

Клинико-патогенетические аспекты variability артериального давления при артериальной гипертензии

А.В. БАРСУКОВ, А.А. ГОРЯЧЕВА

Clinical and Pathogenetic Aspects of Blood Pressure Variability in Hypertension

A.V. BARSUKOV, A.A. GORYACHEVA

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Смоленская государственная медицинская академия

Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой одну из ведущих проблем современной медицины, являясь значимой причиной инвалидизации и летальных исходов у лиц трудоспособного возраста. В Российской Федерации АГ служит ведущим фактором риска возникновения инфаркта миокарда и инсульта, которые составляют 40% в структуре причин смерти среди взрослого населения и более 80% всех случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. По данным ВОЗ, Россия имеет самый высокий среди развитых стран Европы показатель смертности от указанных болезней. Профилирование больных с АГ по тому или иному клинико-диагностическому или патогенетическому признаку (наследственная **отягощенность**, психологические особенности личности, характер гипертензионного синдрома, тип кинетики кровообращения, рениновый профиль плазмы и т. д.) весьма важно с точки зрения селективности подбора гипотензивной терапии у каждого конкретного пациента [1–3]. Активное применение суточного **мониторирования АД (СМАД)** открыло широкие перспективы в плане выделения среди лиц с АГ категорий больных, имеющих неблагоприятные изменения суточного профиля АД не только по высоким абсолютным значениям АД, но и по его изменчивости, степени ночного снижения, длительности нагрузки давлением.

Очевидна целесообразность дифференцированного подхода к проведению лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с нормальной и повышенной variability АД (VarAD) на протяжении суток. В последнее десятилетие у исследователей сложилось впечатление о потенциальном неблагоприятии избыточной VarAD [4–6]. С ней ассоциируются раннее поражение органов-мишеней (мозг, сердце, почки) и большая частота выявления инсульта, инфаркта миокарда, хронической почечной недостаточности.

Известны некоторые механизмы повышения риска сердечно-сосудистых осложнений, напрямую связанных с быстрым или значительным колебанием гемодинамической нагрузки: повышение потребности миокарда в кислороде и ухудшение снабжения им из-за повышенной коронарной **резистентности** и снижения сосудистой реактивности, что усугубляет несоответствие между запросом в кислороде и его доставкой; повышение нагрузки на нестабильную атеросклеротическую бляшку, что может спровоцировать ее разрыв и запуск процессов тромбообразования [7]; парадоксальная вазоконстрикция склерозированных коронарных артерий вследствие нарушения процессов микрососудистой вазодилатации [8]; увеличение напряже-

ния сдвига, направленного на эндотелий сосудов, что способствует усилению его дисфункции [9].

Сегодня является общепризнанной концепция рациональной гипотензивной терапии больных с АГ с учетом особенностей суточного профиля АД, факторов риска заболевания, поражения органов-мишеней [10, 11]. Несмотря на успехи в расширении использования хронобиологического подхода к лечению АГ, отсутствуют четкие представления об оптимальной терапии пациентов с избыточной изменчивостью АД на протяжении суток.

АД, как и всем физиологическим параметрам организма, свойственны колебания, которые, очевидно, могут быть выявлены только при 24-часовом мониторинге. Наиболее часто VarAD рассчитывается как стандартное отклонение от средней или коэффициент variability средней величины АД за сутки, день и ночь. VarAD считается повышенной, если она превышает нормальные показатели хотя бы за один период времени. До настоящего времени не установлены четкие критерии нормальной и повышенной VarAD. Мета-анализ ряда исследований, выполненный в начале 90-х годов, позволил установить ориентировочные нормальные значения variability систолического АД (VarСАД), рассчитываемой как стандартное отклонение от показателей САД, не превышающее 15,2 мм рт.ст. в среднем за сутки (15,5 и 14,8 мм рт.ст. днем и ночью соответственно) [6]. В то же время другие авторы верхним пределом нормальной VarСАД рекомендуют считать 11,9 мм рт.ст. в дневные часы и 9,5 мм рт.ст. в ночные [12]. Обнаружено, что до 75% больных с АГ имеют повышенные значения среднесуточной VarAD.

