

Блокаторы рецепторов к ангиотензину II — мы стали ближе к пациенту

Л.Г. Ратова, И.П. Колос, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса МЗ и СР РФ. Москва, Россия

Angiotensin II receptor antagonists — we have moved closer to the patient

L.G. Ratova, I.P. Kolos, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Clinical Cardiology Institute, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia

Цель. Изучить антигипертензивную эффективность монотерапии лозартаном (Лозап) и его фиксированной комбинации с диуретиком гидрохлоротиазидом (Лозап Плюс) на суточный профиль артериального давления (СПАД) у больных артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. У 25 больных АГ I-II степеней исследовано влияние 8-недельной монотерапии Лозапом (n=12) в дозе 50 мг/сут и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом Лозап Плюс (n=13) на СПАД. Использованы методы: определение клинического АД (АД кл.), суточное мониторирование АД (СМАД).

Результаты. Через 4 недели монотерапии Лозапом АД кл. снизилось на $-18,4 \pm 10,7 / -11,2 \pm 10,7$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Целевой уровень его достигнут у 48% больных. От 4 к 8 неделе терапии АД кл. снизилось на $-13,0 \pm 9,0 / -5,8 \pm 9,2$ мм рт.ст. ($p < 0,0001 / 0,01$). Через 8 недель целевой уровень АД кл. достигнут у 92% больных. Согласно результатам СМАД снизились: дневное АД на $-22,3 \pm 12,1 / 13,8 \pm 11,2$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$) и ночное АД на $-25,9 \pm 16,7 / 16,4 \pm 11,3$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$). Целевой уровень АД достигнут в дневные часы у 80% больных, в ночные — у 72%, за 24 часа у 88% больных. Коэффициент Т/Р 71,6% / 72,9% свидетельствует о достаточном и равномерном антигипертензивном эффекте Лозапа и Лозапа Плюс. Лечение этими препаратами позволило добиться достоверного увеличения степени ночного снижения АД и нормализации суточного ритма (СР) АД у большинства больных. Терапия характеризовалась хорошей переносимостью, отсутствием побочных эффектов и нежелательных явлений.

Заключение. Антигипертензивная терапия Лозапом и Лозапом Плюс обеспечивает равномерный и длительный антигипертензивный эффект, оказывая многоплановое, корректирующее влияние на СПАД путем снижения нагрузки давлением, уменьшения пульсового АД и улучшения СРАД. Позволяет достичь целевого уровня АД кл. у 92% больных при использовании максимальных доз препаратов.

Ключевые слова: артериальная гипертония, лозартан, дженерики, суточное мониторирование артериального давления.

Aim. To investigate antihypertensive efficacy of losartan (Lozap®), as monotherapy and in combination with a diuretic hydrochlorothiazide (Lozap® Plus), according to its influence on circadian blood pressure profile (CBPP) in patients with arterial hypertension (AH).

Material and methods. In 25 patients with Stage I-II AH, the influence of 8-week Lozap® monotherapy (n=12), 50 mg/d, and its fixed-dose combination with hydrochlorothiazide, Lozap® Plus (n=13), on CBPP was studied. Office BP (BPo) measurement, and 24-hour BP monitoring (BPM) were performed.

Results. After 4 weeks of Lozap® monotherapy, BPo decreased by $-8.4 \pm 10.7 / -11.2 \pm 10.7$ mm Hg ($p < 0.001$); target BP level was reached in 48% of participants. By Week 8, BPo decreased by $-13.0 \pm 9.0 / -5.8 \pm 9.2$ mm Hg ($p < 0.0001 / 0.01$); target BP level was achieved in 92% of the patients. According to 24-hour BPM, daytime BP decreased by $-22.3 \pm 12.1 / 13.8 \pm 11.2$ mm Hg ($p < 0.0001$), nighttime BP - by $-25.9 \pm 16.7 / 16.4 \pm 11.3$ mm Hg ($p < 0.0001$). Daytime, nighttime, and 24-hour target BP levels were reached in 80%, 72%, and 88% of the participants, respectively. T/P ratio 71.6%/72.9% is an evidence of sufficient, even antihypertensive effect of Lozap® and Lozap® Plus. These medications significantly increased nighttime BP decline and normalized BP circadian rhythm (CP) in most patients. The therapy was well tolerated, with minimal adverse reactions, and side effects.

