

Использование амбулаторных методов измерения артериального давления для оценки эффективности антигипертензивной терапии

Е.В. Платонова, В.М. Горбунов

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава.
Москва, Россия

Out-patient methods for blood pressure measurement in antihypertensive therapy effectiveness assessment

E.V. Platonova, V.M. Gorbunov

State Research Center for Preventive Medicine, Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Контроль эффективности антигипертензивной терапии на основании только результатов традиционных клинических измерений артериального давления (АД) связан с очевидными ограничениями. В связи с этим в последнее время все больше внимание привлекает самоконтроль АД (СКАД). Достоинствами данного метода являются доступность, возможность учесть спонтанные колебания АД в течение длительного времени, прогностическая значимость получаемых результатов. К ограничениям СКАД относится невозможность получения информации о многих характеристиках суточного профиля АД. В частности, оценка равномерности антигипертензивного эффекта препаратов является прерогативой суточного мониторирования АД (СМАД). Актуальными задачами дальнейших исследований представляются разработка оптимальных режимов СКАД, а также изучение сравнительной информативности СМАД и СКАД в контролируемых клинико-фармакологических исследованиях.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, суточное мониторирование, самоконтроль.

Controlling antihypertensive therapy effectiveness by traditional office blood pressure (BP) measurement only is linked to evident restrictions. Therefore, recently, BP self-control (BPSC) has gained more attention. Its benefits include affordability, registration of long-term spontaneous BP variations, prognostic value of results obtained. Its disadvantages include no information on manifold characteristics of circadian BP profile. In particular, assessment of antihypertensive effect evenness is a prerogative of 24-hour BP monitoring (BPM). Relevant tasks for future studies include development of optimal BPCS regimens, and comparison of 24-hour BPM and BPCS informative value in controlled clinico-pharmacological studies.

Key words: Arterial hypertension, antihypertensive therapy, 24-hour monitoring, self-control.

Ограничения традиционного измерения артериального давления

Традиционное измерение артериального давления (ТАД) является в настоящее время единственным, общепринятым методом оценки уровня АД, отражая при том «менее чем микроскопическую часть от тысячи значений этого показателя, характеризующих суточный профиль АД» [1]. Использование ТАД в популяционных исследованиях

внесло значительный вклад в изучение эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и способствовало внедрению в клиническую практику профилактических программ. Со временем, у метода ТАД стали появляться ограничения, ставшие очевидными при внедрении в практику амбулаторных методов измерения АД: суточного мониторирования (СМАД) и самоконтроля (СКАД).

Основным недостатком оказалось влияние тревожной реакции на результаты измерения АД

© Коллектив авторов, 2006
Тел.: (495) 927-03-96
e-mail: oganov@online.ru

в клинических условиях как у лиц с объективно нормальным уровнем АД, так и у пациентов с артериальной гипертонией (АГ). В связи с этим в клиническую практику в 80-ые годы прошлого века вошли понятия гипертония белого халата (ГБХ) и «эффект белого халата» (ЭБХ) соответственно. Феномен ГБХ (в Европейских рекомендациях 2003г [2] – «изолированная офисная гипертензия»), по данным [3-4] встречается у 10-20% лиц с впервые диагностированной АГ. Завышение истинных значений АД на приеме у врача может сильно исказить представление о состоянии больного. Результаты ТАД могут превосходить истинный уровень АД в среднем на 27/15 иногда даже 75/35 мм рт.ст. [5,6]. ГБХ, затрудняя диагностику АГ у впервые обследуемых лиц, приводит к необоснованному назначению медикаментозного лечения. ЭБХ создает ложное впечатление неэффективности лечения, в связи с чем в клинических исследованиях возможна недооценка антигипертензивного эффекта препаратов, тогда как в практической работе врача ЭБХ, являясь причиной «псевдорезистентности» к антигипертензивной терапии, негативно влияет на приверженность больного лечению [7].

Следующим недостатком является субъективизм исследователя или врача, произвольное округление полученных результатов. Результаты изучения тиапамила – антагониста кальция (АК), структурно близкого к верапамилу, свидетельствовали о хорошей эффективности препарата у 73-95% больных [8,9]. В дальнейшем эти данные были поставлены под сомнение в исследовании, где АД отслеживали с помощью внутриартериального мониторинга [10]. Проведенное позднее плацебо-контролируемое исследование с использованием СМАД показало практически полное отсутствие эффекта препарата [11]. Таким образом, в этом случае контроль антигипертензивного действия лишь с помощью ТАД привел к переоценке эффективности одного из препаратов. При изучении эффективности лечения с помощью ТАД возможна также переоценка антигипертензивного эффекта препарата вследствие «плацебо-эффекта» [12].

Третьим ограничением в использовании ТАД является невозможность охватить все колебания АД в течение суток. Речь идет, во-первых, о так называемой изолированной амбулаторной гипертензии (ИАГ), состоянии «обратном» ГБХ – высоком уровне амбулаторного АД при нормальных результатах ТАД. Возможна следующая условная классификация ИАГ [13] (рисунок 1):

- стресс-индуцированная АГ или гипертензия на рабочем месте,
- АГ у лиц с недостаточным ночным снижением (НС) АД, так называемых «night peakers» и «non-dippers»,
- утренняя АГ.

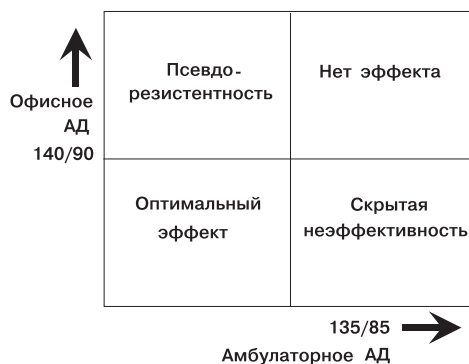


Рис. 1 Роль СМАД в контроле эффективности терапии [13].

Все эти варианты АГ могут быть зарегистрированы только амбулаторными методами измерения АД. При использовании ТАД у больных ИАГ определяется нормальный уровень АД, следовательно, они не получают необходимой медикаментозной терапии. По этой же причине – отсутствие информации об уровне АД в ночные, утренние часы, либо в рабочее время, возможна переоценка эффективности лечения у пациентов с АГ. В данном случае речь идет о скрытой неэффективности лечения, которая, видимо, является распространенным феноменом. Недавние исследования [14-16] позволили выявить среди больных с эффективной терапией, по результатам ТАД лиц с «замаскированной» утренней АГ. В пилотном исследовании J-MORE (Jichi Morning-Hypertension Research) у больных, эффективно лечившихся по данным ТАД (41,5% от числа участников), в 60% была выявлена утренняя АГ на основании СКАД [16] (рисунок 2).