При анализе соотношения показателей VarAD с другими параметрами СМАД у больных с АГ установлено следующее. Среди молодых лиц с АГ 1-й степени и пациентов среднего возраста с АГ 2-й степени, предварительно разделенных на группы по степени стабильности гипертензионного синдрома, было продемонстрировано значимое преобладание величин VarAD в разное время суток на фоне недостаточного снижения АД ночью у тех испытуемых, у которых длительность нахождения значений АД в гипертензивном диапазоне соответствовала более 50% числа измерений за сутки (стабильный гипертензионный синдром). При дифференцированном подходе к оценке показателей СМАД у пожилых лиц с АГ, имевших разную степень **постпрандиальной** гипотензии, оказалось, что уровень VarСАД у пациентов с наибольшей выраженностью снижения АД после приема пищи в среднем за сутки и дневные часы заметно превосходил таковой у больных с наименьшей степенью постпрандиальной гипотензии [13]. Значимых различий в степе-

ни ночного снижения АД среди пациентов указанных групп не было выявлено, однако степень утреннего прироста АД оказалась наибольшей среди больных, у которых наблюдалась максимальная выраженность снижения АД после еды. Данные магнитно-резонансной **томографии**, выполнявшейся у обследованных лиц, свидетельствуют о значительно более высокой частоте выявления ишемических и постишемических очагов в головном мозге (протекавших бессимптомно!) у лиц с наибольшей выраженностью постпрандиальной гипотензии и высокой ВарСАД.

Считается установленным участие вегетативной нервной системы в изменчивости цифр АД на протяжении суток у больного с АГ и здорового человека. Влияние симпатического тонуса на ВарАД подтверждено следующими фактами: введение экспериментальным животным **α -адреноблокатора** празозина в отличие от **каптоприла** и гидралазина угнетало изменчивость АД [14]; у пациентов с семейной амилоидной полинейропатией ВарАД снижена [15]; повышенная симпатическая активность в поперечнополосатой мышце у здорового человека коррелирует с величиной ВарАД в дневные часы суток [16]; уровень норадреналина в крови у лиц с АГ с повышенной ВарАД превосходит таковой у пациентов с нормальной ВарАД [17]; прирост секреции норадреналина у молодых пациентов с АГ, имеющих повышенную среднесуточную ВарАД, в период воздействия динамической физической и интеллектуально-эмоциональной нагрузок значительно превышает таковой у больных с АГ, у которых по данным СМАД были обнаружены нормальные величины ВарАД.

Вместе с тем в экспериментальных работах А. Ferrari и соавт. [18] было показано, что симпатэктомия у спонтанно гипертензивных крыс при помощи 6-гидроксидофамина приводила к резко выраженному изменению ЧСС и ВарАД. Холинергическая блокада атропином, произведенная в дополнение к симпатэктомии, привела к уменьшению вариабельности ЧСС и дальнейшему возрастанию ВарАД. Результаты исследований позволили авторам сделать заключение, что при утрате симпатического контроля за сосудистым тонусом вагозависимое увеличение вариабельности ЧСС противодействует приросту ВарАД, вероятно, посредством быстрых изменений величины сердечного выброса, что частично компенсирует (ограничивает) колебания периферического сосудистого сопротивления.

По мнению некоторых исследователей [5, 19], повышенная ВарАД может служить отражением избыточной рефлекторной реактивности симпатического звена вегетативной нервной системы, а также сниженной чувствительности барорефлекса. Показано, что после денервации механорецепторных зон аорты и каротидного синуса часто наблюдается лабильность АД. Это позволяет согласиться с тем, что одна из функций барорефлекса — минимизация отклонений АД при воздействии различных раздражителей. Установлено, что по мере прогрессирования АГ суточная ВарАД возрастает, а степень суточных колебаний АД находится в обратной зависимости от чувствительности кардиохронотропного компонента барорефлекса [20]. Авторы полагают, что в условиях повседневной жизнедеятельности человека суточные колебания АД обусловлены рефлекторными влияниями преимущественно на

периферическое сосудистое сопротивление, а не на сердечный выброс.

