

Остроумова О. Д.^{1,2}, Борисова Е. В.³, Остроумова Т. М.², Кочетков А. И.¹

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

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва

³ ГБУЗ «ГКБ им. Е. О. Мухина» Департамента здравоохранения г. Москвы

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ТЕЧЕНИЕ СУТОК: ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, МЕТОДЫ ОЦЕНКИ И ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Ключевые слова: артериальная гипертония, суточное мониторирование артериального давления, суточная вариабельность артериального давления, поражение органов-мишеней, антигипертензивная терапия, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, периндоприл, амлодипин.

Ссылка для цитирования: 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.*

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждаются вопросы прогностической значимости суточной вариабельности артериального давления (АД), ее роли в развитии и прогрессировании поражения различных органов-мишеней при артериальной гипертонии. Представлены данные литературы о влиянии разных режимов антигипертензивной терапии на суточную вариабельность АД. Рассмотрена доказательная база в отношении возможности фиксированной комбинации амлодипин + периндоприл в снижении суточной вариабельности АД.

Ostroumova O. D.^{1,2}, Borisova E. V.³, Ostroumova T. M.², Kochetkov A. I.¹

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

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

³ City Clinical Hospital named after E. O. Mukhina, Moscow, Russia

24-HOUR ARTERIAL PRESSURE VARIABILITY: PROGNOSTIC SIGNIFICANCE, METHODS OF EVALUATION, EFFECT OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

Keywords: arterial hypertension; ambulatory blood pressure monitoring; ambulatory blood pressure variability; target-organ damage; antihypertensive treatment; perindopril/amlodipine fixed-dose combination.

For citation: Ostroumova O. D., Borisova E. V., Ostroumova T. M., Kochetkov A. I. *24-Hour Arterial Pressure Variability: Prognostic Significance, Methods of Evaluation, Effect of Antihypertensive Therapy. Kardiologia. 2017;57(12):62–72.*

SUMMARY

We discuss in this article problems of prognostic significance of 24-hour arterial pressure variability (24hAPV), as well as the role of 24hAPV in development and progression of various target organs damage by arterial hypertension. We also present literature data on impact of various regimens of antihypertensive therapy on 24hAPV, and on ability of fixed-dose perindopril / amlodipine to lower 24-hAPV.

Вариабельность артериального давления (АД) в течение 24 ч – один из видов краткосрочной вариабельности АД [1, 2]. Для ее оценки применяют метод суточного мониторирования АД (СМАД) [1–5], который позволяет рассчитывать суточную вариабельность АД, а также вариабельность АД отдельно в дневные и ночные часы. Согласно традиционному определению, под суточной вариабельностью АД понимают «отклонения от кривой суточного ритма» [1, 5]. Для правильной интерпретации результатов

СМАД в отношении вариабельности АД необходимо помнить о некоторых принципах его выполнения [4]:

- как минимум 70% успешных измерений АД за 24 ч;
- измерение АД должно проводиться с интервалами 15–30 мин;
- как минимум 2 валидных измерения в час в период бодрствования, и одно – в период сна.

Наиболее часто для оценки вариабельности АД за сутки, в дневные и ночные часы используют стандартное

отклонение (SD). Оценка 24-часовой вариабельности АД как SD связана с существенными ограничениями [1]:

- во-первых, на данный показатель влияют суточные колебания АД;
- во-вторых, не учитывается последовательность, в которой выполнялись измерения.

Есть мнение [1], что более актуальны другие два показателя суточной вариабельности АД: показатель, рассчитанный с поправкой на фактическую продолжительность дневного и ночного периодов (SDdn), и средняя реальная вариабельность АД (average real variability – ARV24). SDdn рассчитывают по формуле:

$$SD_{\text{день}} \times \text{продолжительность «дня»} + SD_{\text{ночь}} \times \text{продолжительность «ночи»} / \text{суммарная продолжительность «дня» и «ночи»} [6].$$

Этот метод устраняет влияние перепада «день–ночь» на вариабельность АД [1]. ARV24 усредняет абсолютную разность уровней АД между последовательными измерениями, и в отличие от SD и SDdn, учитывает последовательность, в которой выполнялись измерения [1, 7].

Самый сложный вопрос как с научной, так и с практической точки зрения, – это нормы вариабельности АД по СМАД. К сожалению, общепринятые нормы этих показателей отсутствуют [4]. Поэтому представляют особый интерес нормы вариабельности АД, разработанные в Российском кардиологическом научно-производственном комплексе (РКНПК) [5, 10]. В качестве временных нормативов вариабельности (SD) для пациентов с мягкой и умеренной формами артериальной гипертензии (АГ) в РКНПК сформированы (на основе оценки верхних пределов для лиц с нормальным АД) следующие критические значения [5, 10]: для систолического АД (САД) – <15/15 мм рт. ст. (день/ночь); для диастолического АД (ДАД) – <14/12 мм рт. ст. (день/ночь).

Пациенты относятся к группе повышенной вариабельности при превышении хотя бы одного из четырех критических значений [10]. Однако вопрос о предельных допустимых значениях для заключений о повышенной вариабельности АД в течение суток нуждается в дальнейшей разработке.

Влияние суточной вариабельности САД и ДАД на риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) широко изучалось в 1990–2000-е гг., когда в ряде работ была выявлена роль повышенной вариабельности АД как в дневные, так и в ночные часы для риска развития осложнений АГ [8, 9]. Так, в крупном исследовании PAMELA [9] было подтверждено независимое от среднего уровня АД прогностическое значение этого показателя в отношении риска смерти от сердечно-сосудистого заболевания. Однако до сих пор отсутствует однозначное мнение о прогностической значимости суточной вариабельности АД. Некоторые исследова-

тели считают, что оно ограничено [11], высказывались определенные сомнения и по поводу информативности 24-часовой вариабельности АД в оценке эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) [12, 13]. В действующих рекомендациях Европейского общества по диагностике и лечению АГ (2013) [12] и суточному мониторингованию АД (2014) [4] отсутствуют данные о необходимости оценки суточной вариабельности АД для оценки риска развития ССО и подбора АГТ. Это обусловлено тем, что многие исследования имели значительные ограничения: недостаточная статистическая мощность, селективность групп пациентов, использование произвольных нормативов вариабельности АД, учет только фатальных конечных точек, а также то, что исследовали чаще всего показатель SD. В этом плане достаточно показательны результаты анализа базы данных IDACO [11]: без поправки на уровень средне-суточного САД вариабельность САД была достоверным предиктором смерти от всех причин и ССО, но с поправкой 24-часовая SD и SDdn потеряли прогностическую значимость. Однако показатели вариабельности ДАД сохранили информативность и после поправки на усредненный уровень АД. Авторы считают, что это обусловлено трудностями учета влияния АГТ на вариабельность АД и ограниченную воспроизводимость анализируемых показателей. Таким образом, прогностическая значимость краткосрочной вариабельности АД нуждалась в дальнейшем изучении.

