

Суточная вариабельность артериального давления у нелеченных пациентов среднего возраста с гипертонической болезнью

Кочетков А.И.¹, Борисова Е.В.², Пиксина Г.Ф.², Орлов А.В.³, Остроумова О.Д.^{1,4*}

¹ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
Минздрава РФ, Москва, Россия.

²ГБУЗ Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина ДЗМ, Москва, Россия.

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, Россия.

⁴ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Минздрава России, Москва, Россия.

Авторы

Кочетков Алексей Иванович, ассистент кафедры факультетской терапии и профболезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Москва.

Борисова Екатерина Викторовна, врач-кардиолог первого кардиологического отделения ГКБ им. Е.О. Мухина ДЗМ, Москва.

Пиксина Галина Фёдоровна, к.м.н., врач-кардиолог, заведующая первым кардиологическим отделением ГКБ им. Е.О. Мухина ДЗМ, Москва.

Орлов Артемий Владимирович, заведующий учебной лабораторией кафедры анализа конкурентных систем (№65) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва.

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор. Профессор кафедры факультетской терапии и профболезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Москва.

Резюме

Цель

(1) Оценить параметры суточной вариабельности артериального давления (АД) у нелеченных пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии 1–2 степени в возрасте 45–65 лет в сравнении с сопоставимыми по полу и возрасту здоровыми лицами; (2) сравнить влияние фиксированной комбинации (ФК) амлодипин/

лизиноприл (ФК А/Л) и ФК бисопролол/гидрохлортиазид (ФК Б/Г) на суточную вариабельность АД у данной категории больных.

Материалы и методы

На первом этапе обследовано 44 здоровых человека (21 мужчина, средний возраст $51,5 \pm 1,0$ лет) и 60 нелеченных пациентов с ГБ II ст. 1–2 ст. (31 мужчина, средний возраст $53,6 \pm 0,8$ лет). На втором этапе больные ГБ были рандомизированы на две подгруппы. Пациенты первой подгруппы (средний возраст $52,7 \pm 1,1$ лет) получали ФК А/Л в стартовой дозе 5 мг/10 мг, пациенты второй подгруппы (средний возраст $54,6 \pm 1,0$ лет) — ФК Б/Г в стартовой дозе 2,5 мг/6,25 мг. Дозу ФК титровали каждые 14 дней до достижения целевого АД ниже 140/90 мм рт. ст. с последующим продолжением терапии в подобранном сочетании доз в течение 12 недель.

Результаты

У больных ГБ вариабельность систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) ночью ($12,1 \pm 0,4$ и $9,8 \pm 0,4$ мм рт. ст., соответственно) была достоверно ($p < 0,001$) выше по сравнению с контролем ($9,3 \pm 0,4$ и $6,9 \pm 0,3$ мм рт. ст., соответственно). В обеих подгруппах достоверно снизились офисные САД, ДАД, пульсовое АД (ПАД), среднедневное САД, ДАД, ПАД, средненочное САД, ДАД. На фоне терапии обеими ФК достоверно ($p < 0,05$) снизилась вариабельность САД в дневное время, в подгруппе ФК А/Л достоверно ($p < 0,05$) большей степени ($-2,7 \pm 0,7$, $-0,9 \pm 0,3$ мм рт. ст., соответственно). В подгруппе ФК А/Л отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение вариабельности САД ночью и вариабельности ДАД в дневное и ночное время ($-1,2 \pm 0,5$, $-0,7 \pm 0,3$, $-1,4 \pm 0,6$ мм рт. ст., соответственно).

Выводы

Нелеченные пациенты 45–65 лет с ГБ II ст. 1–2 степени отличаются от сопоставимых по полу и возрасту здоровых лиц более высокой вариабельностью САД и ДАД в ночные часы. У данного контингента больных ГБ 12-ти недельная терапия ФК А/Л обладает более выраженными антигипертензивными свойствами и лучше снижает суточную вариабельность АД по сравнению с ФК Б/Г.

Ключевые слова

Артериальная гипертензия, суточная вариабельность артериального давления, суточное мониторирование артериального давления, фиксированные комбинации

Circadian variability of blood pressure in untreated middle-aged patients with arterial hypertension

Kochetkov A. I.¹, Borisova E.V.², Piksina G. F.³, Orlov A.V.³, Ostroumova O.D.^{1,4}

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

² City Clinical Hospital named after E.O. Mukhin, Moscow, Russia

³ National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, Russia

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Authors

Alexei I. Kochetkov, M.D., assistant professor of the department of internal medicine and occupational diseases, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

Ekaterina V. Borisova, M.D., cardiologist of the department of cardiology №1, City Clinical Hospital named after E.O. Mukhin, Moscow, Russia

Galina F. Piksina, M.D., Ph.D., cardiologist, head of the department of cardiology №1, City Clinical Hospital named after E.O. Mukhin, Moscow, Russia

Artemii V. Orlov, head of students' laboratory of the department of competitive systems analysis (№65), National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, Russia

Olga D. Ostroumova, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor of the department of internal medicine and occupational diseases, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, professor of the department of clinical pharmacology and propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Summary

Objective

(1) Evaluate the parameters of circadian variability of blood pressure (BP) in untreated patients aged 45-65 years with 1-2 grade, II stage arterial hypertension (AH) comparing with healthy individuals of comparable age and gender; (2) compare the influence of fixed combination (FC) of amlodipine/lisinopril (FC A/L) and FC bisoprolol/hydrochlorothiazide (FC B/H) on circadian variability of BP in these patients.

Materials and methods

At the first stage of this study we observed 44 healthy individuals (21 males, 23 females, average age $51,5 \pm 1,0$ years) and 60 untreated patients with AH 1-2 grade, II stage (31 males, 29 females, average age $53,6 \pm 0,8$ years). At the second stage of this study we randomized the patients with AH into two subgroups. The patients of the first subgroup (average age $52,7 \pm 1,1$ years) received FC A/L starting from 5 mg/10 mg per day, and the patients of the second subgroup (average age $54,6 \pm 1,0$ years) received FC B/H starting from 2,5 mg/6,25 mg per day. FC dose was adjusted every 14 days until the target levels of BP below 140/90 mm Hg had been reached, after it patients continued to receive these doses of drugs for 12 weeks.

Results

Patients with AH had significantly higher ($p < 0,001$) variability of systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) at night ($12,1 \pm 0,4$ and $9,8 \pm 0,4$ mm Hg, respectively) comparing with the control group ($9,3 \pm 0,4$ и $6,9 \pm 0,3$ mm Hg, respectively). FC therapy led to significant reduction of office SBP, DBP, pulse BP (PBP), average daytime SBP, DBP, and PBP, average nighttime SBP and DBP. Both drug combinations resulted in significantly ($p < 0,05$) reduced daytime SBP variability, and FC A/L had significantly more evident effects comparing with FC B/H ($-2,7 \pm 0,7$, $-0,9 \pm 0,3$ mm Hg, respectively). FC A/L subgroup was characterized with significant reduction of SBP variability ($p < 0,05$) at night and DBP variability at daytime and night ($-1,2 \pm 0,5$, $-0,7 \pm 0,3$, $-1,4 \pm 0,6$ mm Hg, respectively).