Другим аспектом этого ограничения является невозможность оценить фармакодинамические характеристики изучаемого препарата: равномерность антигипертензивной терапии в течение 24 часов, влияние лечения на суточный ритм (СР) и вариабельность (Var) АД. Необходимость такой информации не вызывает сомнений, поскольку она позволяет объективно выбирать среди новых поколений лекарств оптимальные по эффективности препараты.

Вероятно, ввиду перечисленных ограничений ТАД, в рекомендациях American Heart Association (АНА) 2005г [18] впервые сделан акцент на амбулаторные методы измерения АД.

Использование СКАД

Использование СКАД, особенно после появления в 2000г Международных рекомендаций по его применению [7], расширило представления о возможностях контроля эффективности лечения АГ. Выявив неизвестную ранее информацию об уровне АД вне клиники, особенно в утренние часы метод СКАД стал предметом многочисленных ис-

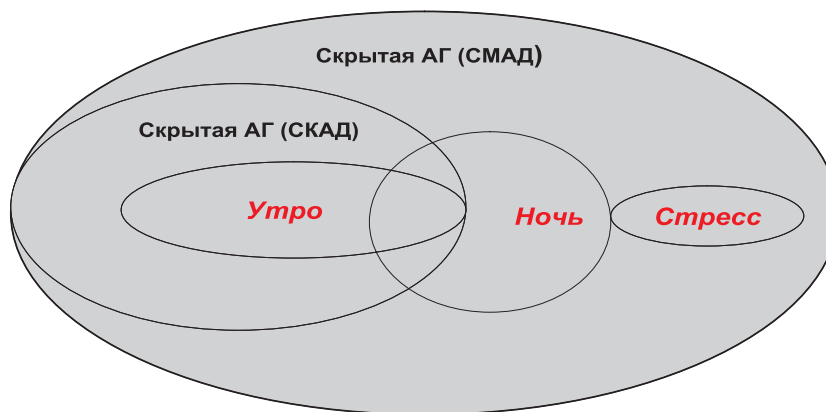


Рис. 2 Роль СМАД и СКАД в диагностике скрытой АГ [13].

следований.

Интерес к СКАД в первую очередь связан с незначительным влиянием на результаты измерения АД тревожной реакции (или ее отсутствием). При сравнении уровней АД, оцененных различными методами, было показано, что средние значения АД при СКАД ниже усредненных показателей ТАД и сопоставимы со средненежными параметрами СМАД [19-21]. Величина, определяющая разницу между уровнем ТАД и средненежными значениями СМАД, косвенно отражая величину ЭБХ, хорошо коррелирует с аналогично вычисленной разницей между показателями ТАД и СКАД [22]. Такое соотношение результатов различных методов измерения АД было подтверждено в нескольких крупных исследованиях: SVATCH (Standart vs Automatic Treatment Control of COSAAR in Hypertension) [17], THOP (Treatment of Hypertension Based on Home or Office blood pressure) [23], NORDIL (Nordic Diltiazem Study) [24].

В закончившемся в 2002г двойном слепом, рандомизированном, контролируемом исследовании THOP, в котором участвовали 400 больных АГ было проанализировано влияние на величину тревожной реакции различных факторов: пола, возраста, курения, расы, индекса массы тела (ИМТ), терапии. Средняя величина ЭБХ, регистрируемого с помощью СКАД, составила 12,2/8,7 мм рт.ст., однако у женщин и некурящих эта величина была выше. При контроле с помощью СМАД (использовались дневные средние) величина ЭБХ для систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) составила 9,1/6,7 мм рт.ст.; более высокие значения ЭБХ отмечались у женщин, лиц > 65 лет, у пациентов с ожирением, некурящих и у больных, получавших антигипертензивную терапию. Таким образом, данные СМАД были больше подвержены ЭБХ; результат СКАД меньше зависел от влияния различных факторов, в т.ч. от медикаментозного вмешательства, что особенно важно. На основании этих данных можно сделать вывод, что СКАД, по

меньшей мере, не уступает СМАД в объективности оценки результатов лечения.

Однако подобная закономерность проявилась не во всех исследованиях. В частности в исследовании Didima [25] среднее значение САД при СКАД было несколько выше, чем при ТАД, а в исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment) [26] достоверные различия ни для САД, ни для ДАД при использовании этих методов отсутствовали. Это можно объяснить двумя причинами: в исследовании Didima для сравнения использовались только результаты ТАД, полученные на втором из двух визитов; в подисследовании HOT и СКАД и ТАД проводились не менее чем через 6 месяцев после рандомизации, к тому же, в отличие от других исследований, все участники HOT ранее уже получали лечение [27]. Следовательно, частота выраженного ЭБХ в HOT могла быть меньше, чем в других исследованиях, где вмешательства выполняли на популяции или среди не принимавших ранее лечение больных. Кроме того, ~ 30% больных в исследовании HOT принимали β -адреноблокаторы, что могло уменьшить тревожную реакцию на измерение АД [28].

Необходимо отметить, что по имеющимся данным «эффект плацебо», наблюдаемый при ТАД, при СКАД либо не проявляется совсем, либо становится редким явлением [23,29,30].

Таким образом, несмотря на некоторую противоречивость результатов исследований, можно сделать вывод, что данные СКАД в значительно меньшей степени подвержены влиянию тревожной реакции и субъективных факторов, чем результаты ТАД. Как правило, средние уровни АД при СКАД оказываются ниже, чем при ТАД.