В последние годы интенсивно изучается роль важнейшего гормона, регулирующего пищевое поведение, — лептина — в изменении симпатической активности. Установлено, что лептин, продуцируемый в белой жировой ткани, угнетает аппетит через увеличение секреции гипоталамического кортикотропин-рилизинг-фактора и связанное с этим возрастание симпатической активности в бурой жировой ткани, почках, надпочечниках [21–23]. Экспериментальные исследования показали, что введение лептина в III желудочек мозга сопровождается достаточно быстрым повышением уровня кортикотропин-рилизинг-фактора, АД [24]. Лептину свойственно и самостоятельное симпатизирующее и прогипертензивное действие, которое сопровождается приростом ВарАД, что было продемонстрировано при внутривенном введении этого гормона [21]. Следует отметить, что сердечно-сосудистые реакции в ответ на введение лептина лабораторным животным реализовались только спустя 6 ч.

Существует точка зрения, что повышенная ВарАД детерминирована генетически. Сопоставление данных о распределении генотипов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у лиц молодого возраста с АГ с особенностями суточного профиля АД показало [25], что носительство генотипа II гена АПФ (что наблюдается у 17% лиц с АГ) является маркером более выраженной нагрузки давлением и повышенной ВарАД. При анализе структурной организации гена рецепторов ангиотензина II (**ATR1**) и показателей СМАД у молодых мужчин с АГ было отмечено, что носительство генотипа **AA** гена **ATR1** (встречается у 33% пациентов) служит маркером более высоких значений АД и его изменчивости в течение суток [26].

В проспективном исследовании Е. Lurbe и соавт. [27] было обнаружено, что масса тела при рождении человека оказывает влияние на уровень АД и его ВарАД в детстве, подростковом возрасте и даже у взрослых. Наиболее отчетливые различия гипертензивного характера наблюдались при сопоставлении взрослых испытуемых, у которых масса тела при рождении составляла менее 2,5 и 3,5 кг соответственно. У первых среднесуточный уровень АД, ВарАД достоверно превышали таковые у вторых. При интерпретации установленных данных авторы делают акцент на низкий уровень натрийуреза у лиц, имевших при рождении массу тела меньше 2,5 кг.

Психологические особенности личности также сопряжены с показателями суточного профиля АД. Е. Karlstrom и соавт. (1996) сообщили о достоверном преобладании ВарСАД на протяжении суток у здоровых добровольцев, имевших психологический тип А по сравнению с лицами, имевшими тип В. При этом различий в абсолютных значениях АД не было выявлено.

Таким образом, повышенная ВарАД отражает высокую сосудистую реактивность, обусловленную увеличенной сократимостью гладкомышечных клеток, гиперсимпатикотонией, **снижением** активности барорефлекса и некоторыми другими факторами.

В последние годы накоплен огромный фактический материал, касающийся морфометрических парамет-

ров сердца у больных с АГ. К настоящему времени имеются сведения о неблагоприятном влиянии повышенной изменчивости АД на морфофункциональное состояние органов-мишеней у лиц с АГ. ВарАД **рассматривается** как сильный, независимый от абсолютных среднесуточных значений АД предиктор **сердечно-сосудистого риска**, поскольку достоверно коррелирует с выраженностью ремоделирования левого желудочка [28]. Е.В. Ощепкова и соавт. [5] показали, что для "гипертоников" с высокой ВарАД характерно более выраженное поражение сердца, почек, сосудов глазного дна. Сообщается [29] о большем проценте случаев инфаркта миокарда и инсульта именно у больных с мягкой АГ с высокой ВарАД. Важно, что при обследовании больных со стабильно более высоким АД, но меньшей его вариабельностью частота указанных осложнений была заметно меньше. А. Мејја и соавт. [30], напротив, отметили меньшую частоту поражения **органов-мишеней** у больных с лабильной АГ по сравнению с пациентами, имеющими стойко повышенные значения АД на протяжении суток. Противоречивость данных о значимости вариабельного АД, вероятно, объясняется гетерогенностью форм АГ, различиями в формировании групп больных, разнообразием методических подходов к оценке вариабельного АД.