Conclusions

Untreated patients aged 45-65 years with 1-2 grade, II stage AH have higher variability of SBP and DBP at night comparing with healthy individuals of comparable age and gender. 12 week therapy with FC A/L has more evident antihypertensive effects and reduces circadian BP variability better comparing with FC B/H) in these patients.

Key words

Arterial hypertension, circadian variability of blood pressure, 24h blood pressure monitoring, amlodipine, lisinopril, bisoprolol, hydrochlorothiazide, fixed combination.

Список сокращений

АГ	— артериальная гипертония	ЛПВП	— липопротеины высокой плотности
АГП	— антигипертензивные препараты	ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
АД	— артериальное давление	МИ	— мозговой инсульт
ГБ	— гипертоническая болезнь	ОТ	— окружность талии
ГЛЖ	— гипертрофия левого желудочка	ПД	— пульсовое артериальное давление
ГПС ЛЖ	— глобальный продольный систолический 2D-стрейн левого желудочка	ПОМ	— поражение органов-мишеней
ДАД	— диастолическое артериальное давление	САД	— систолическое артериальное давление
иАПФ	— ингибитор ангиотензинпревращающего фермента	СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
иММЛЖ	— индекс массы миокарда левого желудочка	СМАД	— суточное мониторирование артериального давления
ИМТ	— индекс массы тела	СРПВ	— скорость распространения пульсовой волны
		ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания

ССО — сердечно-сосудистые осложнения
 ФК — фиксированная комбинация
 ФК А/Л — фиксированная комбинация амлодипин/
 лизиноприл

ФК Б/Г — фиксированная комбинация биспро-
 лол/гидрохлортиазид
 ФР — фактор риска
 ЧСС — частота сердечных сокращений

Введение

Артериальная гипертония (АГ) представляет собой наиболее распространённый и значимый фактор риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ведет к существенному увеличению смертности и инвалидизации населения, и в силу этого является одной из важнейших проблем здравоохранения во всем мире, в том числе и в Российской Федерации [1].

Однако на сегодняшний день доказано, что помимо уровня артериального давления (АД), с поражением органов-мишеней (ПОМ) тесно взаимосвязаны избыточные колебания АД — его повышенная вариабельность [2]. В настоящее время вариабельность АД признана новым ФР ССЗ и мозгового инсульта (МИ). В большом количестве работ [3–10] продемонстрирован независимый вклад краткосрочной (в промежутках времени от нескольких минут до суток) и долгосрочной (в течение месяцев) вариабельности АД в повышение смертности, а также в развитие ПОМ и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий не только у пациентов с АГ, но и у больных с сахарным диабетом и хронической болезнью почек [2]. Как показали исследования [11], вариабельность АД отражает жесткость крупных артерий, тем самым влияя на риск осложнений. В ряде работ [12, 13] была выявлена значимость повышенной вариабельности АД как в дневные, так и в ночные часы на риск развития МИ и инфаркта миокарда при АГ. Обнаружено, что вариабельность ночного систолического АД (САД) является ФР развития МИ и инфаркта миокарда, вариабельность ночного диастолического АД (ДАД) — инфаркта миокарда [14].

Следовательно, при лечении пациентов с АГ с точки зрения снижения у них риска возникновения фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, необходимо принимать во внимание эффективность антигипертензивных препаратов (АГП) в плане уменьшения вариабельности АД. Здесь необходимо отметить, что согласно рекомендациям Российского медицинского общества по АГ [1] и Европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ [15] больным высокого и очень высокого риска уже на старте терапии показано назначение комбиниро-

ванной антигипертензивной терапии и, в первую очередь, фиксированных комбинаций (ФК) АГП. По этой причине, на сегодняшний день становится актуальным вопрос выбора ФК АГП с позиции не только их непосредственного антигипертензивного влияния, но и эффективного снижения вариабельности АД.

Следует отметить, что влияние отдельных АГП на вариабельность АД изучалось в ряде исследований [16–18], однако сравнительных работ, в которых бы анализировалась способность различных ФК антигипертензивных препаратов снижать вариабельность АД в доступной литературе не обнаружено.

Исходя из перечисленных фактов, представляется актуальным вопрос изучения влияния различных ФК АГП на вариабельность АД. В свете вышеизложенного, нами было проведено исследование, целями которого явились (1) оценка параметров вариабельности АД в течение суток у нелеченных пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии 1–2 степени в возрасте 45–65 лет без сопутствующих ССЗ в сравнении с сопоставимыми по полу и возрасту здоровыми лицами; и (2) сравнительный анализ влияния ФК амлодипин/лизиноприл (ФК А/Л) и ФК биспролол/гидрохлортиазид (ФК Б/Г) на данные параметры у вышеуказанной категории больных с ГБ.

Материалы и методы

На первом этапе исследования на базе ГКБ им. Е.О. Мухина было обследовано 60 нелеченных пациентов с ГБ II стадии 1–2 степени (31 мужчина, 29 женщин, средний возраст $53,6 \pm 0,8$ лет) и 44 сопоставимых по полу и возрасту практически здоровых человека (21 мужчина, 23 женщины, средний возраст $51,5 \pm 1,0$ лет) без ССЗ и с нормальным уровнем АД, которые составили контрольную.

Критерии включения в группу пациентов с ГБ: пациенты с ГБ II стадии, мужчины и женщины в возрасте от 45 до 65 лет; офисное САД 140–179 мм рт. ст. и/или офисное ДАД 90–109 мм рт. ст.; отсутствие медикаментозной антигипертензивной терапии или нерегулярный прием гипотензивных препаратов минимум 12 недель до включения в исследование.

Критерии включения в контрольную группу: практически здоровые мужчины и женщины в возрасте от 45 до 65 лет; отсутствие ГБ.

Критерии невключения в исследование: отсутствие готовности к сотрудничеству; ожирение III степени [19]; возраст до 45 лет или старше 65 лет; беременность, лактация; уровень АД $\geq 180/110$ мм рт. ст.; клинически значимое заболевание сердца (в т. ч. кардиогенный шок и острая сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, стенокардия, АВ блокада II и III степени без искусственного водителя ритма, синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла, гипертрофическая кардиомиопатия, аортальный и митральный стеноз, хроническая сердечная недостаточность); печени; почек (в т. ч. почечная недостаточность тяжелой степени [скорость клубочковой фильтрации по СКД-ЕР1 [20] менее 30 мл/мин/1,73 м²], гемодиализ, анурия); органов дыхания; желудочно-кишечного тракта; клинически значимое иммунологическое заболевание, в т. ч. системная красная волчанка; клинически значимое эндокринное заболевание, включая сахарный диабет и вторичные АГ; подагра; психические заболевания и расстройства, деменция, зависимость от лекарственных препаратов, наркотических средства или алкоголя; тяжелые формы нарушения периферического кровообращения, в т. ч. синдром Рейно; метаболический ацидоз; рефрактерная гипокалиемия;

клинически значимые неврологические заболевания (в т. ч. острое нарушение мозгового кровообращения и транзиторная ишемическая атака в анамнезе любой давности); хирургическая операция в течение предыдущих 3 месяцев (за исключением стоматологических или косметических операций); повышенная чувствительность к лизиноприлу/амлодипину, биспрололу/гидрохлоротиазиду, другим тиазидам, сульфонидами и/или другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/ производным дигидропиридина; повышенная чувствительность к другим компонентам комбинированных препаратов с фиксированными дозами; отек Квинке в анамнезе, в т. ч. на фоне применения иАПФ; наследственный или идиопатический ангионевротический отек; применение сультоприда, а также каких-либо лекарственных средств (включая регулярный прием АГП), которые могут повлиять на результаты исследования в течение 12 недель до включения в исследование, на момент включения в исследование и до окончания исследования.