Conclusion. Antihypertensive therapy with Lozap® and Lozap® Plus provides prolonged and even antihypertensive effect, corrects CBPP by reducing pressure workload, pulse BP, and improving BP CR. The maximal-dose therapy gives an opportunity to achieve target BP levels in 92% of the patients.

Key words: arterial hypertension, losartan, generics, 24-hour blood pressure monitoring.

Введение

Артериальная гипертония (АГ) была, есть, и, скорее всего, будет оставаться одной из самых актуальных проблем медицины, поскольку именно с ней связана высокая сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность из-за ее широкой распространенности и низкой эффективности контроля артериального давления (АД) даже у лиц с мягкой АГ [1,2].

Для оценки эффективности антигипертензивной терапии врачом измеряется клиническое АД (АД кл.) во время визитов больного, осуществляется самоконтроль АД пациентами и суточное мониторирование АД (СМАД). Показатели СМАД по сравнению с величиной АД кл., измеренной традиционным методом, позволяют оценить суточный профиль АД (СПАД); они более тесно коррелируют с поражением «органов-мишеней» (ПОМ). В различных исследованиях было доказано прогностическое значение ряда показателей СПАД: дневных и ночных уровней систолического (САД), диастолического (ДАД) и пульсового АД (ПАД), «нагрузки давлением», суточного ритма (СР) и вариабельности (Var) АД в развитии ПОМ [3-9].

Эффективными антигипертензивными препаратами с выраженным органопротективным действием являются блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА). Для них характерны высокая приверженность больных проводимому лечению из-за удобного режима приема препарата (1 раз в сутки) и практически полное отсутствие нежелательных побочных эффектов. БРА прекрасно сочетаются с диуретиком в виде фиксированной и нефиксированной комбинации, при этом частота достижения целевого уровня АД повышается до 80%, а побочные эффекты, которые могут развиваться при назначении диуретиков — гипокалиемия, гипомagneмизация, дислипидемия, нарушение углеводного обмена, устраняют БРА. К сожалению, одним из самых больших недостатков препаратов этого класса является высокая стоимость лечения, что делает их применение недоступным большинству больных. До недавнего времени генерические БРА в России отсут-

ствовали. Первым генерическим лозартаном, появившимися в продаже в РФ, стал Лозап (Зентива, Чешская Республика). Стоимость Лозапа и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом (Лозап Плюс) позволяет значительно расширить круг пациентов, которые могут покупать БРА для постоянного лечения.

Цель исследования: изучить антигипертензивную эффективность монотерапии лозартаном (Лозап) в дозе 50 мг и его фиксированной комбинации с диуретиком гидрохлоротиазидом в дозе 50/12,5 мг (Лозап Плюс) на суточный профиль АД у больных АГ.

Материалы и методы

В исследование включены 25 больных АГ (6 мужчин и 19 женщин), 35-68 лет (средний возраст — 54±8), со средней продолжительностью АГ 11±7 лет. Критериями исключения служили: вторичные формы АГ, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев, стенокардия II-III функциональных классов по классификации Канадской ассоциации кардиологов, сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, функции печени и почек. У 36% больных имела место АГ I, у 48% — II и у 16% — III степени тяжести согласно классификации ВНОК 2004 по уровню АД [10]. После 3-10 дней «чистого фона», но не менее 5 периодов полувыведения ранее применявшегося препарата, среднее по группе САД кл. составило 160,9±11,3 мм рт.ст., ДАД кл. 97,7±10,6 мм рт.ст.

Дизайн исследования: исследование было открытым, последовательным, сравнительным. Длительность наблюдения 8-10 недель.