На фоне увеличенной ВарАД миокард левого желудочка испытывает большую нагрузку, что может сопровождаться ранним развитием гипертрофии кардиомиоцитов. Более сложные гемодинамические условия функционирования сосудистого русла способствуют также ускорению гипертрофии гладкомышечных клеток и развитию ригидности стенки сосуда. Остается дискуссионным вопрос об очередности развития поражения органов-мишеней и прироста ВарАД: либо повышенная ВарАД приводит к усилению тонуса и структурным изменениям стенок сосудов, либо органические изменения сосудистой стенки и нарушение регуляции сосудистого тонуса обуславливают более выраженную изменчивость АД.

Предварительно дифференцируя больных с АГ 2-й степени в зависимости от различной ВарАД, авторы работы [31] установили, что характер ремоделирования миокарда левого желудочка у лиц с нормальной и повышенной ВарАД неодинаков. У пациентов с АГ с нормальной ВарАД гипертрофия левого желудочка имела концентрический характер, а у больных с повышенной ВарАД морфометрические параметры миокарда левого желудочка соответствовали критериям эксцентрической гипертрофии левого желудочка. Следует отметить, что масса миокарда левого желудочка у пациентов с повышенной ВарАД оказалась достоверно больше, чем у лиц с нормальной ВарАД. Нарушений сократительной способности миокарда левого желудочка у пациентов с АГ 2-й степени с различной степенью ВарАД в данном исследовании не было выявлено. Это согласуется с результатами многочисленных работ, демонстрирующих возможность сохранения нормальных значений показателей систолической функции левого желудочка, несмотря на длительный анамнез АГ. Гипертрофия миокарда на начальном этапе АГ служит одним из важных факторов, ответственных за поддержание систолической функции левого желудочка: нормальный ударный выброс обеспечивает приростом массы сокращающегося миокарда.

Определенные нарушения показателей диастолической функции левого желудочка установлены у лиц с АГ с различной ВарАД, при этом у пациентов с повышенной ВарАД была отмечена наиболее отчетливая тенденция к формированию так называемого классического типа нарушений трансмитрального кровотока [31]. Достоверное различие (по сравнению со здоровыми лицами и больными с нормальной ВарАД) такого показателя, как VJ/V_a у больных с АГ с повышенной ВарАД было связано с уменьшением скорости раннего наполнения ЛЖ (V), с одной стороны, и возрастанием скорости его активного наполнения (V_a) — с другой.

В последние годы с учетом прогностической значимости ВарАД одним из принципов рациональной гипотензивной терапии является включение в лечебную схему препарата, нормализующего избыточную изменчивость АД. На основании данных литературы и результатов собственных исследований можно выделить следующие классы антигипертензивных средств, корригирующих ВарАД: **β -адреноблокаторы**, агонисты имидазолиновых рецепторов, ингибиторы АПФ, блокаторы **АТ₁-ангиотензиновых рецепторов**.

Сообщается о положительном влиянии метопролола (доза 50—100 мг/сут) в отношении вариабельности значений САД и диастолического АД (ДАД), при этом наиболее эффективное действие препарата отмечено в дневные часы [32, 33]. На фоне терапии атенололом (доза 50 мг/сут) молодых пациентов с АГ нами также было обнаружено уменьшение ВарАД лишь в дневные часы. С.Н. Коваль и соавт. [34] сообщают о достоверном уменьшении ВарАД за три временных периода суток на фоне лечения больных с АГ небивололом (доза 5 мг/сут).

