

О.С. Нальотова

ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕКА РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ФАРМАКОТЕРАПІЇ АЛІСКІРЕНОМ НЕБІВОЛОЛОМ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

Донецький національний медичинський університет ім. М. Горького, Україна

Реферат. Монотерапія аліскіреном і небівололом у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії забезпечує ефективне зниження показників офісного систолічного і діастолічного артеріального тиску до нормотонічних значень наприкінці 4 тижня лікування. Використання комбінованої терапії аліскірен + небіволол забезпечує ефективне зниження цих показників наприкінці 2 тижня лікування.

Проведення різних варіантів фармакотерапії (аліскірен 150-300 мг/добу; небіволол 5-10 мг/добу; аліскірен 150 мг/добу + небіволол 5 мг/добу) не чинить шкідливої дії на процеси кровотворення, а також на основні обмінні процеси в організмі.

Ключові слова: аліскірен, небіволол, комбіноване застосування, гіпертонічна хвороба

Адекватна фармакотерапія гіпертонічної хвороби (ГХ) завжди була непростим завданням, що обумовлено чисельністю варіантів ГХ, великою кількістю антигіпертензивних лікарських засобів (АГЛЗ) зі всілякими механізмами фармакологічної дії. Завдяки надзвичайному значенню ролі симпато-адреналової системи (САС) і ренін-ангіотензинової системи (РАС) у патогенезі ГХ, модулятори активності САС і РАС вже більше 40 років є одними з найбільш поширеними у використанні АГЛЗ при первинній та вторинній артеріальній гіпертензії (АГ) [3, 4, 6, 7, 8, 9, 18, 22].

Фармакологічне обмеження активності компонентів РАС забезпечується, в основному, трьома групами лікарських засобів: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), блокатори ангіотензинових рецепторів 1 типу (БАР) і прямі інгібітори реніну (ПІР) [1, 5, 10, 11, 20, 21, 23]. Тривале вживання ІАПФ і БАР призводить до розвитку «*escape phenomenon*» — зниження ефективності антигіпертензивного та органопротективного ефектів. Поява ПІР (перший представник — аліскірен), сприяючих зниженню секреції ангіотензину II, стала розглядатися як можливий спосіб досягнення повнішого контролю активності РАС і подолання «*escape phenomenon*» [2, 5, 12, 23].

Контроль активності РАС за рахунок зниження синтезу реніну клітинами юктагломерулярного апарату (ЮГА) нирки може здійснюватися також за використання бета-адреноблокаторів (б-АБ). У цьому плані представляє великий інтерес ефективний АГЛЗ — небіволол, котрий має виняткову селективність до бета1-адренорецепторів (b1-AR). До теперішнього часу не робилася спроба комбінованого вживання аліскірену та небівололу. Така комбінація може дати добрий результат у хворих на ГХ за умов вживання цих лікарських засобів у мінімальних дозах [12, 14, 19, 23].

Метою цього дослідження є порівняльна оцінка ефективності та безпеки застосування моно- і комбінованої медикаментозної терапії аліскіреном і небівололом у хворих на ГХ II стадії.

Матеріали та методи

На I етапі проводилося скрінінгове обстеження 166 пацієнтів у віці 41-67 років, хворих на АГ, з метою виявлення тих, які відповідають критеріям включення в дослідження та не мають критеріїв виключення. З різних причин, 43 пацієнта, 25,9±3,4 % від загальної кількості обстежених, були виключені з дослідження.

До початку II етапу був запропонований дозовий режим нової комбінації лікарських засобів (аліскірен + небіволол), а саме: аліскірен 150 мг/добу + небіволол 5 мг/добу.

У II етапі дослідження взяли участь 123 хворих на ГХ II стадії, які були розподілені на 3 групи та отримували наступну антигіпертензивну фармакотерапію: антигіпертензивна монотерапія (аліскірен 150-300 мг/добу) — 41 хворий (1 група); антигіпертензивна монотерапія (небіволол 5-10 мг/добу) — 40 хворих (2 група); комбінована антигіпертензивна терапія (аліскірен 150 мг/добу + небіволол 5 мг/добу) — 42 хворих (3 група).

