертензией I–II ст. изучено влияние антагониста рецепторов ангиотензина II – лозартана (Сентора) на состояние циркадного ритма артериального давления (АД) и основные параметры суточного мониторирования АД в течение 6 мес. терапии. Сентор у больных артериальной гипертензией I–II ст. вызывает достаточный и продолжительный гипотензивный эффект, оцениваемый по коэффициенту *trough/peak* («конечный/пиковый»), а также обеспечивает эффективный 24-часовой контроль АД, мягкую гипотензивную активность со снижением вариабельности систолического и диастолического АД в дневное время, снижение нагрузки давлением в дневные и ночные часы, увеличение выраженности суточного ритма АД у пациентов с исходно недостаточной степенью ночного снижения АД и сохранение циркадного ритма у больных с нормальным суточным ритмом, ослабление скорости роста давления в утренние часы, уменьшение пульсового давления и индекса аугментации. Отмечена низкая частота побочных эффектов при проведении лечения Сентором.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, циркадный ритм, лозартан.

Summary. The effect of angiotensin II-receptor blocker losartan on blood pressure (BP) circadian rhythm and basic parameters of ambulatory blood pressure monitoring was studied in 35 arterial hypertension patients (AH pts). Duration of study – 6 months. Losartan in AH pts I–II stage produces sufficient and prolonged antihypertensive effect estimated by *trough/peak* ratio. Losartan provides effective 24-h BP control, mild antihypertensive activity with low systolic and diastolic BP at daytime, decrease in pressure loading at day and night, increase in BP daily rhythm intensity in patients with the initial insufficient night BP decrease and maintenance of circadian rhythm in patients with normal daily rhythm, attenuated rate of morning pressure growth, decrease of pulse pressure and augmentation index. A low incidence of adverse reactions was registered during therapy with losartan.

Keywords: arterial hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, circadian rhythm, losartan.

Современные рекомендации по лечению пациентов с артериальной гипертензией (АГ) подчеркивают, что результаты многоцентровых рандомизированных исследований доказали, что ни один из препаратов основных пяти классов антигипертензивных средств (диуретики, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II) не имеют значимого преимущества друг перед другом в отношении снижения артериального давления (АД), а также в плане предупреждения развития инсульта и инфаркта миокарда. Тем не менее ряд других исследований дает основание полагать, что в некоторых клинических ситуациях определенные группы препаратов более эффективны, чем другие.

Самый «молодой» класс антигипертензивных препаратов – антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА). Эта группа лекарственных средств была создана специально для лечения паци-

ентов, у которых развивались побочные действия при приеме иАПФ. Однако многообразие эффектов АРА привело к значительному расширению показаний к их применению.

По мере детализации значимости ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и собственно ангиотензина II (АТ II) в формировании и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний необходимость противодействия патологическим эффектам АТ II стала общепризнанной и рассматривается в числе определяющих в современной клинической кардиологии.

АТ II осуществляет свое влияние через специальные рецепторы, основными из которых являются два типа – АТ-1 и АТ-2. Эти рецепторы располагаются в основном в стенках сосудов и нервных окончаниях. Среди физиологических эффектов АТ II преобладают регулирующие АД и поддерживающие его на высоком уровне при АГ. К прессорным эффектам АТ II, реализующимся через АТ-1-рецепторы, относят вазоконстрикцию, реабсорбцию

натрия в почечных канальцах, высвобождение альдостерона, ремоделирование сосудистой стенки и миокарда, активацию симпато-адреналовой системы, повышение чувствительности барорецепторов, задержку воды, высвобождение ренина. Блокада АТ-1-рецепторов позволяет не только устранить высокий сосудистый тонус, но и предупредить гипертензивное ремоделирование сосудистой стенки и миокарда, а также обеспечить регресс гипертрофии миокарда и улучшение его диастолической функции. Роль АТ-2-рецепторов у человека остается до конца не познанной [9, 14].