При соблюдении рекомендаций по СКАД, играет свою положительную роль достаточно большое число выполняемых измерений. За счет объема предоставляемой информации метод превосходит по воспроизводимости ТАД [30-33] и сопоставим по этому параметру с хорошо воспроизводимыми

характеристиками СМАД [31]. Если рассматривать отдельно период утренних часов, то при достаточно длительно (\geq недели) проводимом СКАД, возможно выполнение большего числа измерений, чем при однократном СМАД. В работе [31] оценивалась эффективность трандолаприла и лозартана в параллельных группах, при этом СКАД выполнялось в течение 7 последовательных дней по серии из трех измерений утром и вечером. Была показана лучшая воспроизводимость утренних уровней АД для СКАД: величина стандартного отклонения (SD) при использовании этого метода составила 10,8 мм рт.ст./6,9 мм рт.ст., а для СМАД – 15,6 мм рт.ст./11,9 мм рт.ст.; при этом отмечена хорошая корреляция между результатами СМАД и СКАД ($r=0,69-0,79$). Лучшую воспроизводимость результатов СКАД в этом исследовании можно объяснить большим числом измерений – 12-20 vs 6-10 при СМАД. По мнению авторов, подобные результаты свидетельствуют о большей надежности СКАД в оценке «конечного эффекта» (КЭ) препаратов. По данным [34] SD для усредненных значений СКАД, выполнявшегося в течение 2 дней, составило 6,9/4,7 мм рт.ст.; SD для 24-часовых величин СМАД составило 8,3/5,6 мм рт.ст.; для результатов ТАД – SD 11,0/6,6 мм рт.ст. Таким образом, воспроизводимость СКАД была наилучшей. Данная закономерность не относилась, однако, к результатам измерения пульсового АД (ПАД); наиболее воспроизводимые результаты были получены при СМАД. В работе [30] удовлетворительная воспроизводимость результатов СКАД в клинических исследованиях отмечена при наличии как минимум 6 достоверных измерений АД, при увеличении числа измерений существенного уменьшения SD не наблюдалось. Аналогичные результаты были получены в исследовании SMART (Self Measurement for the Assessment of the Response to Tradolapril) [35], где показано лишь незначительное улучшение воспроизводимости результатов СКАД при выполнении пациентами > 6 измерений. Таким образом, для получения надежных результатов при оценке эффективности антигипертензивной терапии при СКАД требуется примерно столько же измерений, что и при диагностике АГ [7], однако для специальных клинико-фармакологических исследований может понадобиться больший объем информации.

С помощью СКАД можно рассчитать некоторые характеристики суточного профиля (СП) АД, которые могут быть применены для оценки эффективности препаратов. В этих целях наряду с усредненными характеристиками предлагают использовать:

- отдельно утренние показатели АД, отражающие конечный эффект (КЭ) действия антигипертензивного препарата [36,37];
- отношение утреннего АД/вечернего АД (У/В) по аналогии с индексом конечный эффект/пи-

ковый эффект (КЭ/ПЭ), оценивающим равномерность антигипертензивного действия препаратов при использовании СМАД [38,39];

- величину, соответствующую разнице между утренним и вечерним АД (У-В), косвенно отражающую утренний подъем АД – JMS ABPM Study (Jichi Medical School Ambulatory Blood Pressure Monitoring) [40].

В многоцентровом исследовании EVEREST (EValuation of blood pressure self-monitoring of the RESidual efficacy of Telmiwsartan compared to perindopriili) [36] сравнивался антигипертензивный эффект телмисартана (40-80 мг утром) и периндоприла (4-8 мг утром) у 441 больного мягкой и умеренной АГ. СКАД проводилось в период КЭ препаратов в утренние часы после пробуждения. Полученные результаты свидетельствовали о достоверно большей эффективности телмисартана – на 3,4 мм рт.ст. для САД ($p<0,01$) и 1,4 мм рт.ст. для ДАД ($p<0,05$). Важно отметить, что обнаруженное различие в эффективности было сопоставимо с результатами нескольких аналогичных по дизайну и числу наблюдений исследований, где КЭ оценивался с помощью СМАД [41-45]. В другом рандомизированном, многоцентровом, двойном слепом, параллельном исследовании сравнивался антигипертензивный эффект ирбесартана 150 мг и валсартана 80 мг (эквивалентно ~ в 2 раза меньшей дозе ирбесартана) у 426 больных. Показатели утреннего АД после 8-недельного лечения достоверно различались ($p<0,01$) по величине, что свидетельствует в определенной степени о различиях в равномерности действия препаратов. Снижение САД/ДАД составило 10,2/6,3 мм рт.ст. и 7,0/3,8 мм.рт.ст. для ирбесартана и валсартана, соответственно, и было сопоставимо с результатами СМАД [37].

В недавно опубликованной работе, специальной целью которой было изучение равномерности действия антигипертензивных препаратов с помощью СКАД, использовались усредненные утренние и вечерние показатели СКАД и их отношение (У/В) [39]. Результаты вычисления У/В (САД/ДАД), полученные для четырех селективных блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II), позволили авторам разделить исследуемые препараты на 2 группы. В первой предполагаемая длительность эффекта БРА II составила > 24 часов. В этой группе величина У/В была $> 0,5$ и составила 0,69/0,88; 0,82/0,88 и 0,88/0,88 для кардесартана, валсартана и телмисартана, соответственно. Во второй группе продолжительность антигипертензивного действия была < 24 часов. Отношение У/В, вычисленное для лозартана составило всего 0,49/0,16. Как отметили исследователи, такие результаты в отношении равномерности эффекта лозартана были связаны с небольшой начальной дозой (25 мг), которая оказывала наименьшее влияние на утреннее АД по сравнению с другими изучаемыми препаратами.

Значительная распространенность «скрытой» утренней АГ у получавших антигипертензивную терапию больных была зарегистрирована с помощью СКАД в Ohasama Study – 25,8%. Одной из причин такого результата, возможно, явилась недостаточная длительность действия антигипертензивных препаратов, широко распространенных в период 1980–1990гг в Японии [46].

Необходимо, однако, обратить внимание на отсутствие в настоящее время общепринятого определения утренней АГ. В исследовании JMS ABPM было предложено использовать для этой цели разницу утренних и вечерних амбулаторных величин АД (У-В), что свидетельствует о постепенном внедрении в практику дополнительных характеристик СКАД. Значение этого показателя > 20 мм рт.ст. являлось независимым предиктором развития инсультов у пожилых больных АГ, получавших лечение [40].

Таким образом, применение в ряде исследований дополнительных показателей СКАД для оценки равномерности эффекта лечения позволило получить логичные результаты, однако информативность этих характеристик нуждается в дальнейшем изучении. Теоретически, «чувствительность» параметров СКАД (У/В, У-В) может быть выше соответствующих по смыслу показателей СМАД за счет большего числа измерений. Это позволило бы более точно определить эффект препаратов в ранние утренние часы и выявить больных с недостаточным контролем АД.