Початкова доза аліскірену в 1 групі складала 150 мг/добу, але в разі необхідності титрування до 300 мг/добу здійснювалось через 2 і 4 тижні лікування. У 2 групі початкова доза небівололу була 5 мг/добу, а в разі недостатньої ефективності титрування до 10 мг/добу здійснювалось в той же термін, що і в 1 групі. У 3 групі доза аліскірену 150 мг/добу і небівололу 5 мг/добу була незмінною протягом всього періоду лікування.

Візити хворих здійснювались на 2, 4 і 8 тижнях лікування. У всіх хворих проводилися такі методи дослідження: опитування, обстеження, вимір систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) артеріального тиску.

За стандартними методами проводилася оцінка впливу різних варіантів фармакотерапії аліскіреном і небівололом у хворих на ГХ II стадії на клінічні показники крові (кількість еритроцитів і лейкоцитів, рівень гемоглобіну, ШОЕ), на біохімічні показники крові (вміст загального білірубіну, аланінової трансамінази (АлАТ), аспарагінової трансамінази (АсАТ), лужної фосфатази і креатиніну), а також на мінеральний обмін (вміст натрію, калію, кальцію і хлору).

Для проведення аналізу результатів дослідження використовувалися методи біостатистики [13, 15, 16, 17]. В роботі наведено значення середнього арифметичного (\bar{X}) і помилки середнього (m) показників, що вимірювалися у пацієнтів протягом процесу лікування. Для виявлення впливу методу лікування на показники, що характеризують стан хворого, було використано дисперсійний аналіз (у випадку нормального закону розподілу), критерій Крускала–Уолліса (у випадку відмінності закону розподілу від нормального), для проведення попарних порівнянь методи множинних порівнянь [17]. Для визначення динаміки зміни показників використовувалися критерії порівнянь для пов'язаних вибірок: критерій Стюдента (у випадку нормального закону розподілу), Т–критерій Вілкоксона (у випадку відмінності закону розподілу від нормального) [16, 17]. Для порівняння якісних ознак використано критерій χ^2 . Відмінність вважалася статистично значущою при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Показники САД хворих всіх груп до початку лікування свідчать про те, що цей рівень вищий на $21,5 \pm 0,3$ % за показник норми (139 мм рт.ст.) і на $29,9 \pm 1,0$ % вищий за цільовий (130 мм рт.ст.); показники ДАТ хворих всіх груп вищі на $11,9 \pm 0,8$ % і $24,5 \pm 0,9$ %, відповідно, за показники норми (89 мм рт.ст.) і цільовий (80 мм рт.ст.). Статистично значущої відмінності між групами за цими показниками не виявлено ($p > 0,05$).

Оцінка антигіпертензивної ефективності всіх варіантів лікування показала, що протягом 8 тижнів всі вони були ефективні. Антигіпертензивна монотерапія (аліскірен, небіволл: 1 і 2 групи), за весь період спостереження (8 тижнів) сприяла змінам (відмінності статистично значущі, $p < 0,05$): зниження офісного САТ на $16,1 \pm 1,3$ % і $15,5 \pm 1,2$ %, відповідно; офісного ДАТ на $15,5 \pm 1,1$ % і $14,5 \pm 1,1$ %, відповідно, а також забезпечувала досягнення нормотонічних показників (офісного САТ < 140 мм рт. ст.; офісного ДАТ < 90 мм рт.ст.) після 4 тижнів лікування (табл. 1).

Найбільш ефективним з варіантів фармакотерапії в той же термін у цього контингенту хворих була комбінація аліскірен + небіволл. Цей варіант фармакотерапії сприяв: зниженню ($p < 0,05$) офісного САТ (на $18,8 \pm 1,2$ %) і офісного ДАТ (на $18,6 \pm 0,9$ %); забезпечував досягнення нормотонічних показників офісного САТ і офісного ДАТ після 2 тижнів лікування (табл. 1).