При применении агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина (физиотенза) в дозе 0,2 мг/сут у молодых мужчин с АГ нами была выявлена способность препарата нормализовать исходно повышенную ВарАД в разные периоды суток. При этом наиболее выраженный корригирующий эффект физиотенза в отношении параметров СМАД (включая ВарАД) наблюдался у пациентов с исходно высокими значениями индекса времени АД, характеризующего нагрузку давлением [35]. Кроме того, в данной работе было выявлено благоприятное, а именно ингибирующее влияние физиотенза на симпатобусловленные составляющие волновой структуры спектра ритмокардиограммы (LF , VLF) у этой категории пациентов с АГ. Установленные факты подтвердили значимость активации центрального звена симпатической регуляции кровообращения в повышении ВарАД.

О снижении повышенной ВарАД на фоне приема ингибиторов АПФ и блокаторов **ангиотензиновых рецепторов** в литературе приводятся противоречивые данные. Имеются сообщения о недостаточном корригирующем эффекте эналаприла и эднита (доза 10—20 мг/сут) в отношении среднесуточных значений ВарСАД и ВарДАД у больных среднего возраста с мягкой и умеренной АГ. Л.И. Гапон и соавт. [36] отметили достоверное снижение среднесуточной ВарСАД в группе пациентов с АГ 2-й степени к 12-й неделе терапии **эналаприлом** (доза 10—15 мг/сут). Данные Российского многоцентрового исследования **EDNIT-ABPM** (2000 г.) продемонстрировали способность этого препарата значимо влиять на

среднесуточную ВарАД. В некоторых хронобиологических исследованиях [37, 38] показаны максимальная гипотензивная **эффективность** ингибиторов АПФ преимущественно в дневные часы и отсутствие выраженного **влияния** на ночную нагрузку давлением. Разнообразие методологических подходов в назначении препаратов, ряд клинико-патогенетических форм в рамках эссенциальной **АГ** и отсутствие строгой стратификации пациентов по тому или иному признаку (возрастная группа, тип гемодинамики, давность анамнеза, уровень ВарАД и т.д.) обуславливают тот большой "разброс" процента монотерапевтической эффективности ингибиторов АПФ, выявленный при анализе результатов таких многоцентровых исследований, как *TOMES*, *EOT*, *Fosinopril vs Enalapril*, *Enalapril Felodipine ER Factorial Study* [39]. Уменьшение чрезмерной изменчивости АД на протяжении суток, наблюдаемое на фоне длительной терапии ингибиторами АПФ, может быть связано с улучшением функционального состояния эндотелия. На примере **эднита** продемонстрирована способность данного класса препаратов ингибировать ряд митогенных эндотелиальных факторов, вызывающих рост гладкомышечных клеток сосудов, фибробластов [40]. По мнению В.А. Алмазова и соавт. [41], нормализация АД и его стабилизация могут быть также обусловлены наличием симпатингибирующих точек приложения ингибиторов АПФ. При этом не исключается возможность как непосредственного центрального действия препаратов (торможение локальной ренин-ангиотензиновой системы в мозговой ткани), так и **ингибиции** освобождения **норадреналина из пресинаптических** нервных окончаний. В некоторых работах показана способность ингибиторов АПФ снижать содержание норадреналина в крови в состоянии покоя, а также степень его прироста при различных провокационных пробах [42, 43].

Данные о влиянии блокаторов ангиотензиновых рецепторов на показатель ВарАД у больных с **АГ** немногочисленны. Заслуживают внимания результаты работы С.А. Турдалиевой и соавт. [44], которые, предварительно разделив пациенток репродуктивного возраста с **АГ** 1-й степени на группы в зависимости от комбинации генов АПФ и *АТР1*, показали, что максимальное снижение ВарАД на фоне 4-недельной монотерапии диованом (доза 80 мг/сут) наблюдалось у обладателей генотипа ПАА. Разработка в последние годы таких блокаторов ангиотензиновых рецепторов, как эпросартан, позволила усилить корректирующие свойства данного класса лекарств в отношении отклонений суточного профиля АД [45]. У этого препарата установлен уникальный двойной механизм действия, связанный со способностью ингибировать не только конечные звенья ренин-ангиотензиновой системы, но и эфферентную симпатическую активность, что особенно ценно примени-