Наиболее достоверную информацию о возможностях амбулаторных методов измерения АД в оценке эффективности лечения можно было бы определить, проследив прогноз больных, получающих антигипертензивную терапию. Однако имеющаяся сегодня на эту тему информация ограничена и относится, в основном, к «суррогатным конечным точкам». В большинстве известных к настоящему моменту исследований – ТНОР [47], АРТН (Ambulatory blood Pressure and Treatment of Hypertension) [48] достоверных различий по динамике гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) в зависимости от метода контроля уровня АД получено не было. Однако необходимо отметить, что в группах амбулаторного измерения АД регресс ГЛЖ был достигнут с помощью менее агрессивной терапии. Возможно, если бы в этих работах учитывались не только усредненные показатели, но и величина У-В, как предлагают японские исследователи [40,49], результаты могли быть другими. В исследовании JMS ABPM у пациентов с неэффективным лечением АГ наибольшая выраженность ГЛЖ отмечена у больных с высокими величинами У-В [40]. В исследовании [49] у пациентов с хорошо контролируемым вечерним АД, но с величиной У-В > 10 мм рт.ст. индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ) был выше, чем у пациентов без утренней АГ (126 ± 18 vs 98 ± 18 г/м²).

Одной из немногих работ, в которых была предпринята попытка доказать непосредственные преимущества амбулаторного контроля эффективности лечения АГ с помощью СМАД, является исследование [50]. Однако количество наблюдений случаев ССЗ и смертности представляется недостаточным для убедительных выводов. Использование СКАД, лучше переносимое больными, видимо способствовало бы прогрессу в дальнейшем изучении этого вопроса. Японские исследователи наиболее активно работают в области изучения возможностей СКАД, в т.ч. в оценке эффективности лечения и в определении прогноза. Следует подчеркнуть, что для получения убедительных проспективных данных в Японии существует целый ряд условий: у населения имеется ~ 30 млн. домашних автоматических тонометров, материально-техническая база, высокий уровень потребления поваренной соли и связанный с этим значительный процент цереброваскулярных осложнений в популяции. В исследовании HOMED-BP (Hypertension Objective treatment based on Measurement by Electrical Devices of Blood pressure), впервые изучающем прогностические возможности метода СКАД с помощью средств беспроводной связи, начатом в Японии в марте 2001г, оценивается влияние на прогноз лечения тремя группами препаратов, употребляемыми в стране наиболее часто: АК, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина II (БРА II) в зависимости от намеченного уровня снижения АД. После каждого визита в клинику результаты СКАД отправляются через интернет организаторам исследования на центральный терминал, откуда обработка информации о необходимых изменениях в терапии передается обратно на терминал клиники. Планируется, что в HOMED-BP Study набор больных закончится в 2006г, а наблюдение за ними продлится до 2013г. К концу марта 2003г было рандомизировано 12% от запланированных 9 тыс. пациентов. По сообщению исследователей предварительно можно только говорить о хорошем качестве рандомизации, но темп достижения намеченного уровня АД недостаточен [51,52].

Таким образом, прогностическое значение результатов СКАД в оценке эффективности антигипертензивной терапии остается неясным ввиду необходимости проведения длительных, дорогостоящих исследований. Возможно, однако, что важны и относительно непродолжительные исследования, многие из которых рассматривались выше.

Сравнение двух методов измерения АД – СМАД и СКАД

СМАД в настоящее время рассматривается как метод, дающий более точную информацию об истинном уровне АД за 24 часа. При повторных

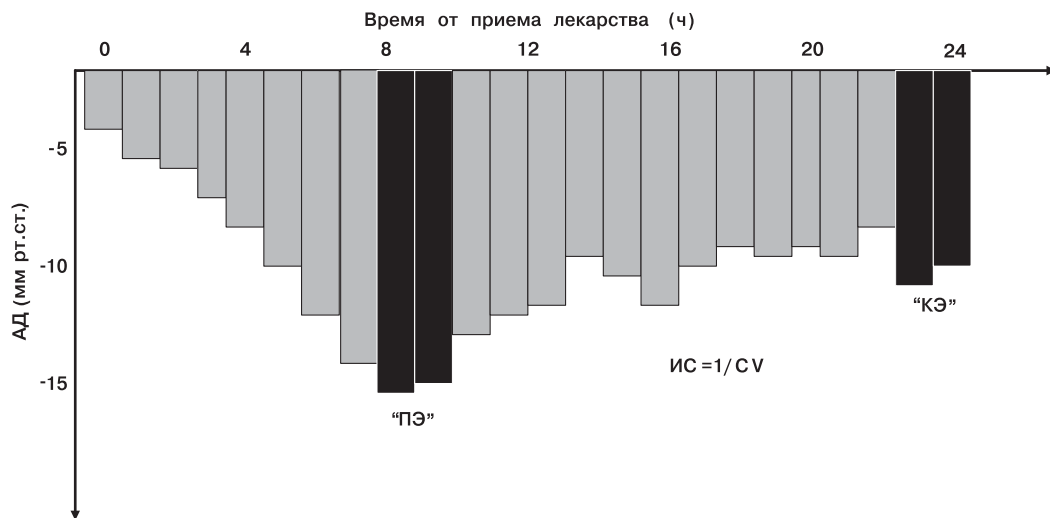


Рис. 3 Общий принцип расчета индексов равномерности [57].

СМАД у большинства пациентов со стабильной АГ без антигипертензивной терапии удается получить хорошо воспроизводимые результаты таких показателей как среднесуточные величины САД и ДАД, максимальные и минимальные уровни АД [5,6,53]. СМАД имеет два преимущества перед данными ТАД в оценке эффективности лечения [54]. Во-первых, СМАД позволяет отобрать пациентов со стабильной АГ, за счет того, что на его результаты практически не влияет тревожная реакция больного, и лица с ГБХ «отсеиваются» из кандидатов для активной антигипертензивной терапии. Во-вторых, метод обеспечивает врача объективной информацией о результатах лечения, что в частности позволяет избежать избыточного назначения препаратов [55]. В отношении влияния «эффекта плацебо» на результаты СМАД до сих пор нет единого мнения, однако большинство исследователей согласны считать его незначимым в сравнительно непродолжительных клинических исследованиях; для более длительных наблюдений вопрос остается открытым [56].