Клінічні показники крові до початку лікування – кількість еритроцитів і лейкоцитів, рівень гемоглобіну, ШОЕ (табл. 2) а також біохімічні її показники – вміст загального білірубину, креатиніну, лужної фосфатази, АЛАТ і АсАТ (табл. 3) у хворих всіх трьох груп статистично значущих відмінностей не мали ($p > 0,05$). Таким чином, вихідні значення показників загального аналізу крові, а також біохімічних показників плазми крові у хворих всіх груп порівнянні, що свідчить про відсутність в них відмінностей.

В ході проведення фармакотерапевтичних заходів у хворих всіх груп впродовж восьми тижнів не спостерігалось клінічно значущих змін з боку загального аналізу крові (табл. 2).

Середнє значення показника кількості еритроцитів у всіх групах хворих до початку дослідження знаходилося в діапазоні 4,51–4,53 тера/л. До моменту закінчення лікування (восьмий тиждень) цей показник статистично значимо не змінювався ($p > 0,05$) і знаходився в діапазоні 4,51–4,52 тера/л (табл. 2).

Недостовірними були також зміни з боку рівня гемоглобіну у хворих всіх трьох груп. Так, у 1 групі пацієнтів до початку лікування середнє значення показника рівня гемоглобіну складало 134,25 г/л, а через 8 тижнів проведення фармакотерапевтичних заходів – 134,48 г/л ($p > 0,05$) (табл. 2). У 2, 3 групах хворих зміни показника рівня гемоглобіну в ході дослідження змінювався, відповідно, від значення 134,61 г/л до 134,55 г/л і 134,49 г/л – 134,85 г/л ($p > 0,05$) (табл. 2).

Не було достовірних змін й з боку кількості лейкоцитів у хворих всіх трьох груп протягом всього терміну лікування. Коливання середньо-

Таблиця 1. Зміни показників офісного артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу при проведенні різних варіантів фармакотерапії, $\bar{X} \pm m$

Період лікування	1 група (n=41)	2 група (n=40)	3 група (n=42)
Показники САД, мм рт.ст.			
До лікування	158,9 \pm 1,1	158,4 \pm 1,0	159,3 \pm 1,1
Після лікування:			
2 тижні	140,4 \pm 0,6*	141,5 \pm 0,8*	138,8 \pm 0,4*
4 тижні	136,9 \pm 0,4*	137,5 \pm 0,6*	133,1 \pm 0,3**
8 тижнів	133,3 \pm 0,6*	133,9 \pm 0,7*	129,3 \pm 0,5*
Показники ДАД, мм рт.ст.			
До лікування	95,0 \pm 0,7	94,2 \pm 0,7	94,7 \pm 0,7
Після лікування:			
2 тижні			
4 тижні	87,5 \pm 0,8*	87,4 \pm 0,6*	79,4 \pm 0,7**
8 тижнів	80,2 \pm 0,8*	80,5 \pm 0,9*	77,1 \pm 0,6*

Примітка: * – позначено показники, для яких виявлено статистично значущу ($p < 0,05$) відмінність від показників до початку лікування; # – позначено показники, для яких виявлено статистично значущу ($p < 0,05$) відмінність від показників 1 і 2 груп.

Таблиця 2. Зміни гематологічних показників хворих на гіпертонічну хворобу при проведенні різних варіантів фармакотерапії, $\bar{X} \pm m$

Період лікування	1 група (n=41)	2 група (n=40)	3 група (n=42)
Еритроцити, тера/л			
До лікування	4,51±0,20	4,53±0,21	4,51±0,19
Після 8 тижнів лікування	4,51±0,20	4,52±0,22	4,51±0,20
Гемоглобін, г/л			
До лікування	134,25±7,55	134,61±7,47	134,49±7,38
Після 8 тижнів лікування	134,48±7,55	134,55±6,95	134,85±7,11
Лейкоцити, гіга/л			
До лікування	6,40±0,89	6,43±0,88	6,41±0,86
Після 8 тижнів лікування	6,42±0,88	6,43±0,86	6,40±0,89
ШОЕ, мм/год			
До лікування	7,06±0,86	7,05±0,89	7,04±0,88
Після 8 тижнів лікування	7,01±0,88	6,95±0,87	6,91±0,87

го значення цього показника у всіх хворих знаходилось в межах від 6,40 гіга/л до 6,43 гіга/л (табл. 2), що свідчить про відсутність впливу всіх фармакотерапевтичних заходів на кількісний склад лейкоцитів. Також не спостерігалось достовірних змін з боку показника ШОЕ. Цей показник у хворих всіх груп знаходився в межах фізіологічної норми, а саме: в діапазоні від 7,06 мм/год до 6,91 мм/год (табл. 2).