Гипотензивное действие АРА в первую очередь связано с подавлением суживающего действия АТ II, реализуемого через рецепторы стенок кровеносных сосудов. Кроме того, блокада рецепторов АТ II приводит к снижению секреции альдостерона, уменьшению реабсорбции натрия и воды в проксимальном сегменте почечных канальцев.

Определенную роль в гипотензивном действии может играть стимуляция AT-2-рецепторов при повышенном (вследствие блокады AT-1-рецепторов) уровне AT II. Предполагается, что стимуляция AT-2-рецепторов может приводить к вазодилатации и подавлению пролиферативных процессов.

Первым препаратом из группы АРА был лозартан. Лозартан селективно связывается с AT-1-рецептором в условиях *in vitro* и *in vivo*. Лозартан и его фармакологически активный карбоксильный метаболит (Е3174) блокируют все жизненно важные функции AT II независимо от источника или пути его синтеза. Лозартан не связывается и не блокирует другие гормональные рецепторы или ионные каналы, важные с точки зрения регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. Лозартан блокирует реакции, вызванные стимулированием рецепторов AT I и AT II, но не влияет на реакции брадикинина. Лозартан не блокирует АПФ (кининазу II), расщепляющую брадикинин, не усиливает эффекты, обусловленные брадикинином (например, появление отеков), не связанные непосредственно с блокированием рецептора AT-1. Это соответствует специфическому действию лозартана. В то же время выявлено, что иАПФ блокируют реакцию, вызванную AT I и усиливают ответ на брадикинин, без влияния на ответные реакции AT II. Это является основой фармакодинамической разницы между лозартаном и иАПФ [5].

Одно из главных требований к современным антигипертензивным препаратам – высокая продолжительность действия, позволяющая контролировать АД на протяжении суток. АД относится к параметрам, которым свойственен циркадный ритм. Циркадный, или окологлобальный биоритм – это ритм с периодом, близким к 24 ч. Большинство физиологических и биохимических процессов у человека изменяются с определенными закономерностями в течение суток. Биологическое значение естественных суточных колебаний физиологических функций состоит в обеспечении высокой активности, выносливости и работоспособности человека днем и, соответственно, отдыха и восстановления ночью [15]. Для оценки выраженности и продолжительности гипотензивного действия пролонгированных препаратов Управление США по контролю за лекарствами и продуктами (Food and Drug Administration, FDA) предложило в 1988–1990 гг. использовать коэффициент «конечный/пиковый» (trough/peak, T/P), т.е. соотношение между наимень-

шим снижением систолического (САД) или диастолического (ДАД) АД в конце междозового интервала и максимальным его снижением на высоте эффекта препарата.

Коэффициент «конечный/пиковый» определяется с помощью метода суточного мониторирования АД (СМАД). Для его вычисления необходимо выполнить два мониторинговых исследования: первое на фоне приема плацебо в 10–11 часов утра, повторное через 1–2 дня в те же часы на фоне приема исследуемого препарата. При сопоставлении результатов двух исследований рассчитываются два показателя: 1) величина остаточного гипотензивного действия (*T* или «trough») в конце действия препарата (между 20 и 24 часами после его приема); 2) величина максимального гипотензивного эффекта (*P* или «peak») препарата во время достижения его максимальной концентрации в крови (в среднем через 2–6 ч после его приема). При расчете *T* и *P* оценивают разницу между средними величинами АД, полученными при первичном исследовании и на фоне действия лекарственного препарата.

Величина *T/P* близкая к 100%, свидетельствует о равномерном снижении АД в течение суток и отсутствии отрицательного влияния препарата на вариабельность АД при однократном приеме препарата. Эти препараты имеют также максимальный эффект последствия, поэтому могут контролировать АД при пропуске дозы. Значение *T/P* менее 50% свидетельствует о недостаточном гипотензивном эффекте в конце междозового интервала или чрезмерной гипотонии на пике действия препарата, а также о высокой вариабельности АД. Увеличение *T/P* более 130–140% указывает на вероятность развития побочных эффектов.