На проведение исследования было получено одобрение Межвузовского комитета по этике, все участники работы подписывали Информированное согласие.

Всем обследуемым выполняли клинический осмотр с измерением офисного АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), роста, веса, окружности талии (ОТ), расчётом индекса массы тела (ИМТ); суточное мониторирование АД (СМАД) в течение 24 ч (монитор МнСДП-2 BPLab, ООО «Пётр Телегин», Россия) согласно рекомендациям по проведению СМАД Европейского общества по артериальной гипертензии [21, 22]; трансторакальную эхокардиографию (аппарат Vivid 7 Dimension, GE Vingmed Ultrasound A/S, Horten, Norway) согласно рекомендациям по количественной оценке структуры и функций камер Американского эхокардиографического общества (ASE) и Европейского общества по сердечно-сосудистой визуализации 2015 г. [23]; биохимический анализ крови (показатели липидного спектра, уровень глюкозы и креатинина). Индекс массы миокарда левого желудочка (иММЛЖ) рассчитывался по формуле ASE [23]. Критерием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у мужчин являлась величина иММЛЖ более 115 г/м², у женщин — более 95 г/м² [23].

На втором этапе исследования пациенты с ГБ были рандомизированы случайным образом на две подгруппы по 30 человек в каждой. Пациенты первой группы (16 мужчин; средний возраст 52,7 \pm 1,1 лет, курильщики 40% (12 чел.), ожирение 1–2 степени имели 14 человек [46,7%]) получали ФК А/Л (амлодипин/лизиноприл) в стартовой дозе 5 мг/10 мг, пациенты второй группы (15 мужчин; средний возраст 54,6 \pm 1,0 лет, курильщики 33,3% (10 чел), ожирение 1–2 степени имели 18 человек [60,0%]) — ФК Б/Г (биспролол/гидрохлоротиазид) в стартовой дозе 2,5 мг/6,25 мг. Если через две недели после начала стартовой терапии АД составляло $\geq 140/90$ мм рт. ст. [1, 15], дозу исследуемых ФК увеличивали: ФК А/Л 5/20 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки, ФК Б/Г 5/6,25 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки утром. Если и после этого через две недели АД было выше 140/90 мм рт. ст. доза изучаемых препаратов вновь увеличивали: ФК А/Л 10/20 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки ФК Б/Г 10/6,25 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки утром. Если еще через две недели АД не достигало целевых значений ниже 140/90 мм рт. ст. пациента из исследования исключали. Все препараты приобретались пациентами за свой счёт. После достижения целевого АД ниже

140/90 мм рт. ст. терапию в подобранном сочетании доз продолжали ещё в течение 12 недель, после чего повторяли СМАД.

Статистическая обработка данных выполнялась в программных пакетах Microsoft Excel 2010 и SPSS Statistics 20 на персональном компьютере под управлением ОС Windows 7. Нормальность распределения полученных параметров оценивалась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий количественных данных определялась на основании однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и с помощью таблиц сопряженности (критерий χ^2) для категориальных переменных. Для не нормально распределённых показателей применялся непараметрический критерий U Манна-Уитни и критерий знаковых рангов Вилкоксона. Попарную взаимосвязь между двумя и более непрерывными признаками определяли методом корреляционного анализа. Корреляционную связь между выборками данных оценивали с уровнем значимости 95%. Количественные показатели приведены в виде средних величин (M) с соответствующими им стандартными ошибками среднего (m). Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты

Первый этап исследования. Характеристика обследованных лиц представлена в табл. 1. Между контрольной группой и группой пациентов с ГБ не было выявлено достоверных различий по полу, возрасту, статусу курения. Рост, вес, ИМТ, ОТ были достоверно ($p < 0,001$) выше в группе пациентов с ГБ. В этой группе также были достоверно выше уровни триглицеридов ($p < 0,001$), глюкозы ($p < 0,05$), креатинина ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Исходная характеристика контрольной группы и группы пациентов с ГБ

Группы Показатели	Контрольная группа (n=44)	Пациенты с ГБ (n=60)
Возраст, лет	51,5±1,0	53,6±0,8
Курильщики, n (%)	8 (18,2)	22 (36)
ИМТ, кг/м ²	26,5±0,6	31,0±0,5 ^c
Окружность талии среди мужчин, см	92,8±2,1	109,4±1,5 ^c
Окружность талии среди женщин, см	87,9±2,3	101,9±2,6 ^c
Степень 1 АГ, n (%)	-	33 (55)
Степень 2 АГ, n (%)	-	27 (45)
Общий холестерин, ммоль/л	5,8±0,2	5,9±0,1
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,5±0,1	1,2±0,1 ^b
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,6±0,1	3,9±0,1
Триглицериды, ммоль/л	1,2±0,1	2,1±0,2 ^c
Глюкоза, ммоль/л	5,2±0,1	5,5±0,1 ^a
Креатинин, мкмоль/л	86,6±1,9	91,9±1,8 ^a
СКФ по СКД-ЕР1, мл/мин/1,73 м ²	84,0±2,4	87,1±1,7

Примечание. Данные представлены в виде M±m.

^a — различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой,

^b — различия достоверны ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой,

^c — различия достоверны ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой.

ИМТ — индекс массы тела; ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; АГ — артериальная гипертония.

В группе пациентов с ГБ были достоверно ($p < 0,001$) выше показатели вариабельности САД и ДАД в ночное время (рис. 1). Вариабельность САД и ДАД в дневное время в контрольной группе (13,7±0,7 и 10,4±0,6 мм рт. ст., соответственно) и группе пациентов с ГБ (15,4±0,5 и 11,4±0,4 мм рт. ст., соответственно) достоверно не различалась.

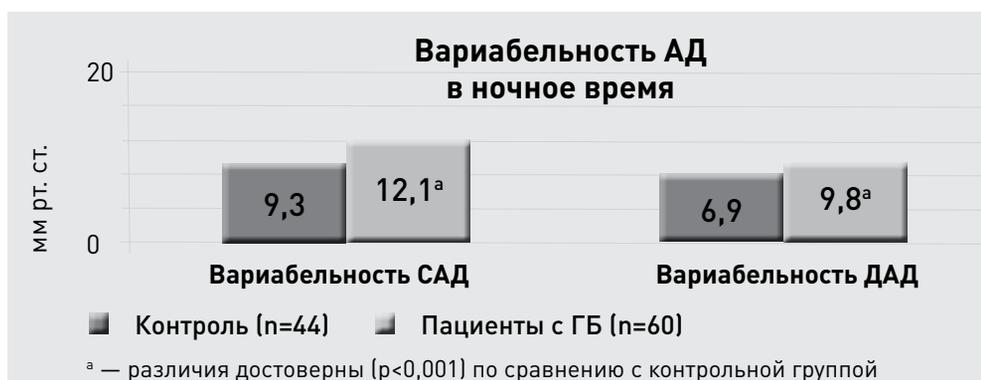


Рис. 1. Вариабельность артериального давления в ночное время в группе пациентов с гипертонической болезнью и в контрольной группе на первом этапе исследования.