тельно к пациентам с высокой ВарАД. Для эпросартана характерно свойство тормозить активность не только пост-, но и пресинаптических АТ1-ангиотензиновых рецепторов, расположенных в **постганглионарных** симпатических волокнах и регулирующих высвобождение норадреналина в синаптическую щель по механизму положительной обратной связи. При изучении роли фармакологической блокады различных звеньев ренин-ангиотензиновой системы в коррекции нарушений суточного профиля АД у больных с **АГ** 2-й степени с исходно нормальной и повышенной ВарАД [46] оказалось, что эпросартан (теветен, фирма «Solvay Pharmaceuticals»), назначаемый в дозе 600 мг/сут однократно, значительно превосходит эналаприл (доза 20 мг/сут) по способности уменьшать величины ВарСАД в разные периоды суток при сопоставимой эффективности в отношении абсолютных значений АД. Анализ результатов 4-недельной монотерапии теветеном и **эналаприлом** пациентов с **АГ** 2-й степени с условно полярной степенью среднесуточной ВарАД продемонстрировал сопоставимую эффективность этих препаратов в отношении ограничения прессорных ответов АД, полученных при воздействии дозированной физической нагрузки (велозергометрия) в каждой группе обследованных лиц. Следует отметить, что избыточные прессорные реакции АД, наблюдавшиеся у пациентов с исходно повышенной ВарАД под влиянием интеллектуально-эмоциональной нагрузки до начала терапии, были существенно ограничены на фоне приема теветена и значимо не изменились в результате лечения эналаприлом (повторное выполнение данного теста на 4-й неделе терапии указанными препаратами). Полученные в этом оригинальном исследовании результаты не только показали **симпатингибирующий** эффект эпросартана (теветена) в отношении стресс-индуцированных реакций кровообращения у пациентов с **АГ**, но и продемонстрировали значение взаимосвязи симпатической нервной и ренин-ангиотензиновой систем в развитии повышенной ВарАД на протяжении суток.

Таким образом, повышенная ВарАД у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями вообще и **АГ** в частности является не только своеобразной особенностью суточного профиля АД, но и многогранным по механизмам своего развития фактором риска раннего и прогрессирующего поражения органов-мишеней, а также неблагоприятного прогноза течения болезни в целом. Нормализация значений ВарАД является одним из критериев успешности индивидуально подобранной гипотензивной терапии. Представляется рациональным использование препаратов, сочетающих ингибирующее действие в отношении симпатoadреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, активность которых влияет на степень вариабельности АД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертензия). Ст-Петербург: СОТИС 1995; 311.
2. Шустов С.Б., Барсуков А.В. Артериальная гипертензия в таблицах и схемах. Диагностика и лечение. Ст-Петербург: ЭЛБИ Спб 2002; 96.
3. Houston M.C., Meador B.P., Schipani L.M. Handbook of arterial hypertension. 10th ed. Philadelphia: Hanley&Belfus Inc 2000; 110.
4. Лышова О.В., Провоторов В.М. Клинико-диагностическое значение суточной вариабельности артериального давления и сердечного ритма у больных гипертонической болезнью. Всероссийский научно-практический семинар "Современные возможности холтеровского мониторирования". Ст-Петербург 2000; 53.
5. Оценкова Е.В., Рогоза А.Н., Варакин Ю.Я. и др. Вариабельность артериального давления (по данным 24-часового монитори-

