

ЗНАЧЕНИЕ 24-ЧАСОВОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ В ВЫЯВЛЕНИИ И ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В.М.ГОРБУНОВ

SIGNIFICANCE OF 24-HOUR BLOOD PRESSURE MONITORING FOR DETECTION AND TREATMENT OF HYPERTENSION
V.M.GORBUNOV

Артериальная гипертония связана со значительным повышением заболеваемости ИБС и смертности, поэтому очевидна необходимость контроля уровня АД. Однако традиционное измерение АД ртутным **сфигмоманометром**, успешно применяемое для обследования популяций, не столь эффективно в клинической оценке отдельного больного, в частности оно не дает информации об изменениях АД при обычных нагрузках в течение суток и в ночное время, а также подвержено реакции тревоги на измерение. Соответствующие данные можно получить лишь с помощью суточного мониторинга АД.

Для длительного мониторинга АД разработан целый ряд систем. Первые опыты в этой области основаны на прямом внутриаrтериальном измерении АД [6]. Хотя в настоящее время разработаны переносные аппараты, оснащенные миниатюрным перфузионным насосом, поддерживающим проходимость внутриаrтериального катетера, и способные регистрировать АД в интервалах 10 с [58], все же этим препаратам свойствен ряд недостатков, обусловленных прежде всего их инвазивностью. В практической работе применяются главным образом неинвазивные системы. Принцип их работы основан на использовании классической манжеты, надуваемой через заранее установленные интервалы микрокомпрессором, который подвешен у больного через плечо. АД регистрируется **аускультативно** с помощью небольшого микрофона, размещенного под манжетой над a.brachialis. Оценке, как и при традиционном измерении, подвергаются тоны **Короткова**. Имеются и такие аппараты, которые не оценивают тоны Короткова, а осциллометрически регистрируют тонкие изменения давления воздуха в манжете. Ношение этих аппаратов необременительно для больных, хотя некоторых из них беспокоит надувание манжеты **ночью**.

1. КЛИНИЧЕСКАЯ И НАУЧНАЯ ЦЕННОСТЬ ДАННЫХ МОНИТОРИРОВАНИЯ АД

1.1. Точность измерений

Аппараты для мониторинга АД обладают достаточной точностью измерений. Так, **P.Modesti** и соавт. [38] только в 8% измерений диастолического АД аппаратом "Spacelabs-5200" выявили расхождения с показаниями ртутного сфигмоманометра более чем на 5 мм рт.ст. При этом отмечена высокая степень корреляции между двумя методами определения АД ($r=0,98$ и для систолического, и для диастолического давления). Аналогичные результаты приводят многие другие исследователи [16]. Систолическое давление, как правило, несколько занижается аппаратами для мониторинга АД, диастолическое — завышается. У ряда больных не удается до-

биться удовлетворительной точности измерения давления из-за ожирения, наличия слабого пульса на a.brachialis, развитой плечевой мускулатуры и других причин [28].

Это касается измерений, произведенных в покое. Однако физическая активность, в частности при амбулаторном мониторинге **давления**, существенно снижает точность измерения этими аппаратами. Так, при сравнении показаний аппарата "Takeda TM-4200" с данными прямого мониторинга АД было установлено, что аппарат занижал систолическое давление более чем на 15 мм рт.ст. в 11%, на 5 — 15 мм рт.ст. в 22% измерений. В то же время наблюдалось завышение аппаратом диастолического АД на 5 — 15 мм рт.ст. в 39% случаев, несмотря на то что непосредственно в момент измерения больные держали руку спокойно [66]. Выявлена также значительная переоценка уровня диастолического давления в амбулаторных условиях аппаратами "Spacelabs 90202 и 90207" [26]. Эти отклонения скорее всего объясняются сочетанным действием нескольких факторов: шума, напряжения мышц, смещения манжеты, изменений позы больного во время различных измерений. Однако и в амбулаторных условиях эти аппараты адекватно отражают почасовые изменения АД и обеспечивают возможность как количественной, так и качественной оценки 24-часового профиля АД [26].