Метод СМАД, дающий большое число измерений в течение сравнительно короткого временного интервала, позволяет выделить отдельные параметры СП АД с разной степенью чувствительности к антигипертензивной терапии. Согласно результатам анализа базы данных ГНИЦ ПМ из большого числа дополнительных показателей СМАД по своей информативности превосходят ТАД, в частности показатели нагрузки давлением, величины КЭ и пикового эффекта (ПЭ) препаратов. «Чувствительность» коэффициента КЭ/ПЭ существенно зависит от способа расчета [54]. Весьма высокой значимостью, равной информативности усредненных величин амбулаторного АД, обладает индекс сглаживания (ИС) – Smoothness index (SI) – величина обратная коэффициенту вариации почасовых разностей

уровня АД до и на фоне лечения [57] (рисунок 3). Под информативностью в данном случае рассматривается «способность» характеристики статистически достоверно отличить результаты лечения от исходных данных (таблица 1).

Ввиду взаимозависимости характеристик СМАД, дополнительно был выполнен анализ совместной информативности показателей СМАД. Суть анализа заключалась в определении наиболее «чувствительного» параметра в каждой, предварительно созданной по математическому принципу группе характеристик СМАД, например средние индексы Вар, величины КЭ и ПЭ и др. В дальнейшем отобранные переменные анализировались совместно. Независимо информативными признаками при таком подходе оказались: ИС, дающий около 70% информации; величина ПЭ; ИВ [58]; индекс утренних часов – тройное произведение АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), скорости изменения АД [58].

Таблица 1

Информативность некоторых показателей СМАД и ТАД [54]

Показатели СМАД	Значения Т-критерия в пределах
Средние величины	12,4-6-9
ИВ	12,5-5,7
ИП	12,4-5,7
Максимумы АД	11,4-9,7
Утренние максимумы АД	9,3-7,8
ИС	12,4-12,0
КЭ	9,6-7,2
ПЭ	10,1-6,9
ТАД	8,5-7,4

Примечание: ИВ – индекс времени, ИП – индекс площади.

Из этого следует, что характеристикам равномерности принадлежит важная роль в оценке эффективности антигипертензивной терапии. Ключевым индексом равномерности принято считать отношение КЭ/ПЭ. С 1988г Управление США по контролю за лекарствами и продуктами (Food and Drug Administration – FDA) ввело правило регистрации новых антигипертензивных препаратов, по условиям которого при однократном приеме в сутки КЭ лекарственного препарата должен быть не < 50% ПЭ, т.е. $\text{КЭ/ПЭ} \geq 0,5$ [59-61]. Однако в 1997г был предложен ИС, дающий более полную информацию о контроле уровня АД в течение 24 часов [62-64], но игнорирующий временные характеристики антигипертензивного эффекта [63]. ИС превосходит возможности индекса КЭ/ПЭ в оценке эффективности антигипертензивной терапии за счет: лучшей воспроизводимости [63,67]; высокой способности отличить прием плацебо от активного лечения; прогностических свойств в отношении регрессии ГЛЖ [62,68] и толщины комплекса интима-медиа сонных артерий [63]. Статистически достоверным значением антигипертензивного эффекта для ИС, возможно, является величина $> 0,5$ [64]. При клинически удовлетворительном антигипертензивном эффекте значение этой переменной близко к 1, а у некоторых авторов [65,66] превышает эту величину, что связано, по-видимому, с особенностями анализа результатов и отбором пациентов в исследования.

В целом, при многих неоспоримых достоинствах, одним из недостатков метода СМАД является возможная переоценка антигипертензивного эффекта [69], что обусловлено феноменом регрессии к

среднему [7], проявляющимся у ряда информативных характеристик СП. Проведение двух исходных СМАД позволяет проследить и учесть эту закономерность [70,71]. Однако такой подход приводит к еще большему удорожанию обследования, а также ряду возможных неудобств для пациентов, ухудшая приверженность лечению [69].

В связи с этим интересно сравнить возможности двух дополнительных методов измерения АД в оценке эффективности антигипертензивного лечения (таблица 2). Остановимся подробнее на некоторых данных этой таблицы.

Целесообразность подробного анализа данных СКАД в настоящее время не ясна, что можно объяснить некоторыми методическими проблемами: нерешен окончательно вопрос о сроках и количестве измерений при СКАД; различие исследований, проведенных к настоящему моменту, по дизайну и числу участников; невозможность оценки уровня ночного АД; ограниченный объем информации о Вар АД в дневное время при СКАД.

Все же возможность более подробного анализа данных СКАД должна приниматься во внимание, поскольку, как указывалось выше, информативность некоторых специальных характеристик амбулаторного АД значительно превосходит информативность ТАД [12,54,60,75]. К наиболее изученным параметрам СКАД – У/В, У-В, можно отнести усредненные величины ПАД [73]. Теоретически, на основании СКАД возможен также анализ нагрузки давлением, Вар АД [76] и других показателей.

Доказательства потенциально большей информативности СКАД перед СМАД в оценке эффективности антигипертензивного действия препа-

Таблица 2

Сравнительная характеристика результатов СМАД и СКАД в оценке эффективности антигипертензивной терапии

Характеристики	СМАД	СКАД
Разнообразие параметров	+++	+
Отсутствие влияния тревожной реакции [22,29]	++	+++
Отсутствие влияние эффекта «плацебо»	+?	+?
Воспроизводимость параметров [7,18,30,31,34,35,68,72,]	++	+?
Информативность параметров по сравнению с ТАД [37,73]	+++	+?
Возможность длительного контроля лечения	-	+++
Переносимость метода [31,50]	++	++
Оценка эффективности лечения [7,18]	+++	++
Оценка равномерности антигипертензивного эффекта [38,54,63,74]	+++	+?
Оценка ИАГ [17,40,49]	+++	+?
Прогностическая ценность динамики параметров [33,40,48-50,63]	+++	+?
Уменьшение выборки для демонстрации эффекта по сравнению с ТАД [7,34]	++	+++
Влияние на мощность исследования по сравнению с ТАД [7,18]	++	+++
Экономическая выгода (стоимость метода и лечения) по сравнению с ТАД [7,47,48,50]	+?	++

Примечание: +, ++, +++ – наличие и выраженность преимущества метода; +? – при наличии потенциального преимущества метода отсутствие достаточно убедительной информации; - – отсутствие преимущества метода.

ратов представлены лишь в некоторых работах, в которых анализировались преимущественно усредненные характеристики домашнего измерения АД.