Примечания. АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Результаты второго этапа исследования: сравнительный анализ влияния ФК А/Л и ФК Б/Г на суточную вариабельность АД

В конце периода наблюдения все 60 пациентов (100%) достигли целевых показателей офисного АД (< 140/90 мм рт. ст.) (в группе ФК А/Л 10 человек (33,3%) на дозе 5/10 мг, 8 человек (26,7%) на дозе 5/20 мг и 12 человек (40,0%) на дозе 10/20 мг; в группе ФК Б/Г — 13 человек (43,3%) на дозе 2,5/6,25 мг, 11 человек (36,7%) на дозе 5/6,25 мг, 6 человек (20,0%) на дозе 10/6,25 мг). Обнаружена хорошая переносимость ФК А/Л и Б/Г. Кашель в группе ФК А/Л отмечен в 6,7% случаев; в обеих группах эпизодически фиксировались слабость, головокружение, головная боль, однако данные побочные эффекты были редкими, не влияли на качество жизни больных, поэтому отмены или снижения дозы препаратов не потребовалось. Отеков лодыжек и стоп, брадикардии и других побочных эффектов не заре-

гистрировано. Динамика показателей офисного АД и ЧСС на фоне терапии представлена в табл. 2.

В обеих группах произошло достоверное снижение офисного САД, ДАД, пульсового давления (ПД). В группе ФК Б/Г также выявлено достоверное снижение уровня ЧСС ($\Delta -8,37 \pm 0,99\%$, $p < 0,001$). В группе ФК А/Л отмечено достоверно большее ($p < 0,05$) снижение офисного САД и ПД, по сравнению с группой ФК Б/Г.

Динамика АД по данным СМАД на фоне терапии представлены в табл. 3.

В обеих группах произошло достоверное снижение среднедневного САД, ДАД, ПД, а также средненочного САД и ДАД (табл. 4). Кроме того, в группе ФК А/Л, в отличие от группы ФК Б/Г, выявлено достоверное снижение цифр средненочного ПД (табл. 4). В группе ФК А/Л отмечено достоверно большее снижение среднесуточного и средненочного ПД, по сравнению с группой ФК Б/Г (рис. 2).

Таблица 2

Исходный уровень и динамика офисного АД и ЧСС на фоне терапии ФК амлодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлортиазид

Группа Показатель	ФК А/Л (n=30)		ФК Б/Г (n=30)	
	Исходно	В конце периода наблюдения	Исходно	В конце периода наблюдения
САД, мм рт. ст.	154,4±2,7	130,6±1,2 ^c	150,6±2,7	134,0±0,5 ^c
ДАД, мм рт. ст.	96,5±1,3	83,0±0,6 ^c	95,8±1,1	84,6±0,4 ^b
ПД, мм рт. ст.	58,0±1,9	47,6±0,9 ^b	54,8±2,1	49,4±0,4 ^a
ЧСС, уд. в мин	72,5±1,6	72,0±1,6	74,5±1,7	66,2±0,8 ^c

Примечания. Данные представлены в виде $M \pm m$.

^a — $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными;

^b — $p < 0,01$ по сравнению с исходными данными;

^c — $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными.

АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ФК — фиксированная комбинация; А/Л — амлодипин/лизиноприл; Б/Г — бисопролол/гидрохлортиазид; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПД — пульсовое артериальное давление.

Таблица 3

Динамика среднесуточного, среднедневного и средненочного САД, ДАД и ПД на фоне лечения ФК амлодипин/лизиноприл и ФК бисопролол/гидрохлортиазид

Группа Показатель	ФК А/Л (n=30)		ФК Б/Г (n=30)	
	Исходно	В конце периода наблюдения	Исходно	В конце периода наблюдения
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	148,8±2,3	127,5±0,9 ^b	150,6±2,6	131,9±1,4 ^b
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	93,1±1,2	77,9±0,7 ^b	92,9±1,5	77,3±0,9 ^b
Среднесуточное ПД, мм рт. ст.	56,3±1,9	49,6±1,0 ^b	56,9±1,6	54,7±1,0 ^a
Среднедневное САД, мм рт. ст.	153,7±2,4	134,7±0,8 ^b	155,0±2,5	137,9±1,3 ^b
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	96,9±1,3	84,4±0,5 ^b	96,5±1,5	85,3±0,6 ^b
Среднедневное ПД, мм рт. ст.	56,8±1,7	50,3±0,8 ^b	58,6±1,6	52,6±1,0 ^b
Средненочное САД, мм рт. ст.	139,3±2,6	119,4±1,2 ^b	143,9±3,0	125,7±1,6 ^b
Средненочное ДАД, мм рт. ст.	85,1±1,7	70,7±1,1 ^b	86,5±1,9	69,1±1,3 ^b
Средненочное ПД, мм рт. ст.	53,9±1,9	48,8±1,5 ^b	57,5±2,0	56,5±1,0

Примечания. Данные представлены в виде $M \pm m$.

^a — $p < 0,01$ по сравнению с исходными данными;

^b — $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными.

ФК — фиксированная комбинация; А/Л — амлодипин/лизиноприл; Б/Г — бисопролол/гидрохлортиазид;

САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПД — пульсовое артериальное давление.

Вариабельность САД и ДАД на фоне лечения ФК А/Л и ФК Б/Г

Группа Показатель, мм рт. ст.	Ф/К А/Л (n=30)			ФК Б/Г (n=30)		
	Исходно	На фоне терапии	Δ	Исходно	На фоне терапии	Δ
Вариабельность САД в дневное время	15,4±0,9	12,7±0,5 ^c	-2,7±0,7	15,2±0,6	14,5±0,5 ^b	-0,9±0,3 ^d
Вариабельность САД в ночное время	11,8±0,7	10,7±0,5 ^a	-1,2±0,5	12,5±0,4	12,3±0,4	-0,1±0,3 ^e
Вариабельность ДАД в дневное время	11,0±0,6	10,3±0,5 ^a	-0,7±0,3	11,9±0,5	11,9±0,6	0,1±0,4 ^d
Вариабельность ДАД в ночное время	9,4±0,6	8,0±0,4 ^c	-1,4±0,6	10,1±0,4	10,3±0,4	0,1±0,3 ^f

Примечания. Данные представлены в виде М±m.

^a — p<0,05 по сравнению с исходными данными;

^b — p<0,01 по сравнению с исходными данными;

^c — p<0,001 по сравнению с исходными данными;

^d — p<0,05 между группами;

^e — p<0,01 между группами;

^f — p<0,001 между группами.

ФК — фиксированная комбинация; А/Л — амлодипин/лизиноприл; Б/Г — бисопролол/гидрохлортиазид; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПД — пульсовое артериальное давление.