Аналізуючи динаміку змін з боку біохімічних показників крові (вміст загального білірубину, АлАТ, АсАТ, лужної фосфатази і креатиніну) хворих на ГХ, залежно від фармакотерапевтичних заходів в групах, можна відзначити, що всі варіанти лікування не чинять на ці показники істотного впливу (табл. 3).

Так, у хворих 1 групи до початку лікування середнє значення показника рівня білірубину складало 7,04 ммоль/л, а після двох місяців лікування – 7,05 ммоль/л (табл. 3). У хворих 2, 3 груп динаміка середнього значення показника рівня білірубину була такою: до початку лікування – 7,05 ммоль/л і 7,05 ммоль/л, відповідно. Після 8 тижнів терапії – 7,05 ммоль/л і 7,06 ммоль/л, відповідно (табл. 3). У всіх випадках з боку цього показника статистично значущих відмінностей не виявлено ($p > 0,05$).

Не спостерігалось статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$) впродовж 8 тижнів медикаме-

нтозного лікування хворих на ГХ і з боку рівня креатиніну (табл. 3). У 1 групі хворих середнє значення цього показника до початку лікування складало 78,50±5,79 мкмоль/л, а наприкінці періоду спостереження – 78,09±5,67 мкмоль/л (табл. 3). У хворих 2, 3 груп до лікування середнє значення показника складало 77,53±5,81 мкмоль/л і 77,78±5,69 мкмоль/л, а наприкінці 8 тижнів він залишався практично без зміни і складав 78,02±5,70 мкмоль/л і 76,59±6,12 мкмоль/л, відповідно (табл. 3). Рівень креатиніну у всіх групах пацієнтів залишався без істотних коливань через 8 тижнів лікування (табл. 3), статистично значущих відмінностей не виявлено ($p > 0,05$).

Зміни з боку показників рівня ферментів печінки – лужної фосфатази, АлАТ і АсАТ у всіх групах хворих на ГХ носили подібний характер. Так, рівень лужної фосфатази в 1, 2 і 3 групах до початку проведення лікування складав 98,56±6,18 Од/л; 101,98±5,81 Од/л і 99,94±6,86 Од/л, відповідно (табл. 3). Дані значення рівня лужної фосфатази знаходяться в межах нормальних, а проведення фармакотерапевтичних заходів протягом восьми тижнів не викликало їх суттєвих змін. Наприкінці дослідження значення цього показника склали 99,64±6,33 Од/л; 100,04±5,87 Од/л і 100,18±6,82 Од/л, відповідно, в 1, 2 і 3 групах, статистично значущих відмінностей не знайдено ($p > 0,05$).

Таблиця 3. Зміни біохімічних показників крові хворих на гіпертонічну хворобу при проведенні різних варіантів фармакотерапії, $\bar{X} \pm m$

Період лікування	1 група (n=41)	2 група (n=40)	3 група (n=42)
Білірубін, ммоль/л			
До лікування	7,04±0,88	7,05±0,87	7,05±0,86
Після 8 тижнів лікування	7,05±0,85	7,05±0,84	7,06±0,86
Креатинін, мкмоль/л			
До лікування	78,09±5,67	77,53±5,81	77,78±5,69
Після 8 тижнів лікування	76,87±6,12	78,02±5,70	76,59±6,12
Лужна фосфатаза, Од/л			
До лікування	98,56±6,18	101,98±5,81	99,94±6,86
Після 8 тижнів лікування	99,64±6,33	100,04±5,87	100,18±6,82
АсАТ, Од/л			
До лікування	23,96±1,75	23,34±1,27	23,76±1,23
Після 8 тижнів лікування	23,52±1,31	23,28±1,21	23,96±1,71
АлАТ, Од/л			
До лікування	24,22±1,29	23,56±1,32	23,06±1,33
Після 8 тижнів лікування	24,19±1,44	23,52±1,39	23,10±1,26