С другой стороны, проспективная ценность результатов СМАД изучена больше. Есть сведения, что прогностическое значение динамики результатов СМАД выше, чем у СКАД. По данным исследования SAMPLE (Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation) показатели СМАД обладают значительно более сильной корреляционной связью с регрессией ГЛЖ у больных, получавших эффективную антигипертензивную терапию, чем результаты СКАД; при этом оба метода превосходили в этом отношении данные ТАД [68,77]. Стоит, однако, отметить, что в этом классическом исследовании СКАД выполняли только в день проведения СМАД (исходно, через 3, 12 месяцев и в конце плацебо-периода) и к тому же проводилось только по 2 измерения утром и вечером. В то же время Staessen J, et al. 1997, 2004 не выявили различий в регрессии ГЛЖ после пятилетнего наблюдения за больными с терапией, основанной либо на результатах СМАД [48], либо на данных СКАД [47], по сравнению с теми пациентами, лечение которых проходило под контролем ТАД.

В отношении прогностического значения динамики дополнительных характеристик амбулаторного АД, за исключением индексов равномерности эффекта у больных АГ под влиянием терапии, в настоящее время можно рассуждать по ряду причин скорее теоретически. Рассмотрим для примера индексы Вар АД. Во-первых, даже исходную Вар АД одни исследователи [78,79] не считают возможным рассматривать как предиктор сердечно-сосудистого риска, из-за ее связи с возрастом и уровнем амбулаторного АД, тогда как другие [80,81] сообщают о ее независимой информативности в прогнозе, опираясь на данные исследований Ohasama и PAMELA (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni). Во-вторых, разнообразие фенотипов АГ определяет сравнительно низкую воспроизводимость Вар АД [13]. В-третьих, весьма сложно показать взаимосвязь динамики дополнительных показателей амбулаторного АД и признаков поражения органов-мишеней при АГ, воспроизводимость которых также ограничена [64].

Использование СМАД и СКАД может уменьшить размер выборки, необходимой для демонстрации эффекта препарата в клинических исследова-

ниях по сравнению с данными ТАД. Надо отметить, что СМАД несколько уступает СКАД в повышении «чувствительности» исследований в оценке эффективности лечения. СКАД сокращает в 2 раза число пациентов, необходимых для выявления разницы в 10 и 5 мм рт.ст. для САД и ДАД соответственно. Чтобы выявить различие антигипертензивного эффекта двух препаратов в 10 мм рт.ст. для САД в исследованиях с параллельным дизайном потребуется 51 участник при использовании ТАД, 29 – при СМАД и 20 – при СКАД [34]. Для определения различий для ДАД в 5 мм рт.ст. необходимо участие 73, 53 и 37 пациентов, соответственно. Риск α -ошибки – принятия ошибочного решения, что различие существует, при применении СКАД может быть ниже в 20 и 40 раз при сравнении с СМАД и ТАД соответственно [34].

В связи с вышеизложенным, СКАД можно рассматривать как надежный, но менее дорогостоящий метод, альтернативный СМАД [72]. Нивелирование тревожной реакции на измерение, высокая воспроизводимость результатов, хорошая переносимость, доступность, возможность уменьшения количества визитов к врачу, коррекция чрезмерной антигипертензивной терапии в более ранние сроки, повышение приверженности лечению пациентов, снижение стоимости терапии, прогностические возможности служат важными преимуществами метода. Невозможность оценки ночного уровня и дневной Вар АД ограничивают возможности СКАД.

Получение фактически уникальной информации [69] дает методу СКАД потенциальные преимущества перед другими методами измерения АД в современных исследованиях. Возможность длительного наблюдения и неповерженность регрессии к среднему делают, вероятно, усредненные характеристики СКАД более «чувствительными» при оценке эффективности препаратов по сравнению со средними значениями СМАД. С другой стороны, метод СМАД представляется более информативным в оценке равномерности антигипертензивного эффекта. Поэтому важной задачей представляется уточнение показаний для использования СКАД в области клинической фармакологии, в частности установление оптимальных режимов выполнения СКАД, разработка рациональных методов анализа данных. Решение этих проблем актуально как в исследовательских целях, так и для совершенствования системы профилактических программ по контролю АГ в практическом здравоохранении.

Литература

1. Manchia G. Clinical use of ambulatory blood pressure. Am J Hyper 1989; 2: 505-45.
2. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21:1011-53.
3. Pickering T, James GD, Mallion JM, et al. Task Force V. White-coat hypertension. Blood Press Monit 1999; 4: 333-41.
4. Schnall PL, Pickering TG, Karasek RA. The relationship of job characteristics, social support and psychological traits to ambulatory blood pressure-initial of a case-control study. Circulation 1987; 76(4): 396-401.
5. Staessen JA, Fagard R, Lutgarde T, et al. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older people with isolated systolic hypertension (Syst-Eur Trial). Lancet 1997; 350: 757-84.
6. Шакирова Г.О., Ошепкова Е.В., Рогоза А.Н. и др. Баро-