Для оценки эффективности лозартана у пациентов с АГ было проведено экспериментальное выборочное проспективное исследование в течение 6 мес. монотерапии открытым способом. Выборка формировалась методом целевого отбора. В качестве лозартана применялся **Сентор®** производства компании **ОАО «Геден Рихтер»** (Венгрия). Сентор назначался 1 раз в сутки в период времени от 7 до 9 часов утра в дозе 50 мг/сут. При отсутствии достижения целевого уровня АД через месяц лечения доза Сентора увеличивалась до 100 мг/сут. Влияние гипотензивной терапии на циркадный ритм АД и другие параметры СМАД оценивали после 6 мес. лечения Сентором в целевой дозировке.

В исследование были включены 35 пациентов с АГ I–II ст. (22 больных АГ I ст., 13 – II ст.), среди которых было 15 мужчин и 20 женщин (средний возраст $42,6 \pm 5,4$ года). Верификацию диагноза АГ проводили согласно Национальным рекомендациям по артериальной гипертензии (2010 г.). До включения в исследование большинство обследованных не получали регулярной антигипертензивной терапии. Пациентам, получавшим ранее антигипертензивную терапию, за 2 недели до включения в исследование отменяли применяемые препараты. В исследование не включались больные со вторичной гипертензией, сахарным диабетом, тяжелыми заболеваниями печени и почек, сердечной недостаточностью.

Исходно проводилось физикальное обследование, общий и биохимический анализы крови, регистрация ЭКГ. АД измерялось дважды в положении пациента сидя после 15 мин отдыха.

В конце контрольного периода перед назначением препарата проводилось СМАД, которое повторялось через 6 мес. терапии Сентором. СМАД проводилось с помощью монитора BPLab МнСДП-2 и продолжалось не менее 22–24 ч. Всем обследуемым было рекомендовано вести обычный по физической активности режим дня и фиксировать изменения своего самочувствия, психоэмоциональные нагрузки, время ночного сна и утреннего подъема в дневнике самоконтроля. Интервалы измерений составляли 15 мин днем и 30 мин ночью.

По результатам СМАД рассчитывали следующие показатели: средние значения САД и ДАД за сутки, день и ночь, вариабельность САД и ДАД в течение дня и ночи, степень ночного снижения АД – суточный индекс (СИ), показатель нагрузки давлением – индекс времени (ИВ), скорость утреннего подъема (СУП). Среднесуточное, среднедневное, средненочное АД и пульсовое АД (ПД) вычисляли как среднее арифметическое значение АД в изучаемые периоды суток.

В соответствии с рекомендациями Европейского общества по гипертонии и Европейского общества кардиологов (2007 г.) за пороговые показатели были приняты: АД за сутки <130/80 мм рт. ст., АД за день <135/85 мм рт. ст., АД за ночь <120/70 мм рт. ст., ПД <45 мм рт. ст.

В современной гипертензиологии одним из главных параметров циркадного ритма АД принято считать его вариабельность. Вариабельность отражает все колебания АД в течение определенных промежутков времени и может быть вы-

явлена только при СМАД. Различают кратко-временную вариабельность АД, которая характеризует изменения АД в течение секунд, минут или часов, в то время как долговременная представлена двухфазным суточным ритмом с характерным снижением АД в ночное время. Кратко-временная вариабельность АД чаще определяется обстоятельствами поведения человека, такими как физическая и эмоциональная активность. В формировании же долговременной вариабельности принимает участие многоконтурная система регуляции АД, включающая центральную и периферическую нервную систему, систему сопряжения сердечного выброса и общего периферического сопротивления [13]. Показатель вариабельности АД в нашем исследовании рассчитывали как среднеквадратичное отклонение от средних значений САД и ДАД за день и ночь. Нормальные значения вариабельности составляли для САД/ДАД за день – 15/15 мм рт. ст., за ночь – 14/12 мм рт. ст. [6].