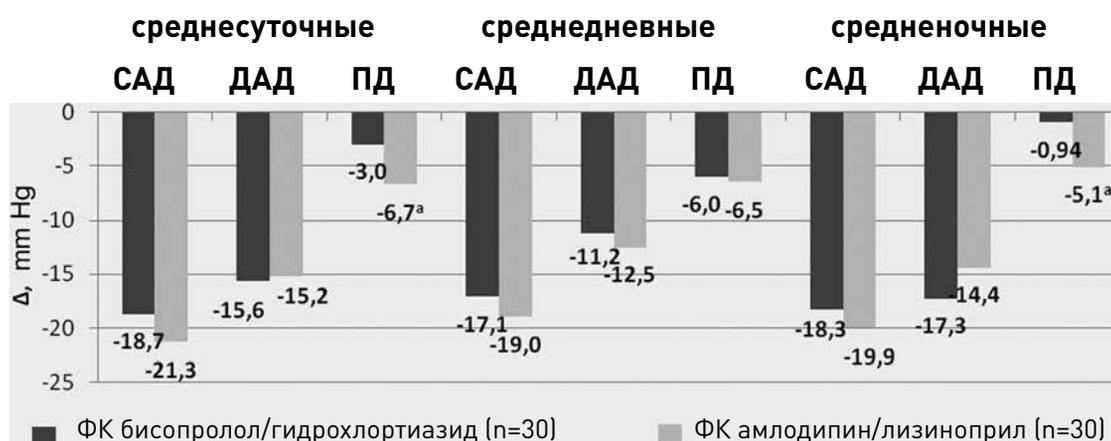


Рис. 2. Динамика среднесуточного, среднедневного и средненочного САД, ДАД и ПД фоне лечения ФК амлодипин/лизиноприл и ФК бисопролол/гидрохлортиазид.

Примечание. а — p<0,05 между группами. ФК — фиксированная комбинация; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПД — пульсовое артериальное давление.

На фоне терапии ФК А/Л и ФК Б/Г достоверно снизилась вариабельность САД в дневное время, причем в группе ФК А/Л в достоверно большей степени (табл. 4). Кроме того, в группе ФК А/Л отмечено достоверное снижение вариабельности САД в ночные часы и вариабельности ДАД в дневное и ночное время.

Обсуждение

Согласно имеющимся литературным данным [24] вариабельность АД обладает прогностической значимостью в отношении риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, а также ассоциирована с ПОМ.

В частности, в работе К. Eguchi с соавт. [25] продемонстрирована роль вариабельности САД и ДАД в период сна в качестве независимого предиктора середечно-сосудистых осложнений — фатального МИ, нефатального инфаркта миокарда и внезапной смерти. Кроме того, в группе пациентов с повышенной вариабельностью САД в ночное время

(12,2 мм рт. ст. и более согласно протоколу исследования) количество неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов было достоверно (p=0,01) больше. В систематическом обзоре и мета-анализе S.L. Stevens с соавт. [26] показано, что повышенная вариабельность САД в период бодрствования и в течение суток взаимосвязана с риском общей и сердечно-сосудистой смертности, а повышенная вариабельность САД в период сна коррелировала с риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Имеется множество данных о взаимосвязи повышенной вариабельности АД в течение суток с ПОМ [4, 7, 8, 10, 27–45]. В частности известно, что повышенная вариабельность АД в течение суток, в период сна и бодрствования взаимосвязана с ГЛЖ [27–32], а также с глобальным продольным систолическим 2D-стрейном левого желудочка (ГПС ЛЖ) [33–35], параметром, характеризующим деформационные и упруго-эластические свойства ЛЖ. Следует отметить, что на сегодняшний день

ГПС ЛЖ признается новым ФР, который служит предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в общей популяции [46]. В дополнение к этому, повышенная вариабельность САД и ДАД по данным СМАД ассоциирована с увеличением размера левого предсердия и показателями его ремоделирования [36, 37]. Установлена взаимосвязь между суточной вариабельностью АД и маркерами поражения почек как органа-мишени АГ [27, 28, 38, 39], в том числе с микроальбуминурией [27, 28]. Обнаружены корреляции между вариабельностью АД и поражением сосудов [4, 7, 30, 40–42]. Так, в исследовании ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis) [4] выявлена высокодостоверная взаимосвязь ($p < 0,001$) между вариабельностью САД и ПД в течение суток количеством атеросклеротических бляшек в сонных артериях и толщиной их комплекса интима-медиа. Сходные результаты получены и в других работах [7, 40–42]. В исследовании G. Schillaci с соавт. [8] при мультивариантном анализе установлены достоверные корреляции между вариабельностью САД за сутки и скоростью каротидно-фemorальной пульсовой волны (СРПВ) — «золотого стандарта», характеризующего жесткость магистральных артерий. В другой работе [30] выявлены взаимосвязи между вариабельностью АД по данным СМАД и жесткостью артериальных сосудов (СРПВ, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс [CAVI], лодыжечно-плечевой индекс (ABI) и биологический возраст артерий). В исследованиях последних продемонстрировано роль повышенной вариабельности АД в поражении головного мозга как органа-мишени АГ. Так, помимо упомянутого выше [12, 13] значения этого показателя как предиктора МИ, показана его взаимосвязь с наличием у больных с АГ болезни мелких сосудов головного мозга (не зависимо от уровня АД и различных клинических ФР) [43, 44], а также ассоциированность с когнитивными нарушениями [10, 44, 45].

Оценивая параметры вариабельности АД по данным СМАД на первом этапе исследования, мы выявили достоверно ($p < 0,001$) большую вариабельность САД и ДАД в ночное время в группе пациентов с ГБ. Необходимо ещё раз отметить, что вариабельность АД признана новым ФР у пациентов с ГБ и, как показали исследования [11], отражает жесткость крупных артерий, тем самым влияя на риск осложнений. Обнаружено, что показатели вариабельности среднедневного и средне-ночного САД и ДАД являются независимыми пре-

дикторами развития как кардиальных, так и церебро-васкулярных событий [12–14]. Учитывая, что в нашем исследовании была обнаружена достоверно большая вариабельность САД и ДАД в ночное время в группе больных с ГБ, можно говорить о наличии повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) уже на ранних стадиях ГБ, у пациентов с относительно короткой длительностью заболевания.

На втором этапе настоящей работы было показано, что ФК А/Л и ФК Б/Г обладают высокой антигипертензивной эффективностью — все 60 пациентов (100%), получавших препараты, достигли целевых значений офисного АД. Полученные нами данные согласуются с выводами ряда других исследований [47–53]. Вместе с тем, ФК А/Л в достоверно большей степени, по сравнению с ФК Б/Г, снижала офисное САД. Здесь необходимо подчеркнуть, что в ряде работ [54–58] продемонстрирован главенствующий вклад именно САД в риск развития ССО.