В 2010 г. появились результаты исследования ASCOT-BPLA, посвященные вариабельности АД [14, 15]. В нем у больных АГ проанализировано влияние на риск развития инсульта и инфаркта миокарда (ИМ) трех видов вариабельности АД – в рамках визита, суточная и между визитами [14]. Результаты свидетельствуют о роли вариабельности САД по СМАД как предиктора инсульта и ИМ, хотя вариабельность САД в течение суток оказалась менее значимой в прогностическом плане, чем вариабельность САД между визитами [14].

В 2012 г. К. Eguchi и соавт. [16] представили результаты наблюдения 457 больных АГ (172 мужчины, средняя длительность заболевания 6,2±7,4 года) в возрасте от 33 до 88 лет (средний возраст 67,0±9,2 года). До включения в исследование 56% больных получали медикаментозную АГТ, но минимум за 7 дней до проведения СМАД пациенты не принимали антигипертензивных препаратов (АГП), при этом 95% обследованных не принимали препараты в течение 14 дней до СМАД. Исходно уровень офисного АД составил 154±20/84±12 мм рт. ст. Первое обследование проводилось в период с 1996 по 2002 г., повторное – в 2004–2007 гг., период наблюдения составил в среднем 66±27 мес. Авторы анализировали вариабельность АД по СМАД в периоды бодрствования и сна,

а также вариабельность АД между визитами, для чего использовали показатель SD. Средняя вариабельность АД при исходном визите составила $17,7 \pm 5,27$ мм рт. ст. для САД в период бодрствования, $10,5 \pm 2,55$ мм рт. ст. для ДАД в период бодрствования, $12,9 \pm 4,54$ мм рт. ст. для САД в период сна, $8,6 \pm 2,60$ мм рт. ст. для ДАД в период сна. Авторы выявили, что вариабельность САД в период сна была независимым достоверным предиктором риска развития тяжелых ССО (инсульт/фатальный и нефатальный ИМ/внезапная смерть) (относительный риск – ОР 2,21 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,08 до 4,53; $p=0,03$), причем независимым от вариабельности САД между визитами и среднего уровня САД в период сна. Аналогичные закономерности выявлены и для вариабельности ДАД в период сна. В то же время вариабельность САД и ДАД в период бодрствования не коррелировала с риском развития ССО. Далее исследователи разделили обследованных пациентов на 2 группы в зависимости от вариабельности САД в период сна – менее $12,2$ мм рт. ст. и $>12,2$ мм рт. ст. и обнаружили, что в группе больных с повышенной вариабельностью САД в период сна тяжелых ССО за период наблюдения было достоверно ($p=0,01$) больше. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод, что вариабельность АД по СМАД, как и вариабельность АД между визитами, являются важными клиническими предикторами осложнений АГ.

Ранее E. Pringle и соавт. [17] также обнаружили, что повышенная вариабельность САД в ночное время является независимым предиктором развития инсульта у пожилых больных с изолированной систолической АГ, а P. Verdecchia и соавт. [18] выявили аналогичную закономерность у ранее не леченных пациентов с АГ.

L.J. Mena и соавт. [19] выбрали данные 5353 пациентов, входящих в международную базу данных IDACO, которые отвечали 2 условиям:

- возраст не моложе 18 лет;
- за время СМАД было минимум 10 успешных измерений в дневные часы, 5 – в ночные и 48 – за 24 ч.

Оценивали среднюю реальную вариабельность АД (ARV24). Средний период наблюдения составил около 10 лет. Было установлено, что средняя реальная вариабельность ДАД являлась достоверным ($p<0,01$) предиктором смерти от всех причин (ОР 1,12), смерти от ССО (ОР 1,19), смерти от ишемической болезни сердца – ИБС (ОР 1,19), а также церебральных осложнений (ОР 1,16). Средняя реальная вариабельность САД была достоверным ($p<0,01$) предиктором смерти от всех причин (ОР 1,12), смерти от ССО (ОР 1,17), смерти от ИБС (ОР 1,24).

Однако наибольший интерес представляет систематический обзор и мета-анализ [20]. Авторы в базах данных Medline, Embase, Cinahl, Web of Science обнаружили

15 публикаций, посвященных прогностической значимости вариабельности САД по данным СМАД, которые и вошли в мета-анализ. Общее число участников в этих исследованиях составляло от 457 до 8939, а средний период наблюдения – от 4,4 до 10,2 года. Установлено, что повышенная вариабельность САД в период бодрствования ассоциирована с риском смерти от всех причин (ОР 1,10 при 95% ДИ от 1,04 до 1,16), смерти от ССО (ОР 1,12 при 95% ДИ от 1,03 до 1,21) и инсульта (ОР 1,11 при 95% ДИ от 1,01 до 1,21) [20]. Повышенная вариабельность САД в период сна была ассоциирована только с риском развития ССО (ОР 1,10 при 95% ДИ от 1,01 до 1,20), а повышенная вариабельность САД за 24 ч – с риском смерти от всех причин (ОР 1,10 при 95% ДИ от 1,01 до 1,20) и смерти от ССО (ОР 1,12 при 95% ДИ от 1,01 до 1,25) [20].

Таким образом, результаты ряда исследований и мета-анализа свидетельствуют в пользу прогностической значимости суточной вариабельности АД, хотя ряд методологических аспектов ее определения нуждаются в дальнейшей разработке.

Суточная вариабельность АД и поражение органов-мишеней при АГ

Накоплено много доказательств важной роли бессимптомного поражения органов-мишеней в определении риска развития ССО у больных АГ [12]. Любой из четырех маркеров поражения органов (микроальбуминурия, повышение скорости пульсовой волны – СПВ, гипертрофия левого желудочка – ГЛЖ и атеросклеротические бляшки в сонных артериях) является независимым от стратификации по SCORE предиктором смерти от ССЗ [21–23]. Известно, что риск возрастает с увеличением числа пораженных органов-мишеней [21]. Поэтому очень важно, что вариабельность АД в течение суток ассоциирована с поражением сердца, почек, сосудов, головного мозга [24–29, 34–36, 39, 40, 42, 43, 45–50, 60–63].