После отмены предшествующей антигипертензивной терапии больным назначали Лозап в дозе 50 мг/сут однократно утром; препарат пациенты принимали с 8 до 10 часов утра. Если через 4 недели терапия оказывалась эффективной, пациент продолжал лечение Лозапом еще в течение 4 недель. При недостаточном антигипертензивном эффекте к терапии присоединяли гидрохлоротиазид в дозе 12,5 мг/сут в виде фиксированной комбинации с лозартаном (Лозап Плюс).

Исходно и через 8 недель всем больным выполнялось СМАД. Измерение АД кл., регистрация сопутствующей терапии и побочных явлений осуществлялись исходно, через 4 и 8 недель лечения.

АД кл. определялось как среднее 3 измерений АД ручным сфигмоманометром в положении сидя после 5-минутного отдыха спустя 24-26 часов после приема препаратов. При СМАД у всех больных использовались аппараты SL 90207 (SpaceLabs Medical, США).

Исследование СПАД начиналось в 10-11 часов с интервалами между измерениями АД 20 минут днем и 30 минут во время сна. В СПАД рассчитывался комплекс

показателей [11,12]: средние значения САД и ДАД, ПАД, «нагрузка давлением» по индексу времени (ИВ) и нормированному индексу площади (ИПН) за 24 часа (АД24), день, ночь; Вар АД; выраженность СР АД по степени ночного снижения (СНС) АД [12,13]. Показатели, характеризующие утренний подъем (УП) АД с 4 до 10 часов, — величина УП и скорость УП САД и ДАД [12].

Рассчитывались показатели, характеризующие продолжительность и стабильность антигипертензивного эффекта:

- соотношение ночь/день (N/D), равномерным эффектом считался при коэффициенте ~ 1 [12];
- индекс нестабильности антигипертензивного действия (ИНДн) [12,13], низкий ИНД (0-0,5), свидетельствует об эффективности и стабильности действия препарата на протяжении всего интервала времени между приемами [12,13];
- коэффициент Т/Р (trough-to-peak) [12,13], Т/Р близкий к 100% свидетельствует о равномерном снижении АД в течение суток. Коэффициент Т/Р < 50% свидетельствует о недостаточном антигипертензивном эффекте в конце междозового интервала или чрезмерной гипотонии на пике действия препарата.

За критерий эффективности антигипертензивной терапии по АД кл. принимали снижение ДАД кл. на 10% или на 10 мм рт.ст. и САД кл. — на 15 мм рт.ст. от исходного уровня. Целевым уровнем АД кл. на фоне терапии считали АД < 140/90 мм рт.ст. По данным СПАД критерием эффективности терапии считали снижение среднесуточного ДАД ≥ 5 мм рт.ст. от исходного, а в качестве целевого АД при длительной терапии принимали уровень 140/90 мм рт.ст. для дневных и 125/75 мм рт.ст. для ночных часов [12,13].

При статистическом анализе использовали пакет компьютерных программ, предусматривающих возможность параметрического и непараметрического методов анализа. Для оценки динамики показателей на фоне лечения применяли парный непараметрический метод анализа по Вилкоксоу. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. При $p < 0,1$ — отмечалась тенденция к отличию сравниваемых величин. Результаты представлены в виде $M \pm \text{std}$.

Результаты и обсуждение

При анализе исходных параметров СПАД в целом по группе ($n=25$) было выявлено повышение всех показателей, отражающих прессорную нагрузку АД — средние значения САД и ДАД, ПАД, ИВ и ИПН за сутки, день и ночь, а также недостаточная СНС САД, тогда как среднегрупповая Вар АД, величина и скорость УП АД и СНС ДАД были в пределах нормальных значений. При индивидуальном анализе величина ПАД превышала норму у 60% больных. Нарушение СР АД по СНС САД зафиксировано у 68%, а по СНС ДАД — у 36% больных.

Через 4 недели монотерапии Лозапом в дозе 50 мг/сут. обнаружено, что в целом

по группе произошло снижение АД кл. со $160,9 \pm 11,3/97,7 \pm 10,6$ до $142,5 \pm 11,3/86,5 \pm 11,4$ мм рт.ст., Δ АД кл. = $-18,4 \pm 10,7/-11,2 \pm 10,7$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) (рисунок 1). Нормализация АД кл. достигнута у 48% больных, в т.ч. у 48% по САД кл. и у 64% по ДАД кл.