1.2. Колебания АД на протяжении суток

Величины АД на протяжении суток колеблются. На них оказывают влияние даже незначительные ежедневные физические и интеллектуальные нагрузки (еда, чтение, одевание), очень важен также характер выполняемой работы [52].

Суточные ("циркадные") вариации АД хорошо изучены [50]. У больных артериальной гипертонией величины АД в дневное время образуют плато с двумя пиками в 10 и 18 ч. После 18 ч у большинства больных давление начинает снижаться и достигает минимума в 2 — 4 ч ночи. Затем АД вновь повышается, причем в 6 — 7 ч утра скорость **его** нарастания весьма значительна. У здоровых лиц колебания АД во многом аналогичны, однако отсутствуют выраженные пики.

С практической точки зрения, большое значение имеют утреннее повышение и ночное снижение АД. Известно, что в ранние утренние часы у больных артериальной гипертонией значительно выше частота инфарктов миокарда и мозговых инсультов [39]. Хотя механизм этого явления недостаточно изучен, очевидна необходимость контроля уровня АД в ранние утренние часы, что невозможно без его мониторинга.

Большое значение имеют и величины АД в ночное время. У большинства больных артериальной гипертонией давление в ночное время снижается даже без **применения** антигипертензивной терапии. Тем не менее у 15 — 20% больных его уро-

вень в ночное время существенно не изменяется (так называемые *non-dippers*). Считается, что у этих больных выше риск развития мозгового инсульта [42].

Некоторые авторы считают, что отсутствие снижения АД в ночное время характерно для ряда **симптоматических** гипертоний, в частности для болезни Иценко — Кушинга [29].

Суточное мониторирование АД может оказать неоценимую **помощь** «в диагностике транзиторной артериальной гипертонии, например при феохромоцитоме [30].

1.3. Возможность получения объективной информации о величинах АД без влияния тревожной реакции на измерение

Давно известно, что результаты измерений АД у одного и того же человека значительно колеблются в разных условиях (показатели АД, измеренного в клинике, больше, чем дома, врачом больше, чем медицинской сестрой). Это связано с нередко выраженной тревожной реакцией на измерение АД, которая встречается у многих больных и трудно предсказуема. Иногда тревожная реакция может исказить представление об истинных величинах АД у данного больного. Так, G. Manchia и асоавт. [37] с помощью внутриапериартериального мониторирования **показали**, что измерения АД, проведенные врачом, превышают истинные его величины в среднем на 27/15 мм рт.ст., иногда даже на 75/35 мм рт.ст. Правда, по данным других авторов [45, 47], эти расхождения в среднем меньше (4 — 15 мм рт.ст. для систолического и 3 — 9 мм рт.ст. для диастолического АД). Тревожная реакция на измерение чаще встречается у лиц с нормальными величинами АД по данным 24-часового мониторирования (так называемый феномен "гипертонии на белый халат"). Это состояние характерно примерно для 20% лиц с впервые диагностированной артериальной гипертонией. Критерии **его**, по мнению M. Weber [65], следующие: диастолическое АД, измеренное традиционным способом, выше 95 мм рт.ст. и превосходит среднее его значение за 24 ч более чем на 15 мм рт.ст., при этом среднее диастолическое АД за 24 ч ниже 85 мм рт.ст. Мнения относительно клинической значимости этого феномена различаются. Одни авторы получили данные о том, что у лиц с "гипертонией белого халата" индекс массы миокарда и толщина стенок левого желудочка больше, чем у лиц с нормальным АД, и считают этот феномен ранней стадией гипертонической болезни [7, 65]. Другие исследователи не выявили связи между массой миокарда и наличием феномена "гипертонии на белый халат" и полагают, что последний является "доброкачественным" состоянием [24].