- рецепторный контроль и суточная вариабельность АД у больных с «мягкой» артериальной гипертензией и гемодинамически незначимым атеросклеротическим поражением сонных артерий. Кардиология 1992; 11(2): 15-8.
7. Asmar R, Zanchetti A. Guidelines for the use of self blood pressure monitoring : a summary report of the first international consensus conference. J Hypertens 2000; 18: 493-508.
 8. Rhombery F, Bachman D, Bachtold H, Muller P. Initial experience with the calcium antagonist tiapamil in the treatment of hypertension. Schweiz Med Wochenschr 1983; 113: 1845-6.
 9. Schu D, De Gori D. Antihypertensive effect of tiapamil, a calcium antagonist. Double-blind placebo crossover study. Cardiology 1982; 69(Suppl 1): 99-104.
 10. Caruana M, HL-Khawaja I, Prince H, Raftery EB. Effects of tiapamil, a new calcium channel blocker, on ambulatory intra-arterial blood pressure and exercise induced changes of blood pressure. J Cardiovasc Pharmacol 1983; 8: 1074-7.
 11. Lacourciere Y, Carrier M, Toal CB. Efficacy and tolerability of tiapamil in patients with mild to moderate essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1989; 14: 166-70.
 12. Staessen J. Ambulatory blood pressure in clinical trials. Blood Press Monit 2000; 5: 39-41.
 13. Kario K. Clinician's manual on early morning risk management in hypertension. Current Medicine Group LDT; 2005: 68 p.
 14. Mallion JM, Genes N, Vaur L, et al. Blood pressure levels, risk factors and antihypertensive treatments: lessons from the SHEAF study. J Hum Hypertens 2001; 15(12): 831-2.
 15. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, et al. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. JAMA 2004; 291(11): 1342-9.
 16. Kario K, Eguchi K, Umeda Y, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and cerebrovascular disease in elderly hypertensives. Response. Circulation 2003; 108: 72e-3.
 17. Vetter W, Hess L, Brignoli R. Influence of self-measurement of blood pressure on the responder rate in hypertensive patients treated with losartan: results of the SVATCH Study. Standard vs Automatic Treatment Control of COSAAR in Hypertension. J Hum Hypertens 2000; 14(4): 235-41.
 18. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendation for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals. Part 1: Blood Pressure Measurement in Humans. A Statement for Professionals From the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. Circulation 2005; 111: 697-716.
 19. Yarows SA, Julius S, Pickering TG. Home blood pressure monitoring. Arch Intern Med 2000; 160: 1251-7.
 20. Brook RD. Home blood pressure: accuracy is independent of monitoring schedules. Am J Hypertens 2000; 13: 625-31.
 21. Цагареишвили Е.В., Ощепкова Е.В., Зелвиан П.А., Рогоза А.Н. Возможности метода самоконтроля артериального давления оценки эффективности гипотензивной терапии индапамидом и повышении приверженности к лечению у больных гипертонической болезнью в амбулаторных условиях. Кардиология 2004; 8: 62-6.
 22. Stergiou GS, Zourbaki AS, Skeva II, Mountokalakis TD. White coat effect detected using self-monitoring of blood pressure at home: comparison with ambulatory blood pressure. Am J Hypertens 1998; 11: 820-7.
 23. Den Hong E, Celis H, Vandenhoven G, et al; THOP investigators. Determinants of white-coat syndrome assessed by ambulatory blood pressure or self-measured home blood pressure. Blood Press Monit 2003; 8(1): 37-40.
 24. Kjeldsen SE, Hedner T, Syvertsen JO, Lund-Johansson L; NORDIL Group. Nordic Diltiazem. Comparison of home and office blood pressure in treated hypertensive in the Nordic Diltiazem (NORDIL) Study. Blood Press 2002; 11(6): 371-6.
 25. Stergiou GS, Thomopoulou GC, Skeva II, Mountokalakis TD. Home blood pressure normalcy: the Didima study. Am J Hypertens 2000; 13: 678-85.
 26. Kjeldsen SE, Hedner T, Jamerson K, et al. Hypertension optimal treatment (HOT) study: home blood pressure in treated hypertensive subjects. Hypertension 1998; 31: 1014-20.
 27. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patient with hypertension principal result of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet 1998; 351: 1755-62.
 28. Reims H, Fossum E, Kyeldsen S, Julius S. Home blood pressure monitoring. Current knowledge and directions for future research. Blood Pressure 2001; 10: 271-87.
 29. Parati G, Ulian L, Sampieri L, et al. Attenuation of the 'white-coat' effect by antihypertensive treatment and regression of target organ damage. Hypertension 2000; 35: 614-20.
 30. Imai Y, Ohkubo T, Hozawa A, et al. Usefulness of home blood pressure measurements in assessing the effect of treatment in a single-blind placebo-controlled open trial. J Hypertens 2001; 19: 179-85.
 31. Ragot S, Genes N, Vaur L, Herpin D. Comparison of three pressure measurement methods for the evaluation of two antihypertensive drugs: feasibility, agreement and reproducibility of blood pressure response. Am J Hypertens 2000; 13(6 Pt 1): 632-9.
 32. Campo C, Fernandez G, Gonzalez-Esteban J, et al. Comparative study of home and office blood pressure in hypertensive patients treated with enalapril/HCTZ 20/6 mg: the ESPADA study. Blood Press 2000; 9: 355-62.
 33. James GD, Pickering TG, Harshfield GA, et al. The reproducibility of average ambulatory, home and clinic pressures. Hypertension 1988; 11: 545-9.
 34. Stergiou GS, Baibas NM, Gantzaru AP, et al. Reproducibility of home, ambulatory and clinic blood pressure: implications for the design of trials for the assessment of antihypertensive drug efficacy. Am J Hypertens 2001; 14: 38A.
 35. Chatellier G, Dutrey-Dupagne C, Vaur L, et al. Home self blood pressure measurement in general practice. The SMART study. Am J Hypertens 1996; 9(7): 644-52.
 36. Ragot S, Ezzaher A, Meunier A, et al. Comparison of effect of telmisartan vs perindopril using self blood pressure measurement: EVEREST Study. J Hum Hypertens 2002; 16(12): 865-73.
 37. Mancia G, Korlipara K, van Rossum P, et al. An ambulatory blood pressure monitoring study of the comparative efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and valsartan. Blood Press Monit 2002; 7: 135-42.
 38. Menard J, Chatellier G, Day M, Vaur L. Self-measurement of blood pressure at home to evaluate drug effects by the trough: peak ratio. J Hypertens 1994; 12(Suppl 8): S21.
 39. Nishimura T, Hashimoto J, Ohkubo T, et al. Efficacy and duration of action of the four selective angiotensin II subtype 1 receptor, losartan, candesartan, valsartan and telmisartan, in patients with essential hypertension determined by home blood pressure measurements. Clin Exp Hypertens 2005; 27(6): 477-89.
 40. Kario K, Shimada K, Pickering TG. Clinical implication of morning blood pressure surge in hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 2003; 42(Suppl): S87-91.
 41. White WB, Lacourciere Y, Davidai G. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure: impact on the early morning period. Am J Hypertens 2004; 17: 347-53.
 42. Lacourciere Y, Krzesinski JM, White WB, et al. Sustained antihypertensive activity of telmisartan compared with valsartan. Blood Press Monit 2004; 9: 203-10.
 43. Lacourciere Y, Lenis J, Orchard R, et al; on behalf the Canadian Telmisartan Study Group. A comparison of the efficacies and duration of action of the angiotensin II receptor blockers telmisartan and amlodipine. Blood Press Monit 1998; 3: 295-302.
 44. Lacourciere Y, Neutel J, Koval SE, et al. A prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan vs ramipril in mild-to-moderate hypertensives using ambulatory blood pressure monitoring. 9th Annual Meeting of the European Council for Blood Pressure and Cardiovascular Research (ECCR), Nice. 1-3 October 2004. Hypertension 2004; 44: 576.
 45. Williams B, Grosse P, Lowe L, et al. Superior BP reduction in the last 6 h of the dosing interval with once-daily telmisartan vs ramipril. 9th Annual Meeting of the European Council for