- рования) при мягкой артериальной гипертензии. Тер арх 1994;66:8:70—73.
6. *Fratolla A., Parati G., Cuspidi C. et al.* Prognostic value of 24-hour pressure variability. J Hypertens 1993;11:1133—1137.
7. *Falk E.* Why do plaques rupture? Circulation 1992;86:III40—III42.
8. *Nabel E.G., Selwyn A.P., Ganz P.* Paradoxical narrowing of atherosclerotic coronary arteries induced by increases in heart rate. Circulation 1990; 81:850—859.
9. *Bassiouny H.S., Zarins C.K., Kadowaki M.N. et al.* Hemodynamic stress and experimental aortoiliac atherosclerosis. J Vasc Surg 1994;19:426—434.
10. *Шляхто Е.В., Конради А.О.* Зачем и как лечить гипертрофию левого желудочка? Артериальная гипертензия 2002;8:2: 41—44.
11. Guidelines Subcommittee 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999;17:151—183.
12. *Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В.* Артериальная гипертензия-2000 (ключевые аспекты диагностики, дифференциальной диагностики, профилактики и лечения). М 2001;208.
13. *Kohara K., Jiang Y., Igase M. et al.* Postprandial hypotension in associated with asymptomatic cerebrovascular damage in essential hypertensive patients. Hypertension 1999;33:565—568.
14. *Oosting J., Struijker-Boudier H.A., Jansen B.J.* Autonomic control of ultradian and circadian rhythms of blood pressure, heart rate and baroreflex sensitivity in spontaneously hypertensive rats. Hypertens 1997; 15: 401—410.
15. *Carvahlo M.J., van den Meiracker A.H., Boomsma F. et al.* Diurnal blood pressure variation in progressive autonomic failure. Hypertension 2000;35:892—897.
16. *Narkiewicz K., Winnicki M., Schroeder K. et al.* Relationship between muscle sympathetic nerve activity and diurnal blood pressure profile. Hypertension 2002;39:168—172.
17. *Vriz O., Soon G., Lu H. et al.* Does orthostatic testing have any role in the evaluation of the young subject with mild hypertension? An Insight from the HARVEST study. Am J Hypertens 1997;10:546—551.
18. *Ferrari A.U., Franzelli C., Daffonchio A. et al.* Sympatho-vagal interplay in the control of overall blood pressure variability in unanesthetized normotensive and hypertensive rats. Am J Physiol 1996;1:Abstr:H178—H185.
19. *Галустьян Г.Э., Гавриков К.Э.* Механизмы усиления вариабельности артериального давления у крыс с экспериментальной почечной гипертензией. Тер арх 1997;69:1:7—8.
20. *Вальдман А.В., Алмазов В.А., Цырлин В.А.* Барорефлекторные рефлексы. Л: Наука 1988;143.
21. *Correia M.L., Morgan D.A., Mitchell J.L. et al.* Role of corticotropin-releasing factor in effects of leptin on sympathetic nerve activity and arterial pressure. Hypertension 2001;38:384—388.
22. *Mark A.L., Shaffer R.A., Correia M.L.G. et al.* Constanting blood pressure effects of obesity in leptin-deficient ob/ob mice and agouti yellow obese mice. J Hypertens 1999;17:1949—1953.
23. *Ozata M., Ozdemir I.C., Licinio J.* Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin and spontaneous correction of leptin-mediated defects. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:3686—3695.
24. *Uehara Y., Shimizu H., Ohtani K. et al.* Hypothalamic corticotropin-releasing hormone is a mediator of anorexigenic effect of leptin. Diabetes 1998;47:890—893.
25. *Карпенко М.А., Линчак Р.М., Кириллова М.В. и др.* Роль генотипов ангиотензинпревращающего фермента в развитии артериальной гипертензии у молодых мужчин. Всероссийская научная конференция "Кардиология — XXI век": Материалы. Ст-Петербург 2001;22.
26. *Линчак Р.М.* Структурная организация гена рецепторов ангиотензина II при артериальной гипертензии у лиц молодого возраста. Всероссийская научная конференция "Кардиология — XXI век": Материалы. Ст-Петербург 2001;29—31.
27. *Lurbe E., Torro J., Rodrigues C. et al.* Birth weight influences blood pressure values and variability in children and adolescents. Hypertension 2001;38:389—393.