Таблиця 4. Зміни показників мінерального обміну хворих на гіпертонічну хворобу при проведенні різних варіантів фармакотерапії, $\bar{X} \pm m$

Період лікування	1 група (n=41)	2 група (n=40)	3 група (n=42)
Білірубін, ммоль/л			
До лікування	7,04±0,88	7,05±0,87	7,05±0,86
Після 8 тижнів лікування	7,05±0,85	7,05±0,84	7,06±0,86
Креатинін, мкмоль/л			
До лікування	78,09±5,67	77,53±5,81	77,78±5,69
Після 8 тижнів лікування	76,87±6,12	78,02±5,70	76,59±6,12
Лужна фосфатаза, Од/л			
До лікування	98,56±6,18	101,98±5,81	99,94±6,86
Після 8 тижнів лікування	99,64±6,33	100,04±5,87	100,18±6,82
АсАТ, Од/л			
До лікування	23,96±1,75	23,34±1,27	23,76±1,23
Після 8 тижнів лікування	23,52±1,31	23,28±1,21	23,96±1,71
АлАТ, Од/л			
До лікування	24,22±1,29	23,56±1,32	23,06±1,33
Після 8 тижнів лікування	24,19±1,44	23,52±1,39	23,10±1,26

Практично схожою була динаміка показників рівнів АлАТ і АсАТ у хворих всіх груп. До початку лікування значення АсАТ і АлАТ в 1, 2 і 3 групах склали 23,96±1,75 Од/л і 24,22±1,29 Од/л; 23,34±1,27 Од/л і 23,56±1,32 Од/л; 23,76±1,23 Од/л і 23,06±1,33 Од/л, відповідно (табл. 3). Фармакотерапевтичні заходи, що проводяться, в групах хворих на ГХ не викликають статистично значущого ($p > 0,05$) підвищення/зниження цих показників протягом восьми тижнів. Наприкінці цього терміну значення рівнів цих ферментів склали 23,52±1,31 Од/л і 24,19±1,44 Од/л; 23,28±1,21 Од/л і 23,52±1,39 Од/л; 23,96±1,71 Од/л і 23,10±1,26 Од/л, відповідно, в 1, 2 і 3 групах хворих (табл. 3). Всі зміни показників були недостовірні ($p > 0,05$).

Важливим моментом є відсутність істотного впливу фармакотерапевтичних заходів, що проводяться, на мінеральний обмін. Так, рівні натрію, калію, кальцію і хлору до лікування в 1 групі склали відповідно: 143,21±1,36 ммоль/л; 3,40±0,74 ммоль/л; 2,30±0,09 ммоль/л і 102,11±1,71 мкмоль/л; в 2 групі: 141,04±1,48 ммоль/л; 3,41±0,72 ммоль/л; 2,28±0,11 ммоль/л; 101,02±1,59 мкмоль/л; в 3 групі: 142,01±1,39 ммоль/л; 3,40±0,73 ммоль/л; 2,29±0,09 ммоль/л; 101,95±1,51 мкмоль/л (табл. 4). Не спостерігається статистично значимої зміни ($p > 0,05$) рівнів натрію, калію, кальцію і хлору протягом восьми тижнів лікування у хворих всіх груп.

За проведення дисперсійного аналізу статистично значущих відмінностей не виявлено. Це означає, що всі виявлені зміни носять випадковий, а не закономірний характер, тобто результати належать одній генеральній сукупності.