Суточная вариабельность АД и сердце

Имеются данные ряда исследований, что повышенная вариабельность АД в течение 24 ч, в период бодрствования и сна ассоциирована с ГЛЖ [24–29]. Так, Q. Zhang и соавт. [24] обследовали 146 пожилых больных АГ и с помощью многофакторного регрессионного анализа установили, что вариабельность САД за 24 ч независимо от других факторов коррелировала с индексом массы миокарда левого желудочка (иММЛЖ). В исследовании A. Tatasciore и соавт. [25] приняли участие 180 нелеченных пациентов с АГ (60% мужчин, средний возраст 53 ± 8 лет). Вариабельность САД в период бодрствования достоверно коррелировала с иММЛЖ, тогда как для вариабельности САД в период сна и для вариабельности ДАД подоб-

ной закономерности не обнаружено. М. Ozawa и соавт. [26] установили достоверную взаимосвязь ГЛЖ не только с уровнем АД, но и с вариабельностью ДАД в ночные часы. А.А. Кастанаян и соавт. [27] также сообщают о связи вариабельности АД по данным СМАД с ремоделированием левого желудочка (ЛЖ). Недавно опубликованы данные мета-анализов [28, 29], которые свидетельствуют о наличии положительной корреляционной связи между суточной вариабельностью АД и иММЛЖ.

У пациентов с АГ выявлены новые факторы риска, такие как изменение упруго-эластических свойств миокарда левого предсердия и ЛЖ [30, 31]. Установлено, что снижение деформационных показателей ЛЖ (в частности, продольного 2D-стрейна ЛЖ) на фоне его ремоделирования и гипертрофии при «гипертоническом сердце» ассоциируется с повышением риска развития ССО – внезапной смерти, инсульта, впервые возникшей стенокардии и хронической сердечной недостаточности [32, 33]. В нескольких недавно проведенных исследованиях изучалась связь суточной вариабельности АД с продольным 2D-стрейном ЛЖ [34–36]. S.M. Shin и соавт. [34] обнаружили достоверные корреляции между глобальным продольным стрейном ЛЖ и вариабельностью ДАД в период бодрствования у молодых (средний возраст $29,5 \pm 5,9$ года) нелеченных больных с АГ без ГЛЖ, а W.C. Tsai и соавт. [35] – с вариабельностью САД и ДАД в период сна у больных с неосложненной АГ (95 больных, 57 мужчин, средний возраст 65 ± 12 лет). Согласно результатам А.О. Сиобани и соавт. [36], у больных с сочетанием АГ 1–2-й степени и сахарного диабета (СД) глобальный продольный стрейн коррелировал с повышенной вариабельностью САД и ДАД в период бодрствования. Имеются данные о корреляции повышенной вариабельности ДАД в периоды бодрствования и сна с субэпикардальным продольным стрейном ЛЖ [35].

Известно, что даже при умеренном повышении АД увеличивается объем левого предсердия [37]. Дилатация левого предсердия ассоциируется с риском развития фибрилляции предсердий и тромбоэмболических осложнений, в частности инсульта [38]. У пациентов с АГ, в том числе с впервые выявленной, повышенная вариабельность САД и ДАД по данным СМАД достоверно и независимо от уровня АД ассоциирована с увеличением размера левого предсердия [39] и значениями параметров, характеризующих процессы его ремоделирования [40].

Суточная вариабельность АД и почки

Хотя прогностическая роль краткосрочной вариабельности АД в прогрессировании хронической болезни почек не выявлена в соответствующих исследованиях [41], в ряде работ установлена взаимосвязь повышенной суточной вариабельности АД с маркерами поражения

почек [24, 25, 42, 43]. В частности, в работе Q. Zhang и соавт. [24] вариабельность САД в период бодрствования достоверно коррелировала с выраженностью микроальбуминурии, а A. Tatasciore и соавт. [25] установили подобную закономерность в отношении вариабельности САД в период бодрствования.

Суточная вариабельность АД и сосуды

Взаимосвязь суточной вариабельности АД с атеросклеротическим процессом в сонных артериях широко изучалась в начале 2000-х годов [44, 45]. Центральным исследованием в те годы, безусловно, является European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) [45], в котором принимали участие 1663 больных АГ (средний возраст $56,2 \pm 7,7$ года). Было установлено, что вариабельность САД и пульсового АД (определяли показатель SD) за 24 ч высоко достоверно ($p < 0,001$) коррелировала с количеством атеросклеротических бляшек в сонных артериях и с толщиной интимы–медии сонных артерий.

Однако интерес к этой теме не ослабевает до настоящего времени [47–50]. В исследование Ohasama [47] были включены 775 участников (средний возраст 66 лет, 68,8% женщины), обнаружена достоверная ($p = 0,01$) взаимосвязь вариабельности САД в период сна с атеросклеротическим поражением сонных артерий, не зависящая от уровня среднего ночного САД. Подобную закономерность – взаимосвязь SD САД в период сна с количеством атеросклеротических бляшек в сонных артериях – выявили и T. Kawai и соавт. [48]. В ряде исследований установлена достоверная прямая корреляция между толщиной интимы–медии и вариабельностью САД в периоды бодрствования [25, 49, 50], сна [48, 50], в целом за 24 ч [24, 25, 49, 50].

«Золотой стандарт» измерения аортальной жесткости – это скорость пульсовой волны (СПВ) на каротидно-фemorальном участке сосудистого русла [51]. У больных АГ жесткость аортальной стенки обладает независимой прогностической значимостью в отношении ССО [12, 52, 53]. Корреляции СПВ с вариабельностью САД в периоды бодрствования и сна, за 24 ч (SD), SDdn САД, ARV САД изучали G. Schillaci и соавт. [54]: с этой целью исследователи проанализировали 2 базы данных больных АГ. Первая база данных включала 911 нелеченных пациентов с неосложненной АГ без СД. В этой субпопуляции больных все анализируемые показатели вариабельности САД достоверно ($p < 0,001$) коррелировали со СПВ. Вторая база данных содержала результаты обследования 2089 больных АГ (83% из них получали АГТ, у 25% был сопутствующий СД). В этой субпопуляции авторы выявили более сильные корреляции СПВ с SDdn и ARV САД по сравнению с SD САД за 24 ч в периоды бодрствования и сна. A. Ichihara и соавт. [50] у нелеченных пациен-

тов с впервые выявленной АГ определили достоверные корреляции СПВ с вариабельностью (SD) САД и ДАД в периоды бодрствования и сна, а также за 24 ч. Однако при многофакторном анализе достоверные взаимосвязи со СПВ были обнаружены лишь для SD САД за сутки. О взаимосвязи СПВ с вариабельностью САД в период сна, независимой от уровня АД, сообщали М. Ozawa и соавт. [26]. А.А. Кастанаян и соавт. [27] обнаружили связь вариабельности АД по данным СМАД с жесткостью артериальных сосудов (СПВ, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, лодыжечно-плечевой индекс и биологический возраст артерий).