28. *Prisant L.M., Carr A.A.* Ambulatory blood pressure monitoring and echocardiographic left ventricular wall thickness and mass. Am J Hypertens 1990;3:81—89.
29. *Гогин Е.Е., Седов В.П.* Неинвазивная инструментальная диагностика центрального, периферического, мозгового кровообращения при гипертонической болезни. Тер арх 1999;71:4:5—10.
30. *Mejia A.D., Egan B.M., Schork N.J. et al.* Artefacts in measurement of blood pressure and lack of target organ involvement in the assessment of patients with treatment-resistant hypertension. Ann Int Med 1990;112:270—277.
31. *Шустов С.Б., Барсуков А.В., Аль-Язиди М.А. и др.* Особенности ремоделирования миокарда у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от степени среднесуточной вариабельности артериального давления. Артериальная гипертензия 2002;8:2:54—56.
32. *Белоусов Ю.Б., Унницкий А.А., Егорова Н.А. и др.* Клинико-инструментальное исследование метопролола в амбулаторных условиях. Кардиология 1997;37:2:51—54.
33. *Садовски З., Домбровски З., Возняк Я. и др.* Клиническая оценка препарата метопролол у больных с артериальной гипертензией. Новости фармации 1996; 1:14—19.
34. *Коваль С.Н., Пенькова М.Ю., Старченко Т.Г. и др.* Гипотензивная эффективность небиволола по данным суточного мониторинга артериального давления. Всероссийская научная конференция "Кардиология — XXI век": Материалы. Ст-Петербург 2001;24.
35. *Шустов С.Б., Барсуков А.В., Куликов А.Н. и др.* Эффективность моксонидина у больных с мягкой артериальной гипертензией в зависимости от степени стабильности повышения артериального давления. Кардиология 2001; 41:2:31—37.
36. *Гапон Л.И., Губин Д.Г., Семухина Е.Н. и др.* Хроноструктура артериального давления у больных гипертонической болезнью на фоне терапии эналаприлом. Клин мед 2001;3:56—60.
37. *Кукушкин С.К., Лебедев М.В., Маношкина Е.М. и др.* Влияние рамиприла на суточный профиль артериального давления у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Тер арх 1998;70:9:69—71.
38. *Милягин В.А., Милягина И.В., Хозяинова Н.Ю.* Влияние эналаприла на суточный профиль АД и морфофункциональные показатели сердца у больных с семейной и наследственной формами артериальной гипертензии. Кардиология 1999;39: 11:48—56.
39. *Kloner R.A., Birnbaum Y.* Cardiovascular Trials Review. Fourth edition. Los Angeles - Tel Aviv 1999;943.
40. *Бова А.А., Трисветова Е.Л.* Роль вазоактивных эндотелиальных факторов в развитии артериальной гипертензии. Кардиология 2001;41:7:57—58.
41. *Алмазов В.А., Шляхто Е.В.* Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальных гипертензий. Артериальная гипертензия 1995;1:1:67—73.
42. *Шляхто Е.В.* Влияние каптоприла на барорефлекторный механизм регуляции кровообращения у больных гипертонической болезнью. Кардиология 1989;29:10:118—128.
43. *Polonia J.J.* Influence of sublingual captopril on plasma catecholamines levels during hypertensive emergencies and cold immersion J Am Med 1988;84:3A:148—151.
44. *Турдалиева С.А., Карпенко М.А., Кучмин А.Н. и др.* Оценка эффективности антигипертензивной терапии диованом при АГ I-й степени у женщин в зависимости от комбинации генотипов АПФ и АТР1. Всероссийская научная конференция "Кардиология — XXI век": Материалы. Ст-Петербург 2001;57—58.
45. *Tenero D.M., Martin D., Ilson R. et al.* Pharmacokinetics of intravenously and oral administered eprosartan in healthy males: absolute bioavailability and effect of the food. Biopharm Drug Dispos 1998;19:351—356.
46. *Барсуков А.В., Аль-Язиди М.А.* Влияние блокатора АТ₁-ангиотензиновых рецепторов эпросартана (теветана) на выраженность сердечно-сосудистых реакций, индуцированных психоэмоциональным напряжением у пациентов с артериальной гипертензией 2-й степени. Российский национальный конгресс кардиологов "Кардиология: эффективность и безопасность диагностики и лечения": Материалы. М 2001;37.

Поступила 10.10.02