Таким чином,

1. Встановлено, що монотерапія аліскіреном (150-300 мг/добу) і небівололом (5-10 мг/добу) у хворих на ГХ II стадії знижує ($p < 0,001$) показники офісного САТ (на 16,1 1,3 % і 15,5±1,2 %, відповідно) і ДАТ (15,5±1,1 % і 14,5±1,1 %, відповідно) до нормотонічних значень наприкінці 4 тижня лікування. Підвищення ефективності лікування цих хворих забезпечує комбінована терапія аліскіреном (150 мг/добу) + небівололом (5 мг/добу), яка ефективно знижує ($p < 0,05$) по-

казники офісного САТ (на 18,8±1,2 %) і ДАТ (на 18,6±0,9 %) до нормотонічних значень наприкінці 2 тижня лікування.

2. Впродовж восьми тижнів всі варіанти фармакотерапевтичних заходів у хворих на ГХ II стадії безпечні. Всі лікарські засоби не чинять шкідливої дії на гемопоез, не викликають змін з боку основних видів обміну (азотистого й мінерального). Це дозволяє розраховувати на відсутність або мінімальну негативну дію на органи і системи за більш триваліше вживання цих препаратів.

O.S. Nalotova

Efficiency and Safety of Different Pharmacotherapy Methods of Aliskiren and Nebivolol for the Arterial Hypertension Patients

It is proved that aliskiren and nebivolol monotherapy provides hypertensive patients of stage II with effective decline of office systolic and diastolic blood pressure values to normotonic at the end of the 4 week of treatment. The use of combined therapy, aliskiren + nebivolol effectively reduces these indicators at the end of the 2 week of treatment, and also reduces the risk of increasing the indices of office systolic and diastolic blood pressure after 4 weeks of treatment in comparison with monotherapy.

We can see that during the different variants of pharmacotherapy (aliskiren 150-300 mg/day nebivolol 5-10 mg/day, aliskiren 150 mg/day + nebivolol 5 mg/day) it does not have any harmful effects on blood formation, and basic metabolic processes in the body. (Arch. Clin. Exp. Med. 2014. – Vol. 23, No. 2. – P. 164-168)

Keywords: arterial hypertension, aliskiren, nebivolol, the combined use

O.C. Налетова

Эффективность и безопасность различных вариантов фармакотерапии алискиреном и небивололом у больных гипертонической болезнью

Монолечение алискиреном и небивололом у больных гипертонической болезнью II стадии обеспечивает эффективное снижение показателей офисного систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления до нормотонических значений в конце 4 недели лечения. Использование комбинированной терапии алискирен + небиволол обеспечивает эффективное снижение этих показателей в конце 2 недели лечения.

Продemonстрировано, что проведение различных вариантов фармакотерапии (алискирен 150-300 мг/сут; небиволол 5-10 мг/сут; алискирен 150 мг/сут + небиволол 5 мг/сут) не оказывает вредного воздействия на процессы кроветворения, а также основные обменные процессы в организме. (Арх. клин. эксп. мед. — 2014. — Т. 23, № 2. — С. 164-168)