Пациенты, достигшие и не достигшие целевого уровня АД на фоне монотерапии, исходно не отличались друг от друга. Однако у первых отмечено достоверно большее снижение АД (на $-23,4 \pm 7,9/-13,7 \pm 10,9$ мм рт.ст. vs $-13,4 \pm 10,7/-8,7 \pm 5,1$ мм рт.ст. $p < 0,01$).

Пациентам, не достигшим целевого уровня АД кл. на фоне монотерапии Лозапом ($n=13$), среди них 15% с I ст., 62% — II ст. и 23% — III ст. АГ, к лечению добавляли гидрохлоротиазид в виде фиксированной комбинации (Лозап Плюс). От 4 к 8 неделе терапии произошло дополнительное снижение АД кл. со $142,5 \pm 11,3/86,5 \pm 11,4$ до $129,5 \pm 10,3/80,7 \pm 10,2$ мм рт.ст., Δ АД кл. = $-13,0 \pm 9,0/-5,8 \pm 9,2$ мм рт.ст. ($p < 0,0001/0,01$) (рисунок 1). Снижение АД кл. от 4 к 8 неделе терапии происходило в основном за счет больных, переведенных на комбинированную терапию Лозапом Плюс, и составило: $-17,8 \pm 9,2/-7,5 \pm 5,2$ мм рт.ст. vs $-8,2 \pm 5,8/-4,1 \pm 3,7$ мм рт.ст. в группе монотерапии ($p < 0,01$).

В целом по группе через 8 недель лечения наблюдалось снижение АД кл. со $160,9 \pm 11,3/97,7 \pm 10,6$ до $129,5 \pm 10,3/80,8 \pm 10,2$ мм рт.ст., Δ АД кл. = $-31,4 \pm 9,6/-16,9 \pm 8,4$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$). Нормализация АД кл. к 8 неделе терапии произошла у 92% больных. Целевого уровня АД не достигли только 2 пациента. Феномен «ускользания» антигипертензивного эффекта терапии отсутствовал.

По данным СМАД на фоне терапии Лозапом и Лозапом Плюс у 25 больных достоверно снизились: дневное САД ($\Delta = -22,3 \pm 12,1$ мм

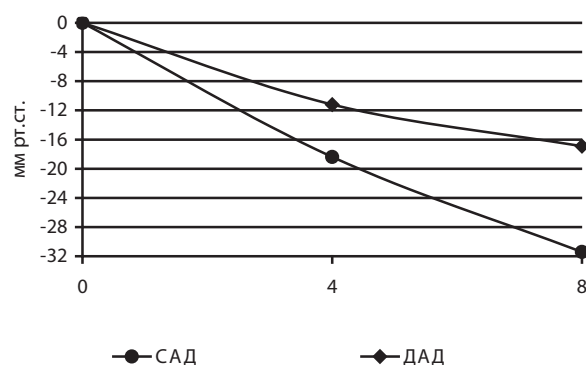


Рис. 1 Динамика АД на фоне терапии Лозапом и Лозапом Плюс ($n=25$).

рт.ст. $p<0,0001$) и ночное САД ($\Delta=-25,9\pm16,7$ мм рт.ст. $p<0,0001$), дневное ДАД ($\Delta=-13,8\pm11,2$ мм рт.ст. $p<0,0001$) и ночное ДАД ($\Delta=-16,4\pm11,3$ мм рт.ст. $p<0,0001$) (рисунок 2). ПАД за 24 часа, день и ночь достоверно снизилось ($p<0,001$) (таблица 1). Целевой уровень АД по результатам СМАД был достигнут в дневные часы у 80% больных, в ночные у 72%, за 24 часа у 88% больных. Полной нормализации АД не произошло у части больных с III ст. АГ ($n=3$). Достоверные различия показателей СМАД у пациентов на фоне монотерапии Лозапом и Лозапом Плюс не выявлены.