ИБ определялся как процент времени, в течение которого показатели АД превышали пороговые значения. Пороговое значение ИБ составило 25%. Выраженность суточного ритма АД характеризовалась суточным индексом (СИ), который рассчитывался как относительное снижение АД в ночные часы. На основании СИ выделяли следующие варианты суточного профиля АД: «dipper» – нормальное снижение АД в ночное время ($10\% \leq \text{СИ} \leq 20\%$), «non-dipper» – недостаточное ночное снижение АД ($0 < \text{СИ} < 10\%$), «night-peaker» – гипертензия в ночное время ($\text{СИ} < 0$), «over-dipper» – чрезмерное снижение АД ночью ($\text{СИ} > 20\%$) [2, 7, 8].

Скорость утренних подъемов (СУП) оценивали с 4.00 до 10.00 часов как отношение абсолютного прироста АД к промежутку времени, в течение которого этот прирост произошел. Нормальные значения СУП для САД < 10 мм рт. ст./ч, для ДАД < 6 мм рт. ст./ч [3].

Кроме основных оценивали дополнительные показатели СМАД, являющиеся прогностическими в отношении прежде всего состояния сосудистой стенки. К этим показателям относится время распространения пульсовой волны (РТТ, Pulse Transit Time), т.е. время, за которое пульсовая волна давления проходит некоторый заданный участок артерий. Для определения РТТ использует запись ЭКГ, зарегистрированную синхронно со сфигмограммой при измерении АД. За измеряемую величину принимается от-

резок времени от максимума R-зубца ЭКГ до заметного начала пульсовой волны на сфигмограмме, усредненный по всем кардиоциклам в пределах одного измерения АД. Данный отрезок соответствует времени распространения пульсовой волны от аорты до места наложения манжеты с небольшой добавкой. Эта добавка (Pre-ejection time) представляет собой задержку от максимума R-зубца до момента открытия клапана аорты. Более адекватной характеристикой ригидности (жесткости) артерий является скорость пульсовой волны (СРПВ, Pulse Wave Velocity, PWV), однако по динамике РТТ также можно судить об изменениях в сосудистой системе [4, 11, 17].

Для определения скорости пульсовой волны в аорте (PWV_{ao}, м/с) необходимо уточнить время прохождения отраженной пульсовой волны по аорте (РТТ₂, Return Time). Метод определения данного параметра основан на идентификации в записи сфигмограммы отражения от бифуркации аорты. Длина пути отраженной волны отличается от длины пути прямой на удвоенную длину ствола аорты (L). За измеряемую величину принимают запаздывание отраженной волны, обозначаемое как РТТ₂. РТТ₂, как и РТТ, представляет собой время распространения пульсовой волны по соответствующим участкам артерий. Однако РТТ в большей степени характеризует свойства периферических артерий, а РТТ₂ – центральных.

Скорость пульсовой волны в аорте PWV_{ao} (м/с) определяется по формуле: $\text{PWV}_{ao} = (2 \cdot L) / \text{РТТ}_2$.

Важнейшими показателями эластичности сосудистой стенки являются индексы ригидности артерий (Arterial Stiffness Index, ASI) и отражения (индекс прироста, индекс аугментации, Augmentation index, Aix).

По определению за ASI принимается следующая величина:

$\text{ASI} = \ln(\text{САД} / \text{ДАД}) / (D_c - D_d) / D_d$, где D_c и D_d – диаметры артерии во время систолы и диастолы [10].

Индекс отражения (индекс прироста, индекс аугментации, Augmentation index, Aix) характеризует соотношение амплитуд прямой и отраженной от бифуркации аорты составляющих пульсовой волны. Измеряется в процентах. Определяется соотношением [12, 16, 18]:

$$\text{Aix} = B - A / \text{ПД} \times 100\%,$$

где A и B – амплитуды соответственно прямой и отраженной составляющих, ПД – пульсовое давление.

Амбулаторный индекс ригидности сосудов определяется следующим образом: $\text{AASI} = 1 - (\text{наклон ДАД-САД})$.

«Нормальные» значения AASI – менее 0,7.