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Актуальные вопросы антигипертензивной терапии. Рациональный выбор препаратов: ингибиторы АПФ. Диуретики, комбинированные препараты / Г. В. Дзяк, А. А. Ханюков, О. В. Писаревская [и др.] // Украинский медицинский часопис. — 2009. — № 1 (69). — С. 17-25.
2. Амосова Е.Н. Новые возможности снижения кардиоваскулярного риска у больных с артериальной гипертензией / Е.Н. Амосова // Украинский кардиологический журнал. — 2006. — № 1. — С. 19-25.
3. Андреев Є.В. Лікування артеріальної гіпертензії у 2007 році: жодних компромісів / Є.В. Андреев // Серце і судини. — 2008. — № 1 (21). — С. 6-8.
4. Беловол А.Н. Влияние терапии ингибитором АПФ на гемодинамические показатели у больных псориазом и артериальной гипертензией / А.Н. Беловол // Biomedical and biosocial anthropology. — 2010. — No. 14. — С. 106-111.
5. Березин А.Е. Кирены — прямые ингибиторы ренина — новый класс лекарственных средств. Потенциальные возможности клинического применения / А.Е. Березин // Украинский медицинский часопис. — 2009. — № 6 (74). — С. 58-65.
6. Директивы по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2007 (Сокр. излож.) / Рабочая группа по диагностике и лечению артериальной гипертензии // Медицина світу. — 2007. — Т. 23, № 1. — С. 20-39.
7. Жарінов О.Й. Формулювання діагнозу і стратегія ведення хворих з артеріальною гіпертензією / О.Й. Жарінов // Серце і судини. — 2007. — № 1 (17). — С. 8-13.
8. Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия у больных с сопутствующими состояниями и заболеваниями: как выбрать оптимальное лечение / Ю. А. Карпов // Русский медицинский журнал. — 2008. — № 16 (21). — С. 1145-1148.
9. Кобалова Ж.Д. Рекомендации по артериальной гипертензии: текст, контекст и размышления / Ж.Д. Кобалова, Ю.В. Котовская, С.В. Виллевадьде // Кардиология. — 2008. — Т. 48, № 2. — С. 72-87.
10. Коваленко В.М. Реалізація Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні / В.М. Коваленко, Ю.М. Сіренко, А.П. Дорогой // Укр. кардіол. журн. — 2005. — № 1. — С. 9-15.
11. Ковалёва О.Н. Фармакотерапия гипертонической болезни / О.Н. Ковалева, С.А. Шаповалова. — Харьков, 2005. — 136 с.
12. Комбинированная терапия артериальной гипертензии в свете последних рекомендаций / Т.В. Адашева, В.С. Задонченко, З.О. Гринёва [и др.] // Медицинский совет. — 2011. — № 1-2. — С. 41-43.
13. Лях Ю.Е. Математическое моделирование при решении задач классификации в биомедицине / Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов // Украинский журнал телемедицины та медичної телематики. — 2012. — Т. 10, № 2. — С. 69-76.
14. Мысниченко О.В. Небиволол в лечении больных гипертонической болезнью с сопутствующим абдоминальным ожирением / О.В. Мысниченко, С.Н. Коваль // Укр. терапевтичний журн. — 2009. — № 2. — С. 57-62.
15. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / [Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, В.Н. Хоменко, О.А. Панченко]. — Донецк: Папаника Е.К., 2006. — 214 с.
16. Петри А. Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин. Пер. с англ. В.П. Леонова // М.: ГЭОТАР-МЕД. 2003. — 144с.
17. Теоретические и практические аспекты автоматизированной информационной системы «Депрессии» / [В.Н. Казаков, Ю.Е. Лях, И.И. Кутько и др.]. — Серия «Очерки биологической и медицинской информатики». — Донецк: из-во ДонГМУ, 2007. — 160 с.
18. Association of Blood Pressure at Hospital Discharge With Mortality in Patients Diagnosed With Heart Failure / D.S. Lee, N. Ghosh, J. S. Floras [et al.] // Circ. Heart Fail. — 2009. — Vol. 2, No. 6. — P. 616-623.
19. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomised trials / P. Francesco Cappuccio, M. Sally Kerry, Lindsay Forbes [et al.] // Lancet. — 2003. — Vol. 362, No. 1. — P. 527-535.
20. Charlos M. Renin-Angiotensin System as a Therapeutic Target in Managing Atherosclerosis / M. Charlos, N. Ferrario // American Journal of Therapeutics. — 2004. — Vol. 11. — P. 44-53.
21. Effects of antihypertensive drug treatments on fracture outcomes: a meta-analysis of observational studies / M. Wiens, M. Etminan, S. Gill [et al.] // J. Intern. Med. — 2006. — Vol. 260, No. 4. — P. 350-362.
22. Elliott W.J. Systemic Hypertension / W.J. Elliott // Curr. Probl. Cardiol. — 2007. — Vol. 32, No. 4. — P. 201-259.
23. Nalotova O.S. Interfering of Antihypertensive Effect of Alikiren and Nebivolol Combination with Renin-Angiotensin and Sympatic System Suppression / O.S. Nalotova // Biomedical Markers and Guided Therapy. — 2014. — Vol. 1, No.2 — P. 49-58.

Надійшла до редакції: 20.08.2014