Суточная вариабельность АД и головной мозг

АГ сопровождается риском бессимптомного поражения головного мозга, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, которое выявляется только при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга [12, 55, 56]. Наиболее типичными проявлениями поражения мозга служат очаги повышенной интенсивности в белом веществе, которые обнаруживаются почти у всех пожилых больных АГ [12, 55], хотя в разной степени, а также скрытые инфаркты, большинство из которых имеют небольшие размеры и располагаются в глубоких отделах мозга (лакунарные инфаркты). Частота таких инфарктов варьирует от 10 до 30% [57]. Наличие гиперинтенсивных очагов в белом веществе и скрытых мозговых инфарктов сопровождается повышением риска развития инсульта, когнитивных нарушений и деменции [12, 55–59]. Недавно выявлено, что суточная вариабельность АД, независимо от уровня АД и различных клинических факторов риска, взаимосвязана с наличием у больных с АГ так называемой болезни мелких сосудов головного мозга [60, 61]. Так, J. Filomena и соавт. [60] проанализировали данные 487 больных с АГ (средняя длительность заболевания 8,6 года, 95% получали АГТ) в возрасте 59–67 лет (46,8% женщин) без деменции и инсульта в анамнезе, которые наблюдались в когортном исследовании ISSYS. Всем пациентам были выполнены МРТ головного мозга и СМАД, при котором оценивали в том числе различные параметры, характеризующие вариабельность САД и ДАД (SD, SDdn, CV, ARV). Согласно результатам МРТ головного мозга, у 92 (18,9%) больных констатировано наличие болезни мелких сосудов головного мозга. Авторы выявили, что в этой подгруппе пациентов по сравнению с больными без болезни мелких сосудов головного мозга, по данным МРТ, достоверно больше показатель ARV САД за 24 ч ($p < 0,001$), в периоды бодрствования ($p = 0,005$) и сна ($p = 0,001$). Другие параметры, характеризующие вариабельность САД, а также все параметры, характеризующие вариабельность ДАД,

за все временные отрезки достоверно не различались между подгруппами. Выявлено также, что повышенная ARV САД за 24 ч и в период сна является достоверным предиктором болезни мелких сосудов головного мозга даже после поправки на пол, возраст, окружность талии, наличие СД, уровень офисного ДАД, среднее суточное САД, прием АГТ.

Y. Yamaguchi и соавт. [61] обследовали 210 пожилых японцев (94 мужчины) в возрасте 70–72 лет, 71,9% из них имели АГ. АГТ получали 41,4% пациентов, чаще всего – антагонисты кальция (АК) или блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Исходный уровень офисного АД в целом по группе составил $143 \pm 17 / 81 \pm 11$ мм рт. ст. На 1-м визите и через 4 года всем пациентам выполнили МРТ головного мозга, вариабельность АД (SD, SDdn, CV, ARV) оценивали по СМАД. Авторы обнаружили, что более высокие значения CV САД, CV ДАД и SDdn ДАД являются достоверными предикторами прогрессирования болезни мелких сосудов головного мозга ($p = 0,02$, $0,02$ и $0,03$ соответственно). Кроме того, выявлено, что у больных, имеющих болезнь мелких сосудов головного мозга ($n = 174$), предиктором ее прогрессирования являлась более высокая ARV САД и ДАД ($p = 0,04$ и $0,03$ соответственно).

Еще одним проявлением поражения головного мозга при АГ служат когнитивные нарушения [12]. Взаимосвязь параметров суточной вариабельности АД с когнитивными функциями изучалась у больных АГ пожилого и старческого возраста [61–63]. Так, A. Kanemary и соавт. [62] обследовали 88 больных с АГ (средний возраст 71 ± 9 лет, 35 мужчин, образование $10,0 \pm 2,9$ года, среднее офисное АД $161 \pm 23 / 85 \pm 13$ мм рт. ст.), без СД, деменции и цереброваскулярных осложнений в анамнезе, 28 из них принимали различные АГП. Авторы обнаружили, что повышенная вариабельность (SD) САД в период бодрствования достоверно ($p < 0,05$) коррелирует с более низкими оценками по шкале Рейвена. K. Sakakura и соавт. [63] обследовали 101 больного с АГ в возрасте 61–79 лет и столько же пациентов в возрасте 80 лет и старше, более 70% из них получали разные схемы АГТ, у пациентов было большое количество сопутствующих заболеваний (СД, ИБС, инсульт в анамнезе и т. д.). Авторы отметили достоверно более низкую оценку по шкале MMSE в группах больных пожилого и старческого возрастов с наибольшими SD САД в период бодрствования ($p = 0,03$ и $0,004$ соответственно). Подобной закономерности в отношении SD САД в период сна не обнаружено. Кроме того, у больных пожилого возраста выявлены достоверные корреляции SD САД в период бодрствования с 2 шкалами опросника качества жизни SF-36

(«Жизнеспособность» и «Эмоциональное функционирование»). Y. Yamaguchi и соавт. [61]. констатировали, что повышенная вариабельность САД в период бодрствования (показатель ARV) является достоверным ($p < 0,01$) независимым предиктором когнитивного снижения у пожилых больных АГ, даже после поправки на возраст, пол, другие факторы риска, среднее АД по СМАД, наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях и АГТ. Остальные показатели, характеризующие вариабельность САД в период бодрствования, а также все 4 анализируемых показателя, характеризующих вариабельность ДАД, достоверных корреляций не продемонстрировали.

Имеются данные о том, что вариабельность САД коррелирует и с количеством пораженных органов-мишеней. Так, G. Leocini и соавт. [64] выявили, что вариабельность САД в период бодрствования и за 24 ч (показатели SD и ARV) достоверно больше у нелеченных больных АГ, имеющих поражение 2 органов-мишеней и более (сердце/сосуды/почки), по сравнению с пациентами с поражением лишь одного органа-мишени [64].

Механизмы повышения вариабельности АД многообразны и окончательно не изучены. Определенное значение придается как внешним (психоэмоциональным и физическим нагрузкам), так и внутренним (активация симпатико-адреналовой системы, нарушения барорефлекторного контроля АД и эндотелийзависимой вазодилатации в ответ на различные прессорные стимулы, повышение ригидности артерий) факторам [65, 66].

Таким образом, повышенная вариабельность АД, определяемая при СМАД, особенно САД в период бодрствования, взаимосвязана с наличием и прогрессированием поражения разных органов-мишеней АГ – сердца, головного мозга, почек и сосудов.