В то же время у лиц с артериальной гипертонией, подтвержденной результатами 24-часового мониторирования АД, измерения его традиционным способом в среднем хорошо отражают результаты мониторирования. Так, Y. Lacourciere [33], обследовав 302 больных артериальной гипертонией, обнаружил у пациентов с "гипертонией на белый халат" значительную разницу между средним диастолическим АД за дневной период и его уровнем, измеренным традиционным способом ($82,9 \pm 5,4$ и $95,7 \pm 5,9$ мм рт.ст. соответственно). У больных с подтвержденной артериальной гипертонией разница была незначительной ($98,0 \pm 6,4$ и $101,9 \pm 7,2$ мм рт.ст.). Тем не менее очевидно, что у многих больных мониторирование является незаменимым методом установления истинных величин АД.

1.4. Прогностическая ценность данных мониторирования АД

Получены многочисленные доказательства того, что **данные** 24-часового мониторирования АД лучше коррелируют с признаками гипертрофии миокарда, выявляемыми при эхокардиографическом исследовании, чем случайные измерения [53]. Однако данные литературы на эту тему противоречивы, так как не установлено окончательно, какие из параметров мониторирования АД в большей степени связаны с гипертрофией миокарда. По мнению многих авторов [4, 14], достаточно информативны в этом отношении средние величины систолического и диастолического АД за 24 ч.

В то же время имеются данные о том, что прогностически более информативен процент измерений, превышающих нормальный уровень [70]. В **некоторых** работах подчеркивается значимость измерений, выполненных в ночное время [2, 62]. Прогностическая значимость тех или иных величин АД, по-видимому, изменяется в зависимости от пола [51], проведения или отсутствия антигипертензивной терапии [23]. Кроме того, возможно, данные мониторирования, выполненного в рабочий день, более значимы, чем полученные в покое [14]. В то же время даже самые высокие **коэффициенты корреляции** между эхокардиографическими признаками гипертрофии миокарда и параметрами мониторирования АД, как правило, не превышают 0,5 — 0,6, что, возможно, свидетельствует о роли в развитии гипертрофии левого желудочка, помимо повышенного АД, и других факторов.

Выраженные изменения сосудов глазного дна также встречаются достоверно чаще у больных с более высокими средними величинами систолического и диастолического АД за 24 ч [46].

В настоящее время большое значение придается изучению прогностической ценности вариабельности АД. Показано, что при примерно одинаковых среднесуточных уровнях АД у больных с большими его колебаниями более выражены органические изменения [44]. Причиной прогностической значимости вариабельности АД может быть связь повышения этого показателя с атеросклеротическим поражением барорецепторных зон каротидных синусов [1]. Тем не менее изучение вариабельности АД затруднено из-за наличия большого количества изучаемых параметров (вариации между отдельными измерениями, часовые, день — ночь, в рабочие и нерабочие дни, сезонные и т.д.).

Прогностическая ценность мониторирования АД проявляется также в возможности предвидеть на основании полученных данных риск развития осложнений артериальной гипертонии и наступления смерти. В работе [46] приведены результаты наблюдения за 1076 больными в течение 5 лет. Больные были разделены на группы в соответствии с результатами мониторирования АД. В группах лиц с более высокими средними величинами АД при мониторировании частота развития сердечно-сосудистых осложнений и смертность были выше. Тем не менее необходимо проведение дальнейших исследований в этой области, в частности, по-видимому, сравнение прогноза в группах больных, получающих **антигипертензивную** терапию под контролем, с одной стороны, традиционных измерений АД ртутным сфигмоманометром, с другой — мониторирования АД.

2. МЕТОДИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ МОНИТОРИРОВАНИЯ АД

2.1. Нормальные величины АД при мониторировании

Наличие реакции тревоги на измерение и высокая спонтанная вариабельность АД создают проблемы при постановке диагноза гипертонической болезни. Однако применение метода мониторирования АД также далеко не всегда позволяет решить этот вопрос в связи с отсутствием общепринятых нормативов. Очевидно, что для решения этой проблемы необходимы крупномасштабные исследования, включающие большое число лиц разного возраста с различным уровнем АД. Тем не менее на основании имеющихся в литературе данных можно сделать ряд выводов.