В нашей работе также было выявлено, что в группе ФК А/Л, в отличие от группы ФК Б/Г в достоверно ($p < 0,05$) большей степени произошло снижение офисного и средненочного ПД. Эти данные хорошо согласуются с результатами CAFÉ (Conduit Artery Functional Endpoint, субисследование в рамках ASCOT-BPLA) — крупнейшего исследования у пациентов с АГ, в котором оценивали снижение центрального (аортального) кровяного давления [59]. Всего в CAFÉ было включено 2073 пациента из 5 центров, при этом все больные к моменту включения в субисследование достигли целевого уровня АД. По результатам вышеуказанного субисследования САД и ПД в аорте было высокодостоверно ниже в группе больных, получавших амлодипин и иАПФ [59]. В другой работе [51] изучались антигипертензивные эффекты ФК Б/Г у пациентов с впервые выявленной или нелеченой АГ 1–2 степени (13 больных АГ 1 степени, 19 пациентов с АГ 2 степени; средняя длительность АГ составила $5,1 \pm 0,4$ года). В результате у всех 32 больных удалось достигнуть целевого уровня АД менее 140/90 мм рт. ст. (по рутинному измерению). Отмечено достоверное снижение САД, ДАД и ЧСС. По данным СМАД у больных, получавших в течение 12 недель ФК Б/Г в стабильной дозе, выявлено достоверное снижение уровней САД, ДАД и ПД днем, ночью и в целом за сутки. Важно отметить, что ПД обладает высокой прогностической значимостью в отношении развития ССО. Так, в исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) у пациентов

пожилого возраста с изолированной систолической АГ риск развития МИ был связан с исходно повышенным уровнем ПД независимо от уровня среднего АД [60]. Взаимосвязь между уровнем ПД и показателями сердечно-сосудистой и коронарной смертности оценена в крупном популяционном исследовании в возрастной группе 40–69 лет, проведенном во Франции [61]. Анализировались данные наблюдения за 12631 лицами с нормальным АД (<140/90 мм рт. ст.) и 6824 пациентами с АГ (САД>160 мм рт. ст. и/или ДАД>95 мм рт. ст.). Показатели общей и сердечно-сосудистой летальности были существенно выше в подгруппах с более высоким ПД у мужчин (независимо от исходной величины АД) и у женщин с АГ. ПД>50 мм рт. ст. у мужчин ассоциировалось с повышением сердечно-сосудистой смертности на 40% у лиц с нормальным АД и на 48% при АГ.

В настоящем исследовании было установлено, что, хотя обе изучаемые ФК достоверно снижали вариабельность САД и ДАД в дневные и ночные часы, ФК А/Л достоверно лучше, по сравнению с ФК Б/Г, влияла на параметры вариабельности АД как в дневное, так и в ночное время.

Здесь следует отметить, что исходя из данных ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm) [11], вариабельность АД (в частности САД) служит сильным достоверным предиктором развития как инфаркта миокарда, так и МИ, независимым от изменений уровня САД за все время наблюдения в исследовании (около 5 лет), а также от возраста и пола пациентов. Кроме того, выявлена [14] значимость повышенной вариабельности АД как в дневные, так и в ночные часы на риск развития МИ при АГ.

В наблюдении И.Р. Ерш с соавт. [53] изучали клиническую эффективность 12-ти месячной терапии ФК А/Л у больных с АГ в амбулаторных условиях. В исследование было включено две группы больных. Первая — 34 пациента (16 женщин и 18 мужчин, средний возраст $47 \pm 6,8$ лет, длительность анамнеза АГ $12,6 \pm 6,2$ года) с АГ 1–2 степени, которые в течение года регулярно принимали ФК А/Л. В контрольную группу были включены 33 пациен-

та (15 женщин и 18 мужчин, средний возраст $48 \pm 6,3$ лет, длительность анамнеза АГ $13,4 \pm 5,8$ лет), которые АГП, в т.ч. ФК А/Л, принимали нерегулярно, эпизодически, при резком повышении АД или ухудшении самочувствия. Данная группа пациентов была использована только при анализе годовых результатов. Средний исходный уровень САД в обеих группах больных составил $171,1 \pm 1,8$ мм рт. ст., ДАД — $98,2 \pm 2,3$ мм рт. ст. У большинства больных имели место те или иные дополнительные ФР ССО и/или ассоциированные клинические состояния: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения I–II функционального класса, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, курение. В данной работе, в том числе было установлено, что через 6 месяцев регулярной терапии ФК А/Л произошло достоверное снижение вариабельности АД по данным СМАД, которые в дальнейшем стали ещё более выраженными.

Заслуживает особого внимания исследование X-CELLENT (The Natrilix SR Versus Candesartan and Amlodipine in the Reduction of Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients) [62], в котором в популяции из 577 пациентов изучалось влияние кандесартана, амлодипина и индапамида на снижение АД и его вариабельность в течение суток по данным СМАД. Период наблюдения составил 3 месяца. Было выявлено, что все три препарата эффективно снижали АД, однако только амлодипин и индапамид достоверно уменьшали вариабельность АД в течение суток. Существует и ряд других исследований [16–18], в которых также установлена способность антагонистов кальция достоверно снижать вариабельность АД.

Заключение

Исходя из результатов нашей работы, можно сделать вывод, что применение ФК А/Л, по сравнению с ФК Б/Г, способствует более выраженному уменьшению риска развития коронарных и цереброваскулярных событий, через механизмы снижения вариабельности АД в дневные и ночные часы.

Конфликт интересов: не заявлен.

Список литературы

1. Chazova I.E., Ratova L.G., Boitsov S.A., Nebieridze D.V. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. *Sistemnyye gipertenzii*, 2010;3:5–26. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии [Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов]. *Системные гипертензии*, 2010;3:5–26).

2. Höcht C. Blood Pressure Variability: Prognostic Value and Therapeutic Implications. ISRN Hypertension 2013; vol.2013: article ID 398485.
3. Parati G., Pomidossi G., Albini F., Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *Journal of Hypertension* 1987;5 (1): 93–98.
4. Mancia G., Parati G., Hennig M. et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Journal of Hypertension* 2001;19 (11): 1981–1989.
5. Sega R., Corrao G., Bombelli M. et al. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study. *Hypertension* 2002;39 (2): 710–714.
6. McMullan C.J., Bakris G.L., Phillips R.A., Forman J.P. Association of BP variability with mortality among African Americans with CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2013;8 (5): 731–738.
7. Kawai T., Ohishi M., Kamide K. Differences between daytime and nighttime blood pressure variability regarding systemic atherosclerotic change and renal function. *Hypertension Research* 2013;36:232–239.
8. Schillaci G., Bilo G., Pucci G. et al. Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension: findings from 2 large databases. *Hypertension* 2012;60:369–377.
9. Schutte A.E., Schutte R., Huisman H.W. et al. Blood pressure variability is significantly associated with ECG left ventricular mass in normotensive Africans: The SABPA Study. *Hypertension Research* 2011;34 (10): 1127–1134.
10. Sakakura K., Ishikawa J., Okuno M., Shimada K., Kario K. Exaggerated ambulatory blood pressure variability is associated with cognitive dysfunction in the very elderly and quality of life in the younger elderly. *American Journal of Hypertension* 2007;20 (7): 720–727.
11. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R., Wedel H., Beevers D.G., Caulfield M., Collins R., Kjeldsen S.E., Kristinsson A., McInnes G.T., Mehlsen J., Nieminen M., O'Brien E., Ostergren J.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.
12. Parati G., Ulian L., Santucci C., Ombroni S., Mancia G. Blood pressure variability, cardiovascular risk and antihypertensive treatment. *Journal of Hypertension* 1995;3:S27–S34.
13. Frattola A., Parati G., Cuspidi C., Albini F., Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993;11 (10): 1133–1137.
14. Verdecchia P., Angeli F., Gattobigio R., Rapicetta C., Reboldi G. Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension. *Am J Hypertens*. 2007;20 (2): 154–161.
15. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Bohm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D.E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S.E., Laurent S., Manolis A.J., Nilsson P.M., Ruilope L.M., Schmieder R.E., Sirnes P., Sleight P., Viigimaa M., Waeber B., Zannad F. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281–1357.
16. Mancia G., Parati G., Bilo G., Maronati A., Ombroni S., Baurecht H., Hennig M., Zanchetti A. Assessment of long-term antihypertensive treatment by clinic and ambulatory blood pressure: data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J Hypertens* 2007;25:1087–1094.
17. Ichihara A., Kaneshiro Y., Takemitsu T. et al. Effects of amlodipine and valsartan on vascular damage and ambulatory blood pressure in untreated hypertensive patients. *J. Hum. Hypertens* 2006;20 (10): 787–794.
18. Pringle E., Phillips C., Thijs L., Davidson C., Staessen J.A., de Leeuw P.W., Jaaskivi M., Nachev C., Parati G., O'Brien E.T., Tuomilehto J., Webster J., Bulpitt C.J., Fagard R.H.; Syst-Eur investigators. Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population. *J Hypertens* 2003;21 (12): 2251–2257.
19. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000;894:1–253.
20. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., Zhang Y.L., Castro A.F. 3rd, Feldman H.I., Kusek J.W., Eggers P., Van Lente F., Greene T., Coresh J.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604–612.
21. O'Brien E., Parati G., Stergiou G., Asmar R., Beilin L., Bilo G., Clement D., de la Sierra A., de Leeuw P., Dolan E., Fagard R., Graves J., Head G.A., Imai Y., Kario K., Lurbe E., Mallion J.M., Mancia G., Mengden T., Myers M., Ogedegbe G., Ohkubo T., Ombroni S., Palatini P., Redon J., Ruilope L.M., Shennan A., Staessen J.A., van Montfrans G., Verdecchia P., Waeber B., Wang J., Zanchetti A., Zhang Y.; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013;31 (9): 1731–1768.
22. Parati G., Stergiou G., O'Brien E., Asmar R., Beilin L., Bilo G., Clement D., de la Sierra A., de Leeuw P., Dolan E., Fagard R., Graves J., Head G.A., Imai Y., Kario K., Lurbe E., Mallion J.M., Mancia G., Mengden T., Myers M., Ogedegbe G., Ohkubo T.,