- Blood Pressure and Cardiovascular Research (ECCR), Nice. 1-3 October 2004. *Hypertension* 2004; 44: 576.
46. Chonan K, Hashimoto J, Ohkubo T, et al. Insufficient duration of action of antihypertensive drugs mediates high blood pressure in the morning in hypertensive population: the Ohasama study. *Clin Exp Hypertens* 2002; 24(4): 261-75.
 47. Staessen JA, Den Hong E, Celis H, et al. Treatment of Hypertension Based on Home or Office Blood Pressure (THOP) Trial Investigators. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office: randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(8): 955-64.
 48. Staessen JA, Byttebier G, Buntinx F, et al. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement. *JAMA* 1997; 278: 1063-72.
 49. Ikeda T, Yamamoto K, Okado J, et al. Morning rise in blood pressure associates with hypertensive cardiovascular complications. *J Hypertens* 2002; 20(Suppl 4): S150.
 50. Luders S, Rothemeyer M, Zuchner C, et al. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) vs. Office blood pressure measurement (OM) – A prospective longterm study on the benefits during antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1998; 16(Suppl. 2): S215.
 51. Aoki Y, Asayama K, Ohkubo T, et al. HOMER-BP Study Group. Progress report on the HOMED-BP Study: hypertension objective treatment based on measurement by electrical devices of blood pressure study. *Clin Exp Hypertens* 2004; 26(2): 119-27.
 52. Saito S, Asayama K, Ohkubo T, et al. HOMER-BP Study Group. The second progress report on the Hypertension Objective treatment based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure (HOMER-BP) study. *Blood Press Monit* 2004; 9(5): 243-7.
 53. Fitzgerald DJ, O'Malley K, O'Brien ET. Reproducibility of ambulatory blood pressure recording. *New York* 1983; 71-4.
 54. Горбунов В.М., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Сравнительная информативность различных способов анализа результатов суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии. *Кардиоваск тер профил* 2003; 2(1): 17-25.
 55. Горбунов В.М. Проблемы оценки эффективности антигипертензивной терапии с помощью суточного мониторирования артериального давления. *Кардиология* 2003; 10: 105-12.
 56. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Хирманов В.Н. Артериальное давление в исследовательской клинической практике. *Москва «Реафарм»* 2004; 198-9.
 57. Parati G, Omboni S, Rizzoni D, et al. The smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1685-91.
 58. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Под ред. Арабидзе Г.Г. и Атькова О.Ю. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии. *Методические вопросы* 1997; 52 с.
 59. Rose M, MacMahon FG. Some problems with antihypertensive drug studies in the context of the new guidelines. *Am J Hypertens* 1990; 3: 151-5.
 60. Mancia G, Casadei R, Mutti E, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of antihypertensive treatment. *Am J Med* 1989; 87(Suppl 6b): S64-9.
 61. Lipicky RJ. Trough: peak ratio: the rationale behind the United States Food and Drug administration recommendations. *J Hypertens* 1994; 12(Suppl 8): S17-9.
 62. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment – induced Regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997; 95: 1464-70.
 63. Rizzoni D, Muesan ML, Salvetti M, et al. The smoothness index, but not the trough-to-peak ratio predicts changes in carotid artery wall thickness during antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2001; 19: 703-11.
 64. Горбунов В.М. Рациональное использование 24-часового мониторирования артериального давления для оценки эффективности антигипертензивной терапии. *Автореф дисс докт мед наук* 2003; 34-5.
 65. Coca A, Calvo C, Sorbino J, et al. Once-daily fixed-combination irbesartan 300 mg/hydrochlorothiazide 25 mg and circadian blood pressure profile in patients with essential hypertension. *Clin Ther* 2003; 25(11): 2849-64.
 66. Palatini P, Mugellini A, Spagnuolo V, et al. Investigators Group. Comparison of the effects on 24-h ambulatory blood pressure of valsartan and amlodipine? Alone or in combination with a low-dose diuretic, in elderly patients with isolated systolic hypertension (Val-syst Study). *Blood Press Monit* 2004; 9(2): 91-7.
 67. Parati G, Ulian L, Santucci C, Mancia G. Reproducibility of blood pressure measurements. *Blood Press Monit* 1996; 1: 205-9.
 68. Mancia G, Parati G. Importance of smooth and sustained blood pressure control in preventing cardiovascular morbidity and mortality. *Blood Press (Suppl.)* 2001; 3: 26-32.
 69. Горбунов В.М. Значение самостоятельного измерения артериального давления больными с артериальной гипертонией. *Кардиология* 2002; 1: 58-66.
 70. Горбунов В.М. Значения исследования различных видов вариабельности артериального давления у больных с артериальной гипертонией. *Кардиология* 1997; 1: 66-9.
 71. Горбунов В.М., Метелица В.И., Дуда С.Г. и др. Степень ночного снижения артериального давления: воспроизводимость и эффект трех β-блокаторов. *Кардиология* 1999; 4: 21-5.
 72. Palatini P. Importance of various methods of blood pressure measurement in clinical trials. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2(4): 362-9.
 73. Stergiou GS, Efstathiou SP, Skeva II, et al. Assessment of drug effects on blood pressure and pulse pressure using clinic, home and ambulatory measurements. *J Hum Hypertens* 2002; 16(10): 729-35.
 74. Omboni S, Parati G, Zanchetti A, Mancia G. Calculation of the trough: peak ratio of antihypertensive treatment from ambulatory blood pressure: methodological aspects. *J Hypertens* 1995; 13: 1105-12.
 75. Mancia G, Di Rienzo M, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring; use in hypertension research and clinical practice. *Hypertension* 1993; 21:510-24.
 76. Imai Y, Hozawa A, Ohkubo T, et al. Predictive values of automated blood pressure measurement: what can we learn from the Japanese population – the Ohasama study. *Blood Press Monit* 2001; 6(6): 335-9.
 77. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, et al. For the Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation (SAMPLE) Study Group. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997; 95: 1464-70.
 78. Parati G. Blood pressure variability, target organ damage and antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2003; 21: 1827-30.
 79. Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, et al. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Press Monit* 1996; 1: 3-11.
 80. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama Study. *Hypertension* 2000; 36: 901-6.
 81. 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: 710-4.

Поступила 18/10-2005