Показатели «нагрузки давлением» по ИВ и ИПН статистически достоверно уменьшились для САД и ДАД за сутки, дневное и ночное время ($p<0,001$). Терапия Лозапом и Лозапом Плюс в целом по группе не изменяла исходно нормальную частоту сердечных сокращений (ЧСС) и Вар АД в дневное и ночное время. Достоверная динамика величины и скорости УП АД отсутствовала. Показатели максимума УП САД и ДАД достоверно уменьшились ($p<0,001$) (таблица 1), что является положительным фактором, т.к. известно, что именно в утренние часы регистрируется наибольшее количество инфарктов, инсультов и случаев внезапной смерти [14].

Средняя по группе СНС АД исходно составила $8,1\pm5,9/11,7\pm7,1$ мм рт.ст. и на фоне терапии достоверно увеличилась до $12,6\pm7,1/16,9\pm8,2$ мм рт.ст. ($p=0,04/0,02$). Недостаточная СНС АД и ночная гипертензия у больных АГ является неблагоприятным прогностическим фактором вне зависимости от уровня АД в ночные часы и ассоциируется с увеличением индекса массы миокарда левого желудочка и ранним атеросклеротическим поражением экстракраниальной части сонных артерий по сравнению с пациентами с неустойчивым суточным ритмом или нормальным снижением АД во время сна [12,15,16], при этом было установлено, что именно отсутствие ночного снижения АД является причиной ПОМ, а не наоборот [17].

Терапия Лозапом и Лозапом Плюс не нарушала исходно нормальный СР АД и нормализовала его у больных с недостаточной СНС АД. Индивидуальный анализ СР АД показал что, у всех 8 больных dipper СНС АД не изменилась при равномерном снижении АД в дневные и ночные часы. У 4 пациентов night-peaker отмечена положительная динамика СНС САД с тен-

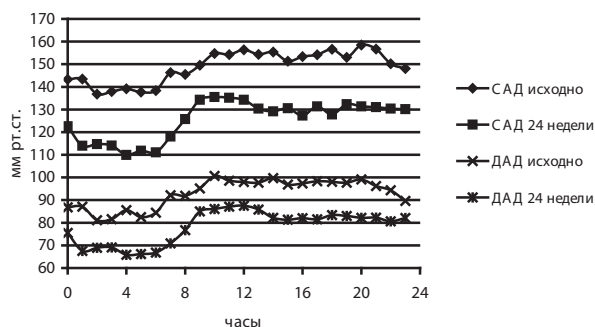


Рис. 2 Динамика суточного профиля АД на фоне терапии Лозапом и Лозапом Плюс ($n=25$).

денцией к нормализации СР и СПАД; 3 из них перешли в группу non-dipper, однако нагрузка давлением в ночные часы сохранялась повышенной. У 7 из 12 пациентов non-dipper СР АД нормализовался, и они перешли в группу dipper. Исходно в группе был 1 больной over-dipper, у которого СР АД не изменился, однако в течение всех суток значения АД не опускались до границ гипотонии ($86/48$ мм рт.ст.) [18,19].

Положительным моментом в лечении Лозапом и Лозапом Плюс явилось достоверное уменьшение ПАД — $\Delta\text{ПАД}_{24}=-8,7\pm8,6$ ($p<0,001$) с нормализацией его у 11 из 15 больных, с исходно повышенным ПАД, поскольку доказано, что больные с $\text{ПАД}>50$ мм рт.ст. имеют более высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений и ПОМ [20].

При сопоставимом антигипертензивном эффекте моно- и комбинированной терапии, показатели, характеризующие равномерность и длительность антигипертензивного эффекта не различались. Коэффициент Т/Р в целом по группе составил 71,6% для САД и 72,9% для ДАД; коэффициент N/D — 1,2 для САД и 1,1 — для ДАД и $\text{ИНДn}=0,2$ — для САД и ДАД.

При анализе результатов СМАД была выявлена прямая корреляционная зависимость между выраженностью антигипертензивного эффекта и исходным уровнем АД ($r=0,75-0,5141$; $p<0,0001-0,01$).