Кроме того, рассчитывали показатель, характеризующий продолжительность и стабильность антигипертензивного эффекта – коэффициент T/P [1].

Критерием эффективности терапии (полный эффект) было достижение целевого уровня АД $< 140/90$ мм рт.ст. по данным ручного измерения. Эффект расценивался как частичный при значительном снижении АД (на 10%), но не до целевого уровня.

На основании жалоб больных и изменений биохимических параметров крови оценивали переносимость препарата и побочные эффекты.

Статистический анализ полученных результатов выполняли с использованием программы Biostatistics. При проведении параметрического анализа использовали парный t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm m$.

Результаты и обсуждение

При анализе исходных показателей СМАД в целом по группе было выявлено повышение всех показателей, отражающих прессорную нагрузку АД (средние значения САД, ДАД, ПД и ИБ) за сутки, день и ночь. Кроме этих показателей было отмечено повышение среднегрупповой вариабельности САД и ДАД за день и скорости утреннего подъема САД и ДАД. При индивидуальном анализе суточного ритма АД было выявлено, что у большинства пациентов не отмечалось достаточного снижения САД (26 человек, 74%) и ДАД (22 человека, 63%) ночью, т.е. по характеру нарушений суточного профиля АД они относились к «non-dipper». К «dipper» были отнесены 6 пациентов по циркадному ритму САД и 8 – по ДАД. У остальных больных отмечалось излишнее снижение АД ночью: 3 человека по САД и 5 человек по ДАД относились к категории «over-dipper».

При анализе антигипертензивной эффективности терапии Сентором было выявлено, что через 1 мес. в целом по группе произошло снижение клинически измеренного САД/ДАД со $160,6 \pm 2,6/102,2 \pm 2,4$ до $148,2 \pm 2,2/94,8 \pm 1,8$ мм рт. ст. ($p < 0,01$). Нормализация САД была достигнута у 14 (40%) пациентов и у 12 (34%) по ДАД. Больным, не достигшим целевого уровня АД (21 человека), доза Сентора была увеличена с 50 до 100 мг/сут. Через 6 мес. терапию Сентором в дозе 50 мг/сут получали 14 пациентов, 100 мг/сут – 21

Таблица 1 Динамика уровня САД, ДАД и ПД, показателей СМАД у пациентов с АГ I–II ст. в процессе терапии Сентором в течение 6 мес. ($M \pm m$)

Показатель		Исходно	Через 6 мес.	P – достоверность различий
Среднесуточное, мм рт. ст.	САД	150,7 ± 4,6	126,5 ± 3,4	<0,001
	ДАД	94,0 ± 2,3	84,0 ± 2,2	<0,01
Среднедневное, мм рт. ст.	САД	152,1 ± 2,1	130,6 ± 2,2	<0,001
	ДАД	97,8 ± 1,5	82,7 ± 3,5	<0,01
Среднечасовое, мм рт. ст.	САД	132,5 ± 2,4	116,1 ± 2,5	<0,01
	ДАД	81,1 ± 1,7	69,7 ± 3,9	<0,01
Вариабельность САД, мм рт. ст.	День	15,3 ± 0,7	12,8 ± 0,9	<0,05
	Ночь	13,7 ± 0,5	9,9 ± 0,8	>0,05
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	День	15,1 ± 0,6	12,5 ± 0,5	<0,05
	Ночь	10,6 ± 0,5	9,2 ± 0,7	>0,05
Индекс времени САД, %	День	54,3 ± 5,7	25,1 ± 8,6	<0,001
	Ночь	47,6 ± 7,6	22,5 ± 1,0	<0,001
Индекс времени ДАД, %	День	41,3 ± 5,7	25,2 ± 10,1	<0,01
	Ночь	35,8 ± 7,0	24,6 ± 7,5	<0,01
Скорость утреннего подъема, мм рт. ст./ч	САД	13,0 ± 3,2	8,9 ± 3,8	<0,01
	ДАД	9,9 ± 2,2	9,1 ± 2,9	>0,05

Таблица 2 Динамика прогностических показателей СМАД у пациентов с АГ I–II ст. в процессе терапии Сентором в течение 6 мес. ($M \pm m$)

Показатель СМАД	Исходно	Через 6 мес.	P – достоверность различий
Пульсовое АД, мм рт. ст.	48,2 ± 1,7	38,1 ± 1,6	<0,01
Среднее A _{ix} , приведенное к ЧСС = 80 уд/мин, %	-28,0 ± 2,6	-33,6 ± 2,1	<0,05
Среднее ASI, мм рт. ст.	150,0 ± 3,4	147,1 ± 3,6	>0,05
Амбулаторный индекс ригидности сосудов (AASI)	0,36 ± 0,06	0,35 ± 0,02	>0,05
СРПВ в аорте, м/с (PWVao)	8,6 ± 0,3	8,6 ± 0,2	>0,05

человек. Средняя по группе доза составила 80 мг/сут.

От 1 до 6 мес. терапии Сентором происходило дополнительное снижение клинического САД/ДАД со $148,2 \pm 2,2/94,8 \pm 1,8$ мм рт. ст. до $126,5 \pm 3,4/84,0 \pm 2,2$ мм рт. ст. ($p < 0,01$). Полный эффект (достижение целевого уровня АД) был достигнут у 28 пациентов (80%), частичный эффект (снижение на 10% без достижения целевого уровня) – у 6 больных (17%), у одного человека не было получено достоверного гипотензивного действия препарата.

Изучение продолжительности эффективного гипотензивного действия Сентора, определяемого по значению коэффициента T/P при проведении СМАД, дало положительные результаты.

Величина T/P составила $82,6 \pm 2,1\%$ для САД и $80,1 \pm 1,6\%$ для ДАД, что свидетельствует об отсутствии значительных колебаний АД в течение суток и обеспечении эффективного контроля АД между приемами препарата.

По данным СМАД на фоне терапии Сентором выявлено достоверное снижение САД и ДАД в течение 24 ч, в равной степени выраженное в дневное и ночное время (табл. 1). Терапия Сентором в целом по группе достоверно уменьшила исходно повышенную вариабельность САД и ДАД в дневное время. Показатель «нагрузки давлением» по ИВ достоверно уменьшился для САД и ДАД за сутки, дневное и ночное время. Скорость утреннего подъема САД также достоверно уменьшилась под влиянием терапии Сентором.

Индивидуальный анализ циркадного ритма АД показал, что терапия Сентором в течение 6 мес. у пациентов с исходно нормальным СИ не изменила суточный ритм АД при равномерном снижении САД и ДАД в дневные и ночные часы. В то же время у большей части больных, относившихся по циркадному ритму в исходном состоянии к группе «non-dipper», в процессе лечения Сентором увеличилась степень ночного снижения АД: у 15 пациентов по САД и 12 по ДАД нормализовался суточный ритм, и они перешли в категорию «dipper».

Показатели СМАД, характеризующие состояние сосудистой стенки, также претерпели изменения в результате терапии Сентором в течение 6 мес. Отмечалось снижение пульсового АД и уменьшение индекса аугментации (табл. 2). Повышенное ПД ассоциируется с повышенной жесткостью сосудистой стенки, поэтому его снижение может быть хорошим показателем снижения вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений.

Все дозы Сентора хорошо переносились, частота побочных эффектов была сравнима с плацебо и не зависела от дозы препарата. Побочные эффекты были мягкими и умеренными. У двоих пациентов отмечалась головная боль, у одного – кожный зуд. Достоверных изменений по лабораторным показателям не было отмечено.

Таким образом, проведенное исследование изучения антигипертензивной эффективности Сентора у больных АГ I–II ст. позволяет говорить о достаточном и продолжительном гипотензивном действии препарата, оцениваемого по коэффициенту trough/peak («конечный/пиковый»). Сентор обеспечивает эффективный 24-часовой контроль АД, мягкую гипотензивную активность со снижением вариабельности САД и ДАД в дневное время, снижение нагрузки давлением и в первую очередь нагрузки САД в дневные и ночные часы, увеличение выраженности суточного ритма АД у пациентов с исходно недостаточной степенью ночного снижения АД и сохранение циркадного ритма у больных с нормальным СИ, ослабление скорости роста давления в утренние часы, уменьшение пульсового давления и индекса аугментации. Учитывая низкую частоту побочных эффектов, сопоставимую с плацебо, которая выгодно отличает Сентор (лозартан) от большинства антигипертензивных препаратов, при его применении можно рассчитывать на значительное повышение привержен-

ности лечению, особенно на ранних стадиях заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбунов В.М., Савина Л.В., Метелица В.И., Девев А.Д. // Тер. арх. – 2001. – № 2. – С. 38–43.
2. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. – М., 1999. – 243 с.
3. Кобалава Ж.Д., Терещенко С.Н., Калинин А.Н. Суточное мониторирование АД: методы, аспекты и клиническое значение. – М., 1997. – 34 с.
4. Моисеева Н.М., Пономарев Ю.А., Сергеева М.В., Рогоза А.Н. // Артериальная гипертензия. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 44–47.
5. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Соколова Ю.В., Носова И.К. // Кардиология. – 1997. – № 11. – С. 91–95.
6. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления (Метод. вопросы). – М., 1997. – 122 с.
7. Рогоза А.Н., Агальцов М.В., Сергеева М.В. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии. – Н. Новгород, 2005. – 64 с.
8. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии (метод. вопросы) / под ред. Г.Г. Арабидзе, О.Ю. Атькова. – М., 1996. – 46 с.
9. De Gasparo M., Rogg H., Brink M. et al. // Eur. Heart J. – 1994. – Vol. 15 (suppl. D). – P. 98–103.
10. Germano G., Angotti S., Muscolo M. et al. // Blood Pressure Monitoring. – 1998. – Vol. 3, № 3. – P. 213–216.
11. Gosse P. Ambulatory monitoring of QKD to access arterial extensibility // 2nd Int. Congress of Nephrology in Internet. – Mode of access: <http://www.uninet.edu/cin2001/html/conf/gosse/gosse.html>.
12. Wilkinson I.B. // Am. J. Hypertens. – 2002. – № 15. – P. 24–30.
13. Langdon C.G., Packard R.S. // Br. J. Clin. Prac. – 1994. – Vol. 48, N 6. – P. 293–298.
14. Rogg H., de Gasparo M., Graedel E. et al. // Eur. Heart J. – 1996. – Vol. 17, N 7. – P. 1112–1120.
15. Ticher A.E., Ashkenazi I.E., Reinberg A.E. // J. FASEB. – 1995. – Vol. 9. – P. 269–272.
16. RaoNaidu M.U., Reddy B.M., Yashmaina S. // BioMedical Engineering OnLine. – 2005. – Mode of access: <http://bmc.ub.uni-potsdam.de/1475-925X~4~49/141>.
17. Wipperman C.F., Schranz D., Huth R.G. // Journal of Clinical Monitoring. – 1995. – Vol. 11, № 5. – P. 324–328.
18. Yasmin J.D., Brown M.J. // Q. J. Med. – 1999. – Vol. 92, N 10. – P. 595–600.

СЕНТОР® лозартан® **Ко-СЕНТОР®** гидрохлоротиазид+лозартан

**препарат выбора для лечения
 артериальной гипертензии
 в следующих клинических ситуациях:**

- Непереносимость ингибиторов АПФ
- Гипертрофия левого желудочка
- Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий
- Метаболический синдром
- Микроальбуминурия, протеинурия
- Диабетическая нефропатия
- Почечная недостаточность
- Перенесенный инфаркт миокарда
- Сердечная недостаточность



Рег. № 103 П/010000008 от 20.07.2008



Рег. № 103 П/010000008 от 20.07.2008



ОАО ГЕДЕОН РИХТЕР