Наиболее общепринятыми являются нормативы для отдельных измерений. В большинстве работ **указывается** граница 140/90 мм рт.ст. [68, 72], причем для больных с мягкой гипертонией, по-видимому, целесообразно **также** использовать норматив 120/80 мм рт.ст. для ночного времени [68].

Приведенные в литературе средние дневные показатели

систолического и диастолического АД у "нормотоников" колеблются в пределах 117/73 — 135/85 мм рт.ст. [8, 18, 31, 32, 43, 71]. Весьма важна работа J.Staessen и соавт. [54], в которой обобщены данные 23 исследований, проведенных в общей сложности у 3304 здоровых лиц разного возраста, пола и расы. На основании статистического анализа данных этих исследований предложены следующие критерии артериальной гипертензии: средние величины систолического и диастолического АД за 24 ч выше 130/87 мм рт.ст.; или в дневное время выше 146/91 мм рт.ст.; или в ночное время выше 127/79 мм рт.ст.

Кроме того, важная закономерность выявлена J.Cox и соавт. [12] на основании обследования 776 здоровых лиц и 805 лиц с повышенным уровнем "случайных" измерений АД. Оказалось, что у здоровых людей средние величины АД при мониторинговании в дневные часы превосходили величины случайных измерений, в то время как у лиц с "феноменом белого халата" и больных с подтвержденной артериальной гипертензией это соотношение, как указывалось выше, было обратным. Эту закономерность в дальнейшем, очевидно, можно будет использовать в диагностике гипертенгической болезни.

2.2. Методы анализа данных мониторингования АД

В настоящее время предложены различные методы анализа данных мониторингования АД. Используемые статистические методики должны прежде всего адекватно отражать эффект антигипертензивных лекарственных препаратов и оперировать важными в прогностическом отношении величинами. Чаще всего анализируются средние величины АД (или медиана) за 24 ч и отдельно за дневной и ночной периоды, коэффициент вариации АД, а также показатель "blood pressure load" (см. ниже). Используются и различные методы, описывающие изменения АД за 24 ч графически.

Наиболее традиционным является анализ средних величин систолического и диастолического АД, часто отдельно за дневной и ночной периоды. Поскольку средние величины могут изменяться под влиянием отдельных "выскакивающих" значений, W.White [69] считает предпочтительным использование медиан значений АД за те же периоды. Выше отмечалось, что средние величины АД обладают прогностической значимостью. Их изменения — важнейший показатель эффективности антигипертензивных препаратов. Правда, анализ средних или медиан не позволяет определить максимум и минимум действия лекарств. Решению этого вопроса может способствовать почасовой анализ средних величин и 24-часового графика АД.

Другим важным методом оценки данных суточного мониторингования АД является расчет показателя "blood pressure load" (частота повышения давления), отражающего в процентах число измерений АД в течение суток (днем или ночью), при которых его значения превышали 140/90 мм рт.ст., а в ночное время 140/90 или 120/80 мм рт.ст. [68, 72]. Этот показатель также обладает высокой прогностической значимостью и может служить характеристикой действия лекарственных препаратов. Так как у многих больных с умеренной и тяжелой артериальной гипертензией этот показатель приближается к 100%, существенную помощь в оценке антигипертензивного эффекта препаратов может оказать подсчет площади под графиком зависимости уровня АД от времени [68]. Вычисление площади, ограниченной графиком и значением выше 140 мм рт.ст. для систолического и 90 мм рт.ст. для диастолического АД, может успешно использоваться в прогностических и фармакодинамических исследованиях [68].

Важную роль в современной практике играют методы, оценивающие характер кривой АД и его "циркадные" изменения. Для этих целей наиболