

ДЖИГА Елена Анатольевна, СУКАЛО Александр Васильевич
**Суточное мониторирование артериального давления и
хронофармакотерапия артериальной гипертензии**

Авторами рассматриваются вопросы использования суточного мониторирования артериального давления для оптимизации антигипертензивной терапии с учетом биоритмов организма. Знание этих особенностей позволяет уменьшить дозировки антигипертензивных препаратов, улучшить ближайшие и отдаленные результаты лечения этой категории больных.

Ключевые слова: артериальное давление, суточное мониторирование артериального давления, фармакотерапия, артериальная гипертензия.

Хронофармакология- раздел фармакологии, изучающий изменчивость фармакодинамических и фармакокинетических показателей в зависимости от времени введения лекарственного препарата (период суток, месяц, сезон года и т.д.). Сущность хронотерапии- совершенствование лечебного процесса путем снижения разовых, суточных, курсовых доз фармакологических средств, уменьшения выраженности побочных эффектов при учете времени применения лекарства. Хронофармакология и хронотерапия сформировались на основе новых данных, свидетельствующих о временной зависимости чувствительности организма, его систем и тканей к внешним, в том числе фармакологическим воздействиям. При хронотерапии препарат назначается в разных дозах на протяжении суток в зависимости от фаз биоритмов, чувствительности к нему, что позволяет создать более благоприятные условия для действия лекарств, оптимизировать терапию, улучшить ее переносимость и безопасность.

Хронотерапия включает следующие методологические приемы: превентивные, имитационные, метод «навязывания ритма» и учета хроночувствительности заинтересованных систем (функций) к фармакологическим веществам [1]. Имитационный метод хронотерапии основывается на установленных закономерностях изменений концентрации определенных веществ в крови и тканях в соответствии с характерным для здорового индивидуума биоритмом. Этот метод успешно используется при терапии различными гормональными препаратами.

В основе превентивного метода лежит представление о том, что максимальная эффективность лекарственных препаратов совпадает с акрофазой (временем максимального значения) показателей. Последнее основано на законе J.Wilder (1962), согласно которому та или иная функция тем слабее стимулируется и легче угнетается, чем исходно она сильнее активирована. Оптимизация сроков введения лекарств основывается на расчете времени, необходимом для создания максимальной концентрации препарата в крови ко времени развития определенного события.

Хронофармакологическое направление наибольшее развитие получило в терапии артериальной гипертензии (АГ). При хронотерапии АГ, основываясь на круглосуточном определении АД (данные суточного мониторирования артериального давления (СМАД)), устанавливают его циркадианный профиль и оптимальное время приема лекарств [2,3]. Их назначают с учетом пиков АД и

фармакокинетики используемых средств таким образом, чтобы ожидаемый максимальный антигипертензивный эффект приходился на периоды суток с наибольшими цифрами АД.

Использование гипотензивных препаратов разных фармакологических классов (b и a-адреноблокаторов, клофелина, адельфана, допегита и др.) за 1.5-2 часа до установленной при первом биоритмологическом исследовании акрофазы систолического артериального давления и минутного объема сердца или сердечного индекса позволяло достигнуть в более короткие сроки (в 2 раза) снижения АД при применении меньших разовых, суточных и курсовых доз (в 2-3 раза) соответствующих препаратов, чем при традиционном лечении, когда применяли те же фармакологические вещества по 1 таблетке 2-3 раза в сутки [4-7, 9]. Существенно уменьшались побочные эффекты и явления передозировки лекарственных веществ при превентивной хронотерапии [6-8, 10]. Повторные исследования АД и основных параметров гемодинамики позволили установить нормализацию хроноструктуры циркадианных ритмов показателей гемодинамики после 2-недельного курса хронотерапии с восстановлением свойственной здоровым лицам внешней и внутренней синхронизации этих параметров [6-8].

Третий метод хронотерапии («навязывание ритма») основан на использовании лекарственных и нелекарственных средств для навязывания организму больного определенных ритмов, приближающихся к нормальным ритмам здоровых людей. При данном способе учитываются те периоды суточного профиля АД, когда величины АД являются «нормальными», например, в период сна у части «dipper»-пациентов и у «over-dippers».

Для большинства здоровых людей характерно ночное снижение АД на 10-22% по сравнению с дневными показателями. Пациентов с суточным индексом (СИ) 10-22% называют дипперами (dippers), у них регистрируется профиль артериального давления с углублением в ночные часы, имеющий вид ковша (в английской транскрипции dip). Реже встречаются больные, у которых АД снижается ночью меньше или не снижается совсем (СИ 0-9%), они относятся к категории «нон-дипперов» (non-dippers). Выделяют также группу пациентов с чрезмерным падением артериального давления в ночное время (over-dippers), с суточным индексом выше 22%. Пациентов с подъемом АД ночью выше дневного уровня относят к категории найт-пиккеров (night peaker), суточный индекс имеет отрицательное значение.

Тип антигипертензивных препаратов (АГП) (короткодействующие или пролонгированные), время и кратность их приема выбираются так, чтобы в периоды суток с нормальными или минимально повышенными цифрами АД препарат не оказывал гипотензивного действия или оно было минимальным.

При четвертом подходе определяют хроночувствительность к антигипертензивному препарату, назначая его в разные часы суток и проводя клиникофармакологические исследования в течение нескольких дней для выяснения времени приема препарата.

У больных с повышением АД не только днем, но и ночью, препараты и формы, обладающие пролонгированным действием, имеют явные преимущества. У тех больных, у которых не желательно снижение относительно низкого или нормального ночного АД из-за опасности ухудшения коронарного,

церебрального или почечного кровотока и развития связанных с этим осложнений, предпочтение следует отдавать короткодействующим препаратам, назначая их в первой половине дня и избегая приема на ночь. С быстрым и значительным ростом АД в утренние часы ряд исследователей связывает увеличение частоты инсультов, инфарктов, ангиальных приступов и случаев внезапной смерти. Хронотерапия антигипертензивными препаратами позволяет в утренние часы уменьшать скорость и величину подъема АД.

Метод суточного мониторирования артериального давления позволяет избежать гипердиагностики артериальной гипертензии за счет выявления чрезмерной тревожной реакции в виде повышения АД, связанного с врачебным осмотром, наложением манжеты- феномен «гипертензии белого халата» (ГБХ). ГБХ- это состояние, при котором «офисное» (клиническое) АД выше среднедневного при проведении СМАД [11-15], определяется у пациентов, ранее не получавших антигипертензивную терапию (АГТ). Исключение составляют: 1) пациенты, ранее не получавшие АГТ, с «офисным» АД и СМАД выше нормы; 2) пациенты, ранее не получавшие АГТ, с «офисным» АД выше СМАД, но в пределах нормы; 3) пациенты с АГ, длительно получающие АГТ, с «офисным» АД выше СМАД.

Параметры суточного мониторирования артериального давления позволяют определить показания к назначению антигипертензивного лечения, оптимизировать временной режим назначения препаратов и оценить эффективность проводимой терапии.

Исследования последних лет убедительно доказывают, что хронотерапия АГ антагонистами кальция, ингибиторами АПФ, бетаадреноблокаторами, препаратами центрального действия, диуретиками и другими средствами позволяет добиться стабильного клинического эффекта в более ранние сроки, при меньших дозах препаратов и лучшей переносимости, чем при их традиционном назначении без учета циркадианного ритма АД.

Staessen и соавт. провели оценку антигипертензивной терапии у 419 пациентов. Пациентов разделили на 2 группы, первой группе (206 человек) измеряли АД с помощью ртутного сфигмоманометра («офисное» измерение), второй группе (213 пациентов) проводилось СМАД. Обе группы пациентов имели аналогичные значения СМАД, «офисного» АД и индекс массы левого желудочка (ИМЛЖ), определяемый эхокардиографически. Авторы отметили, что группа пациентов, которым проводился индивидуальный подбор АГТ, основанный на данных СМАД, получала менее массивную антигипертензивную терапию [16].

Существуют определенные требования для правильной оценки эффективности медикамента по данным СМАД: 1) включение в исследование достаточного количества измерений АД в течение суток, 2) соответствие между началом записи СМАД и временем приема медикаментов, 3) правильная математической обработка полученных результатов.

СМАД оказывает незаменимую помощь как метод сравнения при проведении лечения АГП и оценке их эффективности. Результаты повторных мониторингов АД позволяют не только сравнить показатели, полученные до лечения и на разных его этапах, но и рассчитать дополнительные коэффициенты и индексы, характеризующие равномерность и длительность действия лекарств в интервале между приемами.

В 1988 году Рекомендательный Комитет по сердечно-сосудистым и почечным лекарствам при Управлении по контролю за продуктами и лекарствам (FDA) США предложил использовать показатель, определяемый как отношение остаточного действия препарата к пиковому действию- так называемый коэффициент trough/peak (T/P).

Согласно рекомендациям FDA, «антигипертензивный препарат должен сохранять свой пиковый эффект в конце интервала дозирования и эффект лекарства в этот момент (разница между эффектом плацебо) должен быть не менее 1/2 или 1/3», т.е. превышать 50%.

Коэффициент T/P характеризует терапевтический профиль антигипертензивных средств, дает информацию о снижающем АД действии лекарства. Для этого сравниваются 2 показателя: показатель снижения АД в конце интервала между приемами препарата (trough- умеренное, или остаточное действие) и показатель наибольшего снижения АД в течение этого интервала (peak-максимальное или пиковое действие). Показатели АД в этих точках должны сравниваться с аналогичными цифрами при использовании плацебо. С помощью этого коэффициента контролируется не только равномерность эффекта снижения АД, но и длительность действия. Показатель T/P, близкий к 100% при однократном приеме препарата в сутки, указывает на равномерное снижение АД в течение 24 ч и подтверждает обоснованность такой кратности приема.

Для сравнительной характеристики действия препаратов в дневное и ночное время используют так называемый коэффициент ночного/дневного действия (N/D). Для периодов бодрствования и сна рассчитывают показатели снижения АД (D и N, соответственно) и определяют отношение N/D, характеризующее выраженность действия лекарства ночью по сравнению с днем. В порядке повышения этого соотношения препараты разных групп располагаются в следующем порядке: антагонисты кальция- ингибиторы АПФ- бета-адреноблокаторы- блокаторы адренергических рецепторов центрального действия [2].

Использование данных СМАД позволило выявить основной недостаток коэффициента T/P, связанный с тем, что для его расчета используют только 2 периода действия препарата- пиковое и остаточное действие. Эффективность препарата в оставшееся время суток не оценивается, хотя у части больных в эти часы она может быть даже больше, чем пиковое действие, или меньше, чем остаточное действие. В связи с этим могут отмечаться ошибочные и бессмысленные показатели коэффициента T/P (например >100%), особенно часто в тех случаях, когда эффект препарата слабо выражен.

Кроме того при тестировании отдельных препаратов с нелинейными зависимостями «доза-концентрация» и «концентрация-эффект» получаются различные цифры коэффициента T/P в зависимости от примененной дозы препарата. Некоторые авторы [16,17,48] предлагают пересмотреть значение этого коэффициента в клинических исследованиях, оценивающих эффективность антигипертензивных препаратов. Для улучшения точности коэффициента T/P предлагается включать в анализ только тех пациентов, которые ответили на препарат, а для вычисления пикового и остаточного действия препаратов использовать большие по продолжительности интервалы времени.

Для оценки эффективности и безопасности антигипертензивных препаратов с учетом их действия на протяжении всего интервала дозирования был предложен индекс нестабильности антигипертензивного действия (ИНД)[18]. ИНД предназначен для оценки фармакодинамических свойств антигипертензивных средств в отношении продолжительности и равномерности их действия на АД. При этом из цифр АД, определенных в день приема плацебо, вычитают цифры АД, определенные в день приема препарата, и рассчитывают снижение АД в 4 периодах:

-пиковое действие- снижение АД в период максимального действия препарата, границы которого определяют по фармакокинетике препарата (совпадает со временем максимальной концентрации в плазме крови);

-допиковое действие- снижение АД в часы между приемом препарата и началом периода пикового действия;

-остаточное действие- снижение АД в период перед последующим приемом препарата (1-2 ч при СМАД);

-послепиковое действие- снижение АД между периодами пикового и остаточного действия препарата.

ИНД равен отношению стандартного отклонения от среднего снижения АД к этому среднему снижению АД за интервал дозирования (м/М).

В практике клинических исследований возможны ситуации, когда применение коэффициента Т/Р невозможно или некорректно, например, при применении препаратов, у которых недостаточно изучена фармакокинетика или зависимость между концентрацией в плазме крови и эффектом не является линейной. К другим случаям можно отнести оценку антигипертензивной эффективности немедикаментозных методов лечения или комбинированной терапии при назначении 2-х и более препаратов, влияющих на уровень АД, а также ситуации, когда отсутствуют сведения о точном времени приема лекарств. В этих случаях можно рассчитывать ИНД на основе почасовых средних без учета времени приема и фармакокинетике лекарств.

Низкий ИНД (0-0.5) свидетельствует об эффективном и равномерном действии препарата на протяжении интервала между приемами и безопасностью примененных доз и кратностью приема препарата. У препаратов с высокой стабильностью антигипертензивного действия ИНД приближается к 0.

Высокий ИНД (больше 0.5) свидетельствует либо о недостаточной эффективности препарата в примененной дозе и кратности приема, либо о неравномерности эффекта в течение периода дозирования, что увеличивает риск побочных эффектов и осложнений.

Отрицательный ИНД свидетельствует об отсутствии антигипертензивного действия лекарства.

В клинической практике при оценке эффективности антигипертензивного препарата по данным СМАД наиболее информативными считаются следующие показатели:

-снижение среднего арифметического значения АД (систолического, диастолического, среднединамического) за дневное время, ночь, сутки. Нормативы для средних значений артериального давления во взрослой популяции составляют, по данным Staessen и соавт, за сутки <135/85 мм.рт.ст., днем <140/90 мм.рт.ст. и ночью <125/75 мм.рт.ст.[19]. Mallion и соавторы

предлагают считать нормальным АД днем ниже 135/85 мм.рт.ст, ночью ниже 120/75 мм.рт.ст [20]. По мнению ряда авторов, нормальные показатели среднего артериального давления не должны превышать 130/80 мм.рт.ст. за 24 часа, 140/90 мм.рт.ст. за день и 120/70 мм.рт.ст. за ночной период [21]. Zanchetti A., Siche J. И [22, 23] рекомендуют считать эффективным действие препарата, если САД днем на фоне АГТ не превышает 140 мм.рт.ст., ДАД ниже 90 мм.рт.ст..

Кобалава и соавт.[24], Гапон и соавт.[25] эффективность АГТ считают хорошей, если АД днем регистрируется ниже 135/85 мм.рт.ст., удовлетворительной- если уровень ДАД снизился на 10мм.рт.ст., но остается выше 85 мм.рт.ст. Милягин и соавт.[26] предлагают считать эффективность АГТ отличной, если ДАД снижается до 90 и ниже, хорошей, если ДАД снижается на 10мм.рт.ст., но остается выше 90, удовлетворительной, если ДАД снижается на 5-9 мм.рт.ст.

В доступной русскоязычной литературе отсутствуют данные о нормативах АД по данным СМАД для детей и подростков, а приведенные в литературе показатели зарубежных авторов [27,28] не могут быть использованы для детей Беларуси, так как популяции отличаются по многим параметрам.

-вычисление среднего различия в величинах АД (до и на фоне терапии АГП) за сутки, дневное, ночное время, ежечасных отличий АД.

-снижение индексов времени гипертензии в разные периоды суток (день и ночь). Эти показатели рассчитываются по проценту измерений, превышающих нормальные показатели АД (САД, ДАД, среднединамического АД) за 24 часа или отдельно для каждого времени суток. Позволяют оценить время повышения АД в течение суток. Индекс времени, превышающий 25% для САД и 15% для ДАД днем, выше 10% ночью для САД и ДАД рассматривается как патологический.

-оценка максимального ответа- сравнение исходного уровня АД и максимального снижения АД после приема медпрепарата в течение оценочного периода, обычно составляющего 1-12 часов [22, 23].

-индивидуальный метод- соотношение времени и амплитуды максимального ответа. Это более информативный показатель, отражает реакцию каждого пациента на прием АГТ [29-31].

-индекс гладкости- отношение средних ежечасных изменений АД за 24 часа к среднеквадратичному отклонению этих ежечасных отличий $\times 100\%$ [32].

-индекс максимального снижения- это отношение степени снижения АД через 24 часа после приема препарата к степени снижения АД на высоте действия препарата $\times 100\%$.

-индекс времени ночной гипотензии (процент измерений пониженного АД ($<100/60$ для взрослых) за ночной период).

-нормализация вариабельности АД (стандартного отклонения, коэффициента вариации и суточного индекса). Стандартное отклонение средней величины рассчитывается за сутки, день и ночь, выражается в мм.рт.ст. Коэффициент вариации (КВ) является расчетным показателем и определяется по формуле $КВ = (\text{стандартное отклонение средней величины АД} / \text{среднее АД}) \times 100\%$. В норме у взрослых стандартное отклонение систолического АД за сутки <15.2 мм.рт.ст., за дневной период <15.5 мм.рт.ст., за ночной период <14.8 мм.рт.ст. Для диастолического АД нормальные значения стандартного отклонения за сутки, день, ночь составляют соответственно <12.3 , <13.3 , и <11.3 мм.рт.ст.[33,34].

Вариабельность АД считается повышенной, если она превышает норму хотя бы в одном периоде времени. Для большинства больных артериальной гипертензией характерна высокая вариабельность артериального давления [35].

-нормализация суточного индекса (разности между средними дневными и ночными измерениями АД в процентах от дневной средней величины).

-величина утреннего подъема артериального давления, рассчитывается как разница между максимальными и минимальными значениями АД в период с 4 до 10 часов утра. Величина утреннего подъема АД для САД не должна превышать 50 мм.рт.ст [36], по данным других авторов 56.5 мм рт.ст.[3]

-скорость утреннего подъема артериального давления показывает быстроту подъема АД в утренние часы, рассчитывается как отношение величины утреннего подъема АД к разнице между временем максимального и минимального АД в период с 4 до 10 часов утра, для САД и ДАД, выражается в мм.рт.ст/час. Скорость утреннего подъема АД в норме должна быть ниже 10 мм.рт.ст./час для САД и ниже 6 мм.рт.ст./час для ДАД [36].

-суточный индекс ЧСС (циркадный индекс, который представляет отношение среднего значения ЧСС днем к среднему значению ЧСС ночью, т.е. степень ночного снижения ЧСС. Нормальный ЦИ ЧСС от 1.24 до 1.41.

Le Feuvre и соавт. считают, что об эффективности антигипертензивной терапии можно судить через 24 часа после начала лечения АГП [37].

По данным отечественной и зарубежной литературы достаточное число работ посвящено исследованию действия определенных доз антигипертензивных препаратов различных групп для лечения артериальной гипертензии у взрослых [38-46].

В работах отечественных авторов приведены рекомендации по АГТ у пациентов с различным типом СМАД. Так, пациентам с высокой скоростью утреннего подъема АД рекомендуют в качестве АГП амлодипин, лозартан [36]. Пациентам с АГ и гиперсимпатикотоническим типом вегетативного обеспечения- амлодипин, при нарушении толерантности к глюкозе- лозартан [36]. При снижении вариабельности суточного ритма- эналаприл в дозе 5-20мг в 2 приема, при высокой вариабельности- амлодипин 5-10 мг [48]. Для нормализации циркадного ритма у нон-дипперов так же рекомендуют применять корданум, талинолол [38].

К сожалению, представленные способы и возможности использования методов хронофармакологии и хронофармакотерапии у детей и подростков не разработаны.

В связи с широким распространением артериальной гипертензии в детской и юношеской популяции представляется весьма важным разработка подобных методов для детского и подросткового возраста с целью оптимизации антигипертензивной терапии, снижения медикаментозной нагрузки, удешевления проводимой терапии и улучшения качества жизни пациентов.

Литература

1. Р.М.Заславская, «Хронофармакология и хронотерапия»,Ф.И.Комаров, С.И.Рапопорт «Хронобиология и хрономедицина», Триада-Х-2000, Москва,с.197-210.

2. Л.И.Ольбинская, Б.А.Хапаев «Роль суточного мониторирования артериального давления в диагностике и лечении кардиологических заболеваний», «Хронобиология и хрономедицина», Триада-Х-2000, Москва с.211-229.
3. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А. Суточное мониторирование артериального давления в диагностике и лечении артериальных гипертоний (Руководство для врачей). М. 1997.35с.
4. Ахметов К.Ж.- Хроночувствительность и хроноэффективность гипотензивных препаратов у больных гипертонической болезнью /Автореф.докт.дис.- Актюбинск- Москва.-1993-40с.
5. Жумабаева Т.Н., Время-зависимые эффекты бета-адреноблокаторов пролонгированного действия (бетакепа и метопресса-ретарда) у больных гипертонической болезнью 11 стадии// Автореф.докт.дис.- М.-1999-23с.
6. Заславская Р.М.- Хронодиагностика и хронотерапия заболеваний сердечно-сосудистой системы// М., Медицина-1991.-319с.
7. Заславская Р.М., Халберг А., Ахметов К.Ж.- Хронотерапия артериальной гипертонии// М.,Научно-издательское объединение «Квартет»-1996-256с.
8. Заславская Р.М., Ахметов К.Ж. Хронотерапия гипотензивными препаратами с учетом хроночувствительности больных гипертонической болезнью// Методические рекомендации. МЗ СССР-1988-16с.
9. Ольбинская Л.И., Вартанова О.А., Хапаев Б.А. Антигипертензивная и антиангинальная активность дилрена- антагониста кальция пролонгированного действия. Тер.архив. 1994. 66(12). 13-16.
10. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А. Хронофармакология и артериальная гипертония. ТОП-Медицина. 1995. 4. с.9-11.
11. Sorof J.M. White coat hypertension in children. Blood Pressure Monitoring 2000; 5:197-202.
12. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A. White coat hypertension: not guilty when correctly defined. Blood Press Monit 1998; 3:147-152.
13. Hornsby J.L.,Mongan P.F., Taylor A.T., Treiber F.A. "White coat" hypertension in children. J Fam Pract 1991; 6:617-623.
14. Gosse P, Promax H, Durandet P, Clementy J: "White coat" hypertension—no harm for the heart. Hypertension 1993;22:766-770.
15. Glen SK, Elliott HL, Curzio JL, Lees KR, Reid JL: White-coat hypertension as a cause of cardiovascular dysfunction. Lancet 1996;348:654-657.
16. Staessen JA, Gyttebier G, Buntinx F, Celis H, O'Brien FT, Fagard R, for the Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Treatment of Hypertension Investigators: Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement. JAMA 1997;278:1065-1072.
17. . Omboni S. Parati G, Zanchetti A.,Mancia G. Calculation of the trough: peak ratio of antihypertensive treatment from ambulatory blood pressure: methodological aspects.J.Hypertens. 1995; 13:1105-1112.
18. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А. Способ оценки эффективности и безопасности антигипертензивных средств. Заявка на патент РФ- № Госрегистрации ВНИ-ИППЭ 97118921/14 от 18.11.1997.
19. Staessen J, Fagard RH, Lijnen PJ, Lutgarde T, Van Hoof R, Amery AK: Mean and range of the ambulatory blood pressure in normotensive subjects from a meta-analysis of 23 studies. Am J Cardiol 1991;67:723-727.

20. Mallion JM, Baguet JP, Siche JP, Tremel F, De Gaudemaris R. Clinical value of ambulatory blood pressure monitoring. [Review] [131 refs]. *Journal of Hypertension* 1999;17(5):585-595.
21. Ощепкова Е.В., Рогоза А.Р., Варакин Ю.А. и др. Вариабельность артериального давления (по данным 24-часового мониторирования) при мягкой артериальной гипертензии. *Тер.арх* 1994; 8; 70
22. Siche JP, De Gaudemaris R, Boutelant S, Baquet JP, Comparat V, Mallion JM. Individual smoothing of blood pressure profiles to define responders or non-responders to drug. *Blood Press Monit* 1996; 1:263-266.
23. Zanchetti A. От behalf of the Italian Nifedipine GITS Study Group. Trough:peak ratio of the blood pressure response to dihydropyridine calcium antagonists. *J Hypertens* 1994; 12 (suppl 8): S97-S106.
24. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Особенности утреннего подъема артериального давления у больных гипертонической болезнью с различными вариантами суточного ритма. *Кардиология* 1999;т 39;6:23-26.
25. Гапон Л.И., Губин Д.Г., Семухина Е.Н., Губин Г.Д. Хроноструктура артериального давления у больных гипертонической болезнью на фоне терапии эналаприлом. *Клинич. медицина* 2001;т 79;3:56-59.
26. Милягин В.А., И.В.Милягина, Н.Ю.Хозяинова. Влияние эналаприла на суточный профиль артериального давления и морфофункциональные показатели сердца у больных с семейной и несемейной формами артериальной гипертензии. *Кардиология* 1999;т 39;11:22-
27. Soergel M. Development of normative ambulatory blood pressure data in children. *Arbeitsgruppe Padiatrische Hypertonie. Blood Pressure Monitoring.* 1999;4(3-4):121-126.
28. Lurbe E, Redon J, Liao Y, Tacons J, Cooper RS, Alvarez V. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive children. *J Hypertens* 1994;12:1417-23.
29. Reeves SA, Mejers MG. Reproducibility of ambulatory blood pressure and assessing treatment withdrawal in hypertension trial. *Am J Hypertens* 1993; 6:229-232.
30. Elliott HL, Meredith PA. Methodological considerations in calculation of the trough:peak ratio. *J Hypertens* 1994; 12 (Suppl 8): S3-S7.
31. Zannad F, Matzingev A, Larche J. Trough|peak ratios of once daily angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *Am J Hypertens* 1996; 9; 633-643.
32. Zanchetti A. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure evaluation of antihypertensive agents. [Review] [11refs]. *Journal of Hypertension - Supplement.* 1997;15(7):S21-25.
33. Mancia G, O'Brien E, Imai Y, Redon J. Task force II: Ambulatory blood pressure monitoring in population studies. [Review] [48 refs] *Blood Pressure Monitoring* 1999. 4(6):295-301.
34. Mancia G, Gamba PL, Omboni S, Palean F, Parati G, Sega R, Zanchetti A: Ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 1996;14(suppl 2): 61-68.
35. Ощепкова Е.В., Рогоза А.Р., Варакин Ю.А. и др. Вариабельность артериального давления (по данным 24-часового мониторирования) при мягкой артериальной гипертензии. *Тер.арх* 1994; 8; 70-73.
36. Ярынкина Е.А. Суточные колебания артериального давления у больных эссенциальной гипертензией и особенности его нейрогуморальной регуляции в

- утренние часы: Автореферат диссертации ... канд. мед наук: 14.01.11/ Елена Анатольевна ЯРЫНКИНА; АМН Украины ин-т кардиологии им. М.Д. Стражеска. -Киев, 2000. -20 с.
37. Le Feuvre C. Francillon A. Renucci JF. Cocco-Guyomarch L. Muller M. Peuplier P. Poggi L. Comparison of clinical and ambulatory measurements of blood pressure with benazepril alone or combined with hydrochlorothiazide in hypertension. *Therapie* 1996 Jan-Feb; 51(1):27-34.
38. Альхимович О.В. Влияние талинолола на показатели суточного мониторирования артериального давления и переносимость психоэмоциональной нагрузки. *Мед. новости* 1997;12; 46-48.
39. Omboni S. Zanchetti A. Antihypertensive efficacy of lercanidipine at 2.5, 5 and 10 mg in mild to moderate essential hypertensives assessed by clinic and ambulatory blood pressure measurements. Multicenter Study Investigators. *Journal of Hypertension* 1998; 16(12 Pt 1):1831-1838.
40. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Влияние небиволола на суточный профиль артериального давления и морфофункциональные показатели сердца у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *Кардиология* 2000;7:12-15.
41. Подзолков В.И., Исайкина О.Ю., Самойленко В.В. Клиническая эффективность бета-адреноблокатора метопролола у больных гипертонической болезнью. *Российский кардиологический журнал* 2000; 4: 41-44.
42. Шустов С.Б., Барсуков А.В., Куликов А.Н. Эффективность моксонидина у больных мягкой артериальной гипертензией в зависимости от степени стабильности повышения артериального давления. *Кардиология* 2001;т 41; 2:34-38.
43. Нечесова Т.А., Коробко И.Ю., Ливенцева М.М., Павлова О.С. Влияние доксазозина на показатели суточного мониторирования артериального давления и холтеровского мониторирования. *Рецепт* 2001; 5:58-60.
44. Бова А.А., Трисветова Е.Л. Изменения суточного профиля артериального давления под влиянием диуретона у больных артериальной гипертензией. IX Рос. нац. конгр. "Человек и лекарство": Тез. докл. -М., 2002:58-59.
45. Bonaduce D. Canonico V. Petretta M. Forgione L. Ianniciello A. Cavallaro V. Bertocchi F. Rengo F. Twenty-four-hour blood pressure monitoring during treatment with extended-release felodipine versus slow-release nifedipine in elderly patients with mild to moderate hypertension: a randomized, double-blind, cross-over study. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1997;53(2):95-100.
46. Dees A. Kremer Hovinga T. Breed JG. Verstappen VM. Puister SM. Meems L. Calcium antagonists, a useful additional therapy in treatment resistant hypertension: comparison of felodipine ER and nifedipine Retard by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *Netherlands Journal of Medicine* 1997;50(1):2-12.
47. Elliot HL, Meredith PA. Methodological considerations in calculation of the trough: peak ratio. *J Hypertens* 1994; 12 (Suppl 8):S3-S7.
48. Parati G, Rizzoni B, Omboni S, Agabiti-Rosei E, Mancia G: "Smoothness index" but not T/P ratio estimates balanced 24 hour blood pressure control and predicts regression of organ damage by antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1997, 15 (suppl 4): S7.

49. Parati G, Omboni S, Rizzoni B, Agabiti-Rosei E, Mancia G: The smoothness index: a new reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1685-1691.
55. Siche JP, Gaudemaris R, Boutelant S, Baguet JP, Comparat V, Mallion JM. Individual smoothing of blood pressure profiles to define responders or non-responders to drug. *Blood Press Monit* 1996; 1:263-266.