Влияние АГТ на вариабельность АД в течение суток

Учитывая прогностическую значимость вариабельности АД в течение суток, ее взаимосвязь с поражением органов-мишеней при АГ, крайне важным и актуальным представляется оценка влияния на нее разных АГП и их комбинаций. Особого внимания в этой связи заслуживают результаты исследования X-CELLENT [67, 68], в котором наглядно продемонстрировано, что разные АГП неодинаково влияют на вариабельность АД в течение суток даже при сходном действии на уровень АД. В этом исследовании на популяции из 577 пациентов с АГ изучали влияние кандесартана, амлодипина и индапамида на уровень АД и его вариабельность в течение суток по данным СМАД. Период наблюдения составил 3 мес. Было выявлено, что все 3 препарата эффективно и в равной степени снижали средний уро-

вень АД за 24 ч, однако только 2 из них – амлодипин и индапамид достоверно уменьшали вариабельность АД в течение суток. После поправки на снижение уровня АД только амлодипин достоверно улучшал показатели, характеризующие вариабельность САД – SD САД за день, ночь, 24 ч и ARV [68]. A. Ichihara и соавт. [69] в течение года наблюдали 100 ранее не леченных больных среднего возраста с АГ, которым были назначены либо амлодипин, либо валсартан. В конце периода наблюдения при проведении повторного СМАД обнаружено, что оба препарата дают сходный антигипертензивный эффект, однако только в группе амлодипина отмечено достоверное снижение вариабельности САД в дневное время и за 24 ч. Валсартан не влиял на суточную вариабельность АД.

Однако все приоритеты в отношении лечения АГ отданы комбинированной АГТ [12], поэтому гораздо больший интерес представляет оценка влияния различных комбинаций АГП на вариабельность АД в течение суток. В связи с этим особый интерес представляют результаты крупного когортного исследования (2 780 пациентов с АГ), в котором анализировались данные о влиянии терапии диуретиками, АК, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторами рецепторов к ангиотензину II (БРА) и β -адреноблокаторами на вариабельность АД по данным СМАД (SD САД и ДАД за день, за ночь, в целом за 24 ч) [70]. Сравнение производили между пациентами, получавшими один из АГП этих классов (в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии), и больными, которые не принимали АГП данного класса, после поправки на средний уровень АД по данным СМАД, частоту сердечных сокращений, возраст, пол и СПВ. Среди включенных больных 709 (26%) получали антигипертензивную монотерапию, а 951 (34%), 676 (24%) и 444 (16%) – комбинированную АГТ, соответственно, двумя, тремя и ≥ 4 АГП. Было обнаружено, что пациенты, получавшие АК ($n=1247$) или диуретики ($n=1486$) в виде монотерапии или в добавление к другим препаратам, имели достоверно более низкую SD САД в течение 24 ч по сравнению с больными, не получавшими АК или диуретики (средние различия в SD $-0,50 \pm 0,50$ мм рт. ст., $p=0,001$ и $-0,17 \pm 0,15$ мм рт. ст., $p=0,05$ соответственно).

После этого исследователи сравнили данные больных, которые получали те или иные двухкомпонентные комбинации АГП, в качестве группы сравнения также учитывали пациентов, которые получали любые другие схемы АГТ. На фоне комбинации АК с диуретиком отмечена достоверно более низкая вариабельность (SD) САД и ДАД за 24 ч, ДАД в ночные часы, на фоне лечения комбинацией АК с БРА – достоверно ниже были

SD САД и ДАД за 24 ч, АК с β -адреноблокатором – SD САД за сутки, в то время как на фоне лечения комбинацией АК с ингибитором АПФ достоверных отличий от группы сравнения не выявлено. На фоне применения комбинации диуретика с β -адреноблокатором выявлены более низкие значения SD ДАД ночью. Однако следует учитывать, что препараты внутри каждой группы АГП различаются, и в настоящее время нельзя говорить о наличии класс-эффекта по влиянию на суточную вариабельность АД.

Самый большой интерес и самое большое значение с позиций доказательной медицины имеет прямое сравнение влияния двух различных комбинаций АГП между собой. В исследовании ASCOT, дизайн которого описан выше, сравнивали влияние комбинации АК амлодипина с ингибитором АПФ периндоприлом и комбинации β -адреноблокатора атенолола с тиазидным диуретиком на вариабельность АД в течение суток при помощи СМАД [14,15]. Анализ данных АВРМ-substudy показывает, что вариабельность (SD, CV) САД и ДАД в дневные часы была достоверно меньше в группе амлодипин + периндоприл по сравнению с группой атенолол + тиазидный диуретик. Сходные тенденции выявлены и в отношении вариабельности САД и ДАД в ночные часы (см. таблицу 1) [15]. Стандартное отклонение (SD) и коэффициент вариации (CV) дневного САД были ниже в группе амлодипин + периндоприл, чем в группе атенолол + тиазидный диуретик на протяжении всего периода наблюдения.

Поправка на вариабельность АД (в том числе на суточную) объясняет выявленные в исследовании ASCOT значительные достоверные различия по частоте развития инсультов и ИМ между группами в пользу комбинации амлодипин + периндоприл, которые не могли быть объяснены только различным влиянием двух комбинаций на уровень АД [15]. Здесь следует вспомнить результаты крупного когортного исследования [70], результаты которого подробно представлены выше, в котором комбинации АК с ингибитором АПФ не показали достоверного влияния на суточную

вариабельность АД. Следовательно, эффект комбинации амлодипина с периндоприлом, выявленный в исследовании ASCOT, является уникальным, и мы не можем говорить о наличии класс-эффекта по влиянию на вариабельность не только разных АГП, но и разных комбинаций АГП.

Очевидный успех комбинации амлодипина с периндоприлом в исследовании ASCOT привел к созданию фиксированной комбинации этих препаратов. В России она называется престанс и используется с октября 2010 г. Престанс имеет 2 показания – АГ и ИБС. Он выпускается в 4 вариантах соотношения доз, что очень удобно в клинической практике: амлодипин 5 мг + периндоприл 5 мг, амлодипин 5 мг + периндоприл 10 мг, амлодипин 10 мг + периндоприл 5 мг, амлодипин 10 мг + периндоприл 10 мг. В настоящее время имеются результаты 2 крупных российских исследований, свидетельствующих о высокой эффективности престанса в снижении вариабельности АД в течение суток.

С. В. Недогода и соавт. [71] представили результаты открытого многоцентрового неконтролируемого наблюдательного исследования ТАНГО, в котором приняли участие 80 пациентов (46 мужчин, средний возраст $50,2 \pm 9,7$ года, индекс массы тела $29,9 \pm 4,0$ кг/м²), разделенных на следующие 4 группы (по 20 человек в каждой) в зависимости от предшествующей комбинированной АГТ: 1-я – ингибитор АПФ и диуретики; 2-я – ингибитор АПФ и АК, 3-я – БРА и диуретики, 4-я – БРА и АК. В исследование включали пациентов, удовлетворяющих всем следующим критериям: возраст от 18 до 60 лет, предшествующая комбинированная АГТ продолжительностью не менее 3 мес, СПВ выше нормы, стандартизированной по возрасту; подписание информированного согласия пациента на участие в исследовании. В исследование не включали пациентов, удовлетворяющих хотя бы одному из следующих критериев: повышенная чувствительность к ингибиторам АПФ, БРА, АК и гидрохлоротиазиду; нестабильная стенокардия, перенесенный ИМ давностью менее 1 мес, кардиогенный шок, клинически значимый аортальный стеноз;

Таблица 1. Влияние комбинаций атенолол + тиазидный диуретик и амлодипин + периндоприл на вариабельность АД в течение суток по данным исследования ASCOT [15]

Показатель СМАД	САД			ДАД		
	атенолол + диуретик (n=947)	амлодипин + периндоприл (n=918)	P	атенолол + диуретик (n=947)	амлодипин + периндоприл (n=918)	P
SD день	11,74±3,80	11,02±3,43	<0,0001	8,00±2,52	7,71±2,48	0,008
CV день	8,76±2,22	8,28±1,97	<0,0001	10,37±2,61	9,90±2,45	<0,0001
SD ночь	9,32±2,76	9,02±2,70	0,016	7,34±2,13	7,28±2,01	0,51
CV ночь	7,51±2,22	7,37±2,16	0,18	10,87±3,35	10,62±3,09	0,096

Средние значения всех СМАД, выполненных после 6 мес наблюдения. АД – артериальное давление; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; СМАД – суточное мониторирование АД; SD – стандартное отклонение; CV – коэффициент вариации.

сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; АГ тяжелой степени (АД выше 170/100 мм рт. ст.), при которой требуется трехкомпонентная комбинированная АГТ, тяжелые сопутствующие заболевания; злоупотребление алкоголем, выраженные нарушения функции почек (уровень креатинина в крови в 2 раза выше верхней границы нормы), печени (активность аланин- и аспаратаминотрансфераз в крови в 2 раза выше верхней границы нормы); злокачественные новообразования; беременность или лактация; неспособность понять суть программы и дать обоснованное согласие на участие в ней. В ходе исследования было предусмотрено 5 визитов пациента к врачу: В1 – визит включения, В2, В3, В4, В5 – контрольные визиты через 2, 4, 12 и 24 нед после визита включения. На первом визите вся предшествующая АГТ отменялась и пациенту назначали фиксированную комбинацию периндоприл 10 мг + амлодипин 5 мг. В ходе исследования врач имел возможность усилить АГТ, назначив фиксированную комбинацию периндоприл 10 мг + амлодипин 10 мг. Продолжительность лечения с применением фиксированной комбинации периндоприл + амлодипин для каждого пациента составляла 24 нед [71]. По данным СМАД, после перевода пациентов с двухкомпонентной терапии на фиксированную комбинацию периндоприл + амлодипин наблюдалось достоверное снижение САД и ДАД, при этом во всех группах перевод на престанс привел к достоверному уменьшению вариабельности САД и ДАД как в период бодрствования, так и в период сна [71].

В. М. Горбунов и соавт. [72] представили результаты фрагмента открытого несравнительного исследования ПРОРЫВ-2, целью которого являлось изучение влияния фиксированной комбинации периндоприла аргинина + амлодипина на различные показатели вариабельности АД, в том числе суточной, у больных с исходно неконтролируемой на фоне терапии АГ. Индексы вариабельности АД оценивали как SD с помощью процедуры дисперсионного анализа с учетом влияния усредненных уровней АД. Основными критериями включения больных были:

1. Возраст 19–75 лет;
2. Неэффективность предшествовавшей АГТ (клиническое АД >140/90 мм рт. ст. на визите отбора, усредненное дневное АД по данным СМАД >135/85 мм рт. ст. на визите включения);
3. Наличие информированного согласия.

Основные критерии исключения:

1. Клиническое АД на визите отбора $\geq 180/110$ мм рт. ст.;
2. Выраженный эффект «белого халата» – среднедневное АД на визите включения <135/85 мм рт. ст.;
3. Прием 3 АГП и более;

4. Любые клинически значимые сопутствующие заболевания, затрудняющие выполнение протокола исследования или требующие регулярного приема АГП.

В программу включали пациентов, которым врач в клинической практике решил отменить предшествовавшую неэффективную АГТ и назначить фиксированную комбинацию периндоприла аргинин + амлодипин в дозе, необходимой больному в зависимости от уровня АД и количества принимавшихся препаратов. Продолжительность программы составила 3 мес. Всего в исследование в 50 городах РФ были включены 90 больных АГ (средний возраст $52,7 \pm 12,2$ года, средняя продолжительность заболевания $8,5 \pm 2,0$ года; 53 мужчины). АГП до включения в исследование принимали все больные: ингибиторы АПФ – 70% пациентов, β -адреноблокаторы – 29%, АК – 17%, БРА – 12%, диуретики – 12%. Различные фиксированные комбинации принимали 10 больных. Фиксированная комбинация периндоприла аргинин/амлодипин (престанс) в дозе 5/5 мг была назначена 49% больных, в дозе 10/5 мг – 33%, в дозе 10/10 мг – 18%. По данным СМАД, фиксированная комбинация аргинин + амлодипин вызывала равномерный 24-часовой антигипертензивный эффект, снижение краткосрочной вариабельности САД и выраженное снижение максимальных уровней АД. Так, вариабельность САД днем снизилась с $9,3 \pm 0,3$ до $8,1 \pm 0,4$ мм рт. ст., ночью – с $8,9 \pm 0,6$ до $7,0 \pm 0,8$ мм рт. ст., за 24 ч – с $9,3 \pm 0,3$ до $7,7 \pm 0,4$ мм рт. ст. (все различия достоверны по сравнению с исходными значениями, $p < 0,05$, $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно) [72].

Таким образом, повышенную суточную вариабельность АД, особенно САД, можно рассматривать как прогностически неблагоприятный фактор риска развития ССО, цереброваскулярных осложнений и смерти. Доказана ее роль в развитии поражения органов-мишеней (сердца, головного мозга, сосудов, почек) и его прогрессировании. АГТ способна снижать суточную вариабельность АД, однако следует учитывать, что разные АГП и разные комбинации АГП неодинаково влияют на суточную вариабельность АД. Среди различных схем двухкомпонентных комбинаций АГП наибольшей доказательной базой относительно снижения суточной вариабельности АД обладает комбинация ингибитора АПФ периндоприла с дигидропиридиновым АК амлодипином. Назначение фиксированной комбинации периндоприла аргинина + амлодипина (престанс) больным АГ уже в начале лечения, как и перевод с недостаточно эффективной моноили комбинированной АГТ на фиксированную комбинацию периндоприла аргинина + амлодипин, можно считать наиболее оправданным путем оптимизации АГТ в условиях клинической практики, который обеспечивает снижение не только уровня АД, но и вариабельности АД.

Сведения об авторах:

Остроумова О. Д. – д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва; проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва.

Борисова Е. В. – кардиолог 1-го кардиологического отделения ГБУЗ «ГКБ им. Е. О. Мухина» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Остроумова Т. М. – аспирантка, старший лаборант кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва.

Кочетков А. И. – ассистент кафедры факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва.

E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Information about the author:

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

Olga D. Ostroumova – MD, professor.

E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gorbunov V.M. Modern views on the variability of blood pressure. *Rational Pharmacother Card* 2012;8 (6):810–818. Russian (Горбунов В.М. Современные представления о вариабельности артериального давления. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2012;8 (6): 810–818).
- Ostroumova O.D. The variability of blood pressure and the risk of complications in arterial hypertension. *Terapevticheskii arkhiv* 2012;10:91–97. Russian (Остроумова О.Д. Вариабельность артериального давления и риск развития осложнений при артериальной гипертензии. *Терапевтический архив* 2012;10:91–97).
- O'Brien E., Parati G., Stergiou G. Ambulatory Blood Pressure Measurement: What Is the International Consensus? *Hypertension* 2013;62:988–994.
- Parati G., Stergiou G., O'Brien E. et al., on behalf of the 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;32:1359–1366.
- Arabidze G. G., editor. Daily monitoring of blood pressure in hypertension (methodological issues). Moscow: RKNPK; 1996. Russian (Арабидзе Г.Г., редактор. Суточное мониторирование артериального давления при гипертензии (методические вопросы). М.: РКНПК; 1996).
- Bilo G., Giglio A., Styczkiewicz K. et al. A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall. *J Hypertens* 2007;25:2058–2066.
- Mena L., Pintos S., Queipo N.V. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens* 2003;23:505–511.
- Verdecchia P., Angeli F., Gattobigio R. et al. Impact of Blood Pressure Variability on Cardiac and Cerebrovascular Complications in Hypertension. *Am J Hypertens* 2007;20:154–161.
- Mancia G., Bombelli M., Facchetti R. et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension* 2007;49:1265–1270.
- Rogozha A.N., Nikol'skij V. P., Oshchepkova E.V. et al. Edited by the head of the department of arterial hypertension Arabidze G. G. and the head of the Department of New Methods of Diagnostics and Research At'kova O.Yu. Ambulatory blood pressure monitoring in arterial hypertension. (Methodological issues). Moscow, 2005). Russian (Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Под ред. руководителя отдела артериальных гипертензий Арабидзе Г.Г. и руководителя отдела новых методов диагностики и исследований Атькова О.Ю. Суточное мониторирование артериального давления при гипертензии. (Методические вопросы). М., 2005).
- Stolarz-Skrzypek K., Thijs L., Richart T. et al. Blood Pressure variability in relation to outcome in the International Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertension Res* 2010;33:757–766.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 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. DOI: 10.1093/eurheartj/eh1151
- Gorbunov V.M., Oganov R.G., Deev A.D. Comparative information value of different ways of analyzing the results of ambulatory blood pressure monitoring to assess the effectiveness of antihypertensive therapy. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2003;1:17–25. Russian (Горбунов В.М., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Сравнительная информативность различных способов анализа результатов суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2003;1:17–25).
- Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. *Lancet* 2010;375:895–905.
- Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al. Effects of beta-blockers and calcium channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010;9:469–480.
- Eguchi K., Hoshida S., Schwartz J.E. et al. 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. doi: 10.1038 / ajh.2012.75
- Pringle E., Phillips C., Thijs L. et al., Syst-Eur investigators. Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population. *J Hypertens* 2003;21:2251–2257.
- Verdecchia P., Angeli F, Gattobigio R. et al. Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension. *Am J Hypertens* 2007;20:154–161.