Таким образом, результаты проведенного исследования, позволяют прийти к заключению, что антигипертензивная терапия Лозапом и Лозапом Плюс обеспечивает равномерный и длительный антигипертензивный эффект, оказывая многоплановое корригирующее влияние на СПАД в виде снижения нагрузки давлением, уменьшения ПАД и улучшения СР АД, позволяя при этом достичь целевого уровня АД без использования максимальных доз препаратов. Монотерапия Лозапом эффективна у больных

мягкой АГ и у части больных умеренной АГ. В случае недостижения целевого уровня АД целесообразно перевести больного на комбинированную терапию фиксированными дозами лозартана с гидрохлоротиазидом в виде Лозапа Плюс, что сопровождается увеличением количества пациентов с целевым уровнем АД до 90% и более. Перевод больного на Лозап Плюс позволяет достигнуть целевого уровня АД, сохраняя при этом привычный для больного режим приема препарата (одна таблетка утром), что способствует увеличению приверженности больных лечению. Больным тяжелой АГ необходимо сразу начинать лечение с Лозапа Плюс, т.к. вероятность достижения целевого уровня АД на фоне монотерапии мала.

Переносимость Лозапа и Лозапа Плюс у

всех больных была хорошей, различий по переносимости в группе монотерапии по сравнению с группой комбинированной терапии выявлено не было. Побочные эффекты препаратов и нежелательные явления за 8 недель терапии отсутствовали.

Выводы

- Терапия Лозапом и Лозапом Плюс обеспечивает стабильный и равномерный антигипертензивный эффект в течение 24 часов и оказывает многоплановое корригирующее влияние на суточный профиль АД: достоверно снижает среднесуточные САД, ДАД, ПАД, нагрузку давлением и не изменяет исходно нормальную ЧСС и Вар АД.
- При невозможности получить целевой уро-

Таблица 1

Динамика показателей СП АД на фоне терапии Лозапом и Лозапом Плюс у больных АГ, n=25, (M±std)

Показатель	Исходно	После лечения	Δ	p
САД (24), мм рт.ст.	150,0±11,1	125,5±11,1	-24,5±10,4	<0,0001
ДАД (24), мм рт.ст.	94,1±10,5	78,3±7,8	-15,8±10,1	<0,0001
ПАД (24), мм рт.ст.	55,9±9,5	47,2±7,4	-8,7±8,6	<0,001
ЧСС (24), уд/мин	73,2±9,0	72,7±8,8	-0,5±8,4	нд
САД (д), мм рт.ст.	153,3±11,9	131,0±11,9	-22,3±12,1	<0,0001
ДАД (д), мм рт.ст.	96,8±11,4	83,0±8,5	-13,8±11,2	<0,001
ПАД (д), мм рт.ст.	56,5±10,1	48,0±7,5	-8,5±9,1	<0,001
САД (н), мм рт.ст.	140,4±12,0	114,5±13,1	-25,9±16,7	<0,0001
ДАД (н), мм рт.ст.	85,2±10,0	68,8±7,8	-16,4±11,3	<0,0001
ПАД (н), мм рт.ст.	55,2±9,5	45,7±8,3	-9,5±10,5	<0,001
ИВ САД (24), %	81,9±17,2	30,8±23,7	-51,1±26,6	<0,0001
ИПН САД (24), мм рт.ст.	17,1±9,6	3,6±4,1	-13,5±8,2	<0,0001
ИВ САД (д), %	78,2±20,7	27,0±24,2	-51,2±26,1	<0,0001
ИПН САД (д), мм рт.ст.	15,4±10,5	3,2±4,3	-12,2±8,5	<0,0001
ИВ САД (н), %	89,5±21,8	38,3±34,2	-51,2±38,1	<0,0001
ИПН САД (н), мм рт.ст.	21,2±10,6	4,4±5,8	-16,8±11,6	<0,0001
ИВ ДАД (24), %	66,1±31,0	23,2±21,0	-42,9±31,6	<0,0001
ИПН ДАД (24), мм рт.ст.	9,5±7,1	1,8±2,7	-7,7±6,1	<0,0001
ИВ ДАД (д), %	67,8±32,5	26,8±25,8	-41,0±34,1	<0,001
ИПН ДАД (д), мм рт.ст.	10,4±7,8	2,2±3,3	-8,2±6,5	<0,001
ИВ ДАД (н), %	62,5±32,5	16,0±18,4	-46,5±34,8	<0,0001
ИПН ДАД (н), мм рт.ст.	8,0±6,7	1,1±2,0	-6,9±6,5	<0,001
Утр. макс. САД, мм рт.ст.	173,2±18,0	159,3±21,4	-13,9±21,6	<0,01
Утр. макс. ДАД, мм рт.ст.	113,3±17,9	105,3±17,7	-8,0±19,8	<0,05
СНС САД, %	8,1±5,9	12,6±7,1	-4,5±8,5	0,04
СНС ДАД, %	11,7±7,1	16,9±8,2	-5,2±8,4	0,02