- Omboni S., Palatini P., Redon J., Ruilope L.M., Shennan A., Staessen J.A., van Montfrans G., Verdecchia P., Waeber B., Wang J., Zanchetti A., Zhang Y.; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014;32 (7): 1359–1366.
24. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afzalpoor A., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F.A., Foster E., Goldstein S.A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M.H., Rietzschel E.R., Rudski L., Spencer K.T., Tsang W., Voigt J.U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28 (1): 1–39.e14.
 25. Ostroumova O.D., Borisova E.V., Ostroumova T.M., Kochetkov A.I. The 24-hours blood pressure variability: prognostic value, evaluation methods and the effect of antihypertensive drugs. *Kardiologija* 2017;57 (12): 62–72. Russian [Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Остроумова Т.М., Кочетков А.И. Вариабельность артериального давления в течение суток: прогностическое значение, методы оценки и влияние антигипертензивной терапии. *Кардиология* 2017;57 (12): 62–72].
 26. Eguchi K., Hoshida S., Schwartz J.E., Shimada K., Kario K. Visit-to-visit and Ambulatory Blood Pressure Variability as Predictors of Incident Cardiovascular Events in Patients with Hypertension. *Am J Hypertens*. 2012;25 (9): 10.1038/ajh.2012.75.
 27. Stevens S.L., Wood S., Koshiaric C., Law K., Glasziou P., Stevens R.J., McManus R.J. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;354:i4098.
 28. Zhang Q.Q., Zhang X.J., Chang B.B., Qiu B.Y., Zhang Y., Li J., Zeng Z. [Blood pressure variability correlates with target-organ damage in elderly patients with hypertension]. [Article in Chinese]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2011;42 (2): 252–255.
 29. Tatasciore A., Renda G., Zimarino M., Soccio M., Bilo G., Parati G., Schillaci G., De Caterina R. Awake Systolic Blood Pressure Variability Correlates With Target-Organ Damage in Hypertensive Subjects. *Hypertension*. 2007;50:325–332.
 30. Ozawa M., Tamura K., Okano Y., Matsushita K., Ikeya Y., Masuda S., Wakui H., Dejima T., Shigenaga A., Azuma K., Ishigami T., Toya Y., Ishikawa T., Umemura S. Blood pressure variability as well as blood pressure level is important for left ventricular hypertrophy and brachial-ankle pulse wave velocity in hypertensives. *Clin Exp Hypertens*. 2009;31 (8): 669–679.
 31. Kastanayan A.A., Zheleznyak E.I., Hagush A.K., Demidova A.A., Kartashova E.A., Zhulitov A.Yu. The relationship between blood pressure variability and cardiovascular remodeling in hypertension developed in the elderly. *Atrial'naya gipertenziya* 2016;22 (4): 389–400. Russian [Кастанаян А.А., Железняк Е.И., Хагуш А.К., Демидова А.А., Карташова Е.А., Жулитов А.Ю. Взаимосвязь вариабельности артериального давления и сердечно-сосудистого ремоделирования при развитии артериальной гипертензии в пожилом возрасте. *Артериальная гипертензия*. 2016;22 (4): 389–400].
 32. Juhanoja E.P., Niiranen T.J., Johansson J.K., Puukka P.J., Jula A.M. Agreement between ambulatory, home, and office blood pressure variability. *J Hypertens* 2016;34 (1): 61–67.
 33. Madden J.M., O'Flynn A.M., Fitzgerald A.P., Kearney P.M. Correlation between short-term blood pressure variability and left-ventricular mass index: a meta-analysis. *Hypertens Res* 2016;39 (3): 171–177.
 34. Shin S.M., Shim W.J., Park S.M. Early changes of left ventricular function in young adults with never-treated hypertension and no left ventricular hypertrophy: relationships to ambulatory blood pressure monitoring. *Clin Exp Hypertens*. 2014;36 (7): 517–523.
 35. Tsai W.C., Lee W.H., Liu Y.W. Effects of blood pressure variability on layer-specific longitudinal strain in hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17 (suppl_2): ii270–ii276.
 36. Ciobanu A.O., Gherghinescu C.L., Dulgheru R., Magda S., Dragoi Galrinho R., Florescu M., Guberna S., Cinteza M., Vinereanu D. The Impact of Blood Pressure Variability on Subclinical Ventricular, Renal and Vascular Dysfunction, in Patients with Hypertension and Diabetes. *MAEDICA — a Journal of Clinical Medicine* 2013;8 (2): 129–136.
 37. Cipollini F., Arcangeli E., Seghieri G. Left atrial dimension is related to blood pressure variability in newly diagnosed untreated hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2016;39 (8): 583–587.
 38. Tadic M., Cuspidi C., Ilic I., Suzic-Lazić J., Zivanovic V., Jozika L., Celic V. The relationship between blood pressure variability, obesity and left atrial phasic function in hypertensive population. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32 (4): 603–612.
 39. Parati G., Ochoa J.E., Bilo G. Blood pressure variability, cardiovascular risk, and risk for renal disease progression. *Curr Hypertens Rep* 2012;14 (5): 421–431.
 40. Manios E., Tsagalis G., Tsivgoulis G., Barlas G., Koroboki E., Michas F. et al. Time rate of blood pressure variation is associated with impaired renal function in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2009;27 (11): 2244–2248.
 41. Chen Y., Xiong H., Wu D., Pirbhulal S., Tian X., Zhang R. et al. Relationship of short-term blood pressure variability with carotid intima-media thickness in hypertensive patients. *Biomed Eng Online* 2015;14:71.
 42. Shintani Y., Kikuya M., Hara A., Ohkubo T., Metoki H., Asayama K., Inoue R., Obara T., Aono Y., Hashimoto T., Hashimoto J., Totsune K., Hoshi H., Satoh H., Imai Y. Ambulatory blood pressure, blood pressure variability and the prevalence of carotid