19. Mena L.J., Maestre G.E., Hansen T.W. et al. on behalf of the International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators How Many Measurements Are Needed to Estimate Blood Pressure Variability Without Loss of Prognostic Information? *Am J Hypertens* 2014;27 (1):46–55.
20. Stevens S.L., Wood S., Koshiaris C. et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;354:9;354: i4098. doi: 10.1136/bmj.i4098.
21. Sehestedt T., Jeppesen J., Hansen T.W. et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* 2010;31:883–891.
22. Sehestedt T., Jeppesen J., Hansen T.W. et al. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts. *J Hypertens* 2012;30:1928–1936.
23. Volpe M., Battistoni A., Tocci G. et al. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers. *J Hypertens* 2012;30:1056–1064.
24. Zhang Q.Q., Zhang X.J., Chang B.B. et al. [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.
25. Tatasciore A., Renda G., Zimarino M. et al. Awake Systolic Blood Pressure Variability Correlates With Target-Organ Damage in Hypertensive Subjects. *Hypertension* 2007;50:325–332.
26. Ozawa M., Tamura K., Okano Y. et al. 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. doi: 10.3109/10641960903407033.
27. Kastanayan A. A., Zheleznyak E. I., Hagush A. K. et al. Interrelation of blood pressure variability and cardiovascular remodeling with development of arterial hypertension in old age. *Arterial'naya gipertenziya* 2016;22 (4):389–400. Russian (Кастанаян А. А., Железняк Е. И., Хагущ А. К. и др. Взаимосвязь вариабельности артериального давления и сердечно-сосудистого ремоделирования при развитии артериальной гипертензии в пожилом возрасте. *Артериальная гипертензия* 2016;22 (4):389–400). doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-389-400.
28. Juhanoja E. P., Niiranen T. J., Johansson J. K. et al. Agreement between ambulatory, home, and office blood pressure variability. *J Hypertens* 2016;34 (1):61–67. doi:10.1097/HJH.0000000000000772.
29. 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* 2015. doi:10.1038/hr.2015.126.
30. Ishizu T., Seo Y., Kameda Y. et al. Left ventricular strain and transmural distribution of structural remodeling in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2014;63:500–506.
31. Borlaug B.A., Redfield M.M., Melenovsky V. et al. Longitudinal changes in left ventricular stiffness: a community-based study. *Circ Heart Fail* 2013;6:944–952.
32. de Simone G., Devereux R.B., Koren M.J. et al. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation* 1996;93:259–265.
33. Borlaug B.A., Lam C.S., Roger V.L. et al. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease. Insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:410–418.
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. doi: 10.3109/10641963.2013.863326.
35. Tsai W.C., Lee W.H., Liu Y.W. P1270 Effects of blood pressure variability on layer-specific longitudinal strain in hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17 (suppl_2):ii270 – ii276. doi: 10.1093/ehjci/jew266.002.
36. Ciobanu A. O., Gherghinescu C.L., Dulgheru R. et al. The Impact of Blood Pressure Variability on Subclinical Ventricular, Renal and Vascular Dysfunction, in Patients with Hypertension and Diabetes. *MAEDICA* 2013;8 (2):129–136.
37. Eshoo S., Ross D.L., Thomas L. Impact of mild hypertension on left atrial size and function. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:93–99.
38. Benjamin E.J., D'Agostino R.B., Belanger A.J. et al. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1995;92:835–841.
39. 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. doi: 10.1038/hr.2016.29.
40. Tadic M., Cuspidi C., Ilic I. et al. The relationship between blood pressure variability, obesity and left atrial phasic function in hypertensive population. *Int J Cardiovasc Imaging* 2016;32 (4):603–612. doi: 10.1007/s10554-015-0822-8.
41. Irigoyen M.-C., De Angelis K., dos Santos F. et al. Hypertension, Blood Pressure Variability, and Target Organ Lesion. *Curr Hypertens Rep* 2016;18 (4):31. doi: 10.1007/s11906-016-0642-9.
42. 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. doi:10.1007/s11906-012-0290-7.
43. Manios E., Tsagalas G., Tsvigoulis G. et al. Time rate of blood pressure variation is associated with impaired renal function in hypertensive patients. *J Hypertens* 2009;27 (11):2244–2248. doi:10.1097/HJH.0b013e328330a94f.
44. Zakopoulos N.A., Tsvigoulis G., Barlas G. et al. Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness. *Hypertension* 2005;45 (4):505–512. doi:10.1161/01.HYP.0000158306.87582.43.
45. 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). *J Hypertens* 2001;19 (11):1981–1989.
46. Chen Y., Xiong H., Wu D. et al. Relationship of short-term blood pressure variability with carotid intima-media thickness in hypertensive patients. *Biomed Eng Online* 2015;14:71. doi:10.1186/s12938-015-0059-8.
47. Shintani Y., Kikuya M., Hara A. et al. Ambulatory blood pressure, blood pressure variability and the prevalence of carotid artery alteration: the Ohasama study. *J Hypertens* 2007;25 (8):1704–1710.
48. Kawai T., Ohishi M., Kamide K. et al. Differences between daytime and nighttime blood pressure variability regarding systemic atherosclerotic change and renal function. *Hypertens Res* 2013;36 (3):232–239. doi: 10.1038/hr.2012.162. Epub 2012 Oct 18.
49. Chen Y., Xiong H., Wu D. et al. Relationship of short-term blood pressure variability with carotid intima-media thickness in hypertensive patients. *BioMed Eng OnLine* 2015;14:71. DOI 10.1186/s12938-015-0059-8
50. Ichihara A., Kaneshiro Y., Takemitsu T. et al. Ambulatory blood pressure variability and brachial-ankle pulse wave velocity in untreated hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2006;20:529–536. doi:10.1038/sj.jhh.1002023
51. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588–2605.
52. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236–1241.
53. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318–1327.
54. 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. doi: 10.1161/HYPERTENSIO NAHA.112.197491
55. Longstreth W. T. Jr, Manolio T. A., Arnold A. et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996;27:1274–1282.
 56. de Leeuw F. E., de Groot J. C., Oudkerk M. et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain* 2002;125:765–772.
 57. Vermeer S. E., Longstreth W. T. Jr, Koudstaal P. J. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol* 2007;6:611–619.
 58. Wong T. Y., Klein R., Sharrett A. R. et al. Cerebral white matter lesions, retinopathy and incident clinical stroke. *JAMA* 2002;288:67–74.
 59. Buyck J. F., Dufouil C., Mazoyer B. et al. Cerebral white matter lesions are associated with the risk of stroke but not with other vascular events: the 3-City Dijon Study. *Stroke* 2009;40:2327–2331.
 60. Filomena J., Riba-Llena I., Vinyoles E. 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. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05440. discussion 445.
 61. Yamaguchi Y., Wada M., Sato H. et al. Impact of Ambulatory Blood Pressure Variability on Cerebral Small Vessel Disease Progression and Cognitive Decline in Community-Based Elderly Japanese. *Am J Hypertens* 2014;27 (10):1257–1267. doi:10.1093/ajh/hpu045
 62. 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.
 63. Sakakura K., Ishikawa J., Okuno M. et al. Exaggerated Ambulatory Blood Pressure Variability Is Associated with Cognitive Dysfunction in the Very Elderly and Quality of Life in the Younger Elderly. *AJH* 2007;20:720–727.
 64. Leoncini G., Viazzi F., Storace G. et al. Blood pressure variability and multiple organ damage in primary hypertension. *J Hum Hypertens* 2013;27 (11):663–670. doi: 10.1038/jhh.2013.45. Epub 2013 Jun 6.
 65. Tolstov S. N., Mychka V. B., Salov I. A. Blood pressure variability and the state of target organs in menopausal women. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal* 2014;6 (110):62–70. Russian (Толстов С. Н., Мычка В. Б., Салов И. А. Вариабельность артериального давления и состояние органов-мишеней у женщин климактерического периода. *Российский кардиологический журнал* 2014;6 (110):62–70).
 66. Höcht Ch. Blood Pressure Variability: Prognostic Value and Therapeutic Implications. Hindawi Publishing Corporation ISRN Hypertension Volume 2013, Article ID 398485, 16 pages <http://dx.doi.org/10.5402/2013/398485>
 67. 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.
 68. Zhang H., Agnoletti B., Safar M. E., Blacher J. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: the natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study. *Hypertension* 2011;58 (2):155–160.
 69. Ichihara A., Kaneshiro Y., Takemitsu T., Sakoda M. Effects of amlodipine and valsartan on vascular damage and ambulatory blood pressure in untreated hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2006;20:787–794.
 70. Levi-Marpillat N., Macquin-Mavier I., Tropeano A. I. et al. Anti-hypertensive drug classes have different effects on short-term blood pressure variability in essential hypertension. *Hypertens Res* 2014;37 (6):585–590. doi: 10.1038/hr.2014.33. Epub 2014 Mar 27.
 71. Nedogoda S. V., Konradi A. O., Zvartau N. E. et al. Optimization of blood pressure control and angioprotection with a fixed combination of perindopril and amlodipine in patients with arterial hypertension and a high speed pulse wave. *Kardiologiya* 2017;57 (3):31–38. Russian (Недогода С. В., Конради А. О., Звартан Н. Э. и др. Оптимизация контроля артериального давления и ангиопротекции с помощью фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и высокой скоростью распространения пульсовой волны. *Кардиология* 2017;57 (3):31–38). DOI: <https://doi.org/10.18565/cardio.2017.3.31-38>
 72. Gorbunov V. M., Karpov Yu. A., Deev A. D. on behalf of the participants of the research PRORYV 2. Study PRORYV 2: Part II. The effect of a fixed combination of perindopril arginine / amlodipine on the variability of blood pressure and the quality of life of patients with initially uncontrolled arterial hypertension. *Atmosfera. Novosti kardiologii* 2014;2:3–10. Russian (Горбунов В. М., Карпов Ю. А., Деев А. Д. от имени участников исследования ПРОРЫВ 2. Исследование ПРОРЫВ 2: Часть II. Влияние фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин на вариабельность артериального давления и качество жизни больных с исходно неконтролируемой артериальной гипертензией. *Новости кардиологии* 2014;2:3–10).

Поступила 23.07.17 (Received 23.07.17)