Примечание: Критерии достоверности: нд - недостоверно; Δ — степень изменения показателя, д — день, н — ночь.

вень АД на фоне монотерапии Лозапом, перевод больного на Лозап Плюс позволяет достичь его у большинства больных и увеличить приверженность больного лечению.

- Терапия Лозапом и Лозапом Плюс харак-

теризуется хорошей переносимостью. Ни у одного больного не были отмечены побочные эффекты препаратов и нежелательные явления.

Литература

1. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Варакин Ю.Я. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Методические рекомендации). Москва 1997: 95с.
2. Chobanian A, Bakris G, Black H, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289: 2560-72.
3. Almazov VA, Shlyakhto EV, Conrady AO, et al. Correlation of hypertensive cardiac remodeling: comparison of different antihypertensive therapies. J Hypertens 1999; 17(3): 194.
4. Mancia G. Blood pressure variability: mechanisms and clinical significance. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16(Suppl 6): 1S-6.
5. Perloff D, Sokolow M, Cowan R, et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in treated hypertensive patients. J Hypertens 1991; 9: 33-40.
6. Verdecchia P, Porcelatti C, Schilattci G, et al. Ambulatory blood pressure an independent predictor of prognosis in essential hypertension. Hypertension 1994; 24: 793-801.
7. Verdecchia P, Schillaci G, Guerieri M, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. Circulation 1990; 81: 528-36.
8. Parati O, Omboni B, Di Rienzo M, et al. Twenty-four hour blood pressure variability: clinical implications. Kidney Internat 1992; 41: 24-8.
9. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of LVH in essential hypertension: meta- analysis of randomized double-blind studies. JAMA 1996; 275(19): 1507-13.
10. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Секция артериальной гипертензии ВНОК. Москва 2004.
11. 1999 Guideliness of the management of mild hypertension: Memorandum from the World Health Organization/International Society of Hypertension Meeting Guidelines Subcommittee. J Hypertens 1999; 17: 151-83.
12. Ратова Л.Г., Дмитриев В.В., Толпыгина С.Н., Чазова И.Е. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике. Cons med, приложение «Артер гипер» 2001: 3-14.
13. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления (Методические вопросы). Под ред. Г.Г. Арабидзе и О.Ю. Атькова. М. 1997.
14. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the adult US population. Data from the Health examination surveys. 960-1991. Hypertension 1995; 26(1): 60-9.
15. Kannel W. Potency of vascular risk factors as the basis for anti-hypertensive therapy. Framingham study. Eur Heart J 1992; 13: 34-42.
16. Somers V, Dyken M, Mark A, et al. Autonomic and hemodynamic responses during sleep in normal and sleep-apneic humans. J Hypertens 1992; 10: 4.
17. Fratolla A, Parati G, Cuspidi C, et al. Prognostic value of 24-hour pressure variability. J Hypertens 1993; 11: 1133-7.
18. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien ET, et al. An epidemiologic approach to ambulatory blood pressure monitoring: the Belgian population study. Blood Press Monit 1996; 1(1): 13-26.
19. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien ET, et al. Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. Hypertension 1997; 29: 30-9.
20. Verdecchia P, Clement D, Fagard R, et al. Target-organ damage, morbidity and mortality. Blood Pre Monit 1999; 4: 303-17.

Поступила 24/02-2005