- artery alteration: the Ohasama study. *J Hypertens* 2007;25 (8): 1704–1710.
43. Ichihara A., Kaneshiro Y., Takemitsu T., Sakoda M., Hayashi M. Ambulatory blood pressure variability and brachial-ankle pulse wave velocity in untreated hypertensive patients. *Journal of Human Hypertension* 2006;20:529–536.
44. Filomena J., Riba-Llena I., Vinyoles E., Tovar J.L., Mundet X., Castane X. et al. Short-term blood pressure variability relates to the presence of subclinical brain small vessel disease in primary hypertension. *Hypertension* 2015;66 (3): 634–640.
45. Yamaguchi Y., Wada M., Sato H., Nagasawa H., Koyama S., Takahashi Y., Kawanami T., Kato T. Impact of Ambulatory Blood Pressure Variability on Cerebral Small Vessel Disease Progression and Cognitive Decline in Community-Based Elderly Japanese. *American Journal of Hypertension* 2014;27 (10): 1257–1267.
46. Kanemary A., Kanemary K., Kuwajima I. The effects of Short-Term blood pressure variability and nighttime blood pressure levels on cognitive function. *Hypertens Res* 2001;24:19–24.
47. Biering-Sørensen T., Biering-Sørensen S.R., Olsen F.J., Sengeløv M., Jørgensen P.G., Mogelvang R., Shah A.M., Jensen J.S. Global Longitudinal Strain by Echocardiography Predicts Long-Term Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in a Low-Risk General Population: The Copenhagen City Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10 (3): e005521.
48. Dzyak G.V., Kolesnik T.V., Kolesnik Je.L. Dynamics of the arterial wall stiffness parameters on the background of combination antihypertensive therapy. *Ukrainskij medicinskij zhurnal. Aktual'nye voprosy klinicheskoy praktiki* 2011;5 (85) IX-X:57–59. Russian [Дзяк Г.В., Колесник Т.В., Колесник Э.Л. Динамика показателей жесткости артериальной стенки на фоне комбинированной антигипертензивной терапии. Украинский медицинский журнал. Актуальные вопросы клинической практики 2011;5 (85) IX-X:57–59].
49. Donskaja A.A., Morozov S.N., Morozova E.A. Evaluation of the impact of monotherapy with the Equator on hemodynamic parameters in persons with arterial hypertension. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008;№ 4 (4), Suppl.2:37. Russian [Донская А.А., Морозов С.Н., Морозова Е.А. Оценка влияния монотерапии Экватором на гемодинамические показатели у лиц с артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;№ 6 (4), Приложение 2:37].
50. Kakhramanova S.M., Bahshaliev A.B. Antihypertensive and cardioprotective efficacy of the Equator in patients with essential hypertension. «Russian National Congress of Cardiologists. Improving the quality and availability of cardiac care (Congress materials)». *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008;7 (6) b Suppl. 1:173. Russian [Кахраманова С.М., Бахшалиев А.Б. Антигипертензивная и кардиопротективная эффективность Экватора у больных эссенциальной гипертензией. «Российский национальный конгресс кардиологов. Повышение качества и доступности кардиологической помощи (материалы конгресса)». Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7 (6) б Приложение 1:173].
51. Morozov S.N., Donskaja A.A., Morozova E.A. The effectiveness of the equator treatment of patients with arterial hypertension (evidence from Yakutsk). *Yakutskij medicinskij zhurnal* 2008;4 (24): 9–12. Russian [Морозов С.Н., Донская А.А., Морозова Е.А. Эффективность терапии экватором больных с артериальной гипертензией (на примере г. Якутска). Якутский медицинский журнал 2008;4 (24): 9–12].
52. Ostroumova O.D., Smolarchuk E.A. Reznikova K.U. Morning Elevations of Blood Pressure: Clinical Significance, Methods of Calculation and Perspectives of Correction with Lodoz. *Lechebnoe delo* 2011;3:42–49. Russian [Остроумова О.Д., Смолячук Е.А., Резникова К.У. Утренние подъемы артериального давления: клиническое значение, методики расчета, возможности коррекции препаратом Лодоз. Лечебное дело 2011;3:42–49].
53. Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Ledyeva A.A., Tsoma A.V., Salasyuk A.S. Comparative effectiveness of fixed-dose combinations of lisinopril/amlodipine and enalapril/hydrochlorothiazide. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2013;12 (2): 25–29. Russian [Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., Цома В.В., Саласюк А.С. Сравнительная эффективность фиксированных комбинаций лизиноприла с амлодипином и эналаприла с гидрохлортиазидом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2013;12 (2): 25–29].
54. Ersh I.R. Zaicev V.I., Romanchuk E'V., Kugach V.V., Zareckij P.L., Matvejchik A.I., Myatleva I.A. Efficacy of long-term therapy with the Equator in patients with arterial hypertension in ambulatory conditions. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e* 2014;2 (8): 74–86. Russian [Ерш И.Р., Зайцев В.И., Романчук Э.В., Кугач В.В., Зарецкий П.Л., Мятлева И.А. Эффективность длительной терапии препаратом Экватор больных артериальной гипертензией в амбулаторных условиях. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье 2014;2 (8): 74–86].
55. Stokes J. 3rd, Kannel W.B., Wolf P.A., D'Agostino R.B., Cupples L.A. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham study: 30 years of follow-up. *Hypertension* 1989;13 (suppl. 1): I13–I18.
56. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wentworth D., for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors, and 12year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434–444.
57. Kannel W. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am. J. Hyper.* 2000;13 (Pt. 2): S3–S10.

58. Kannel W., Gordon T., Schwartz M. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Am. J. Cardiol.* 1971;27:335–346.
59. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: relationship between baseline risk factors and coronary heart disease and total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Prev Med* 1986;15:254–273.
60. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M., Cruickshank K., Stanton A., Collier D., Hughes A.D., Thurston H., O'Rourke M.; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113 (9): 1213–1225.
61. Domanski M.J., Davis B.R., Pfeffer M.A., Kostantini M., Mitchell G.F. Isolated systolic hypertension: prognostic information provided by pulse pressure. *Hypertension* 1999;34:375–380.
62. Benetos A., Safar M., Rudnicki A., Smulyan H., Richard J.L., Ducimetière P., Guize L. Pulse pressure. *Hypertension* 1997;30 (6): 1410–1415.
63. London G., Schmieder R., Calvo C., Asmar R. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CELLENT Study. *Am J Hypertens.* 2006;19 (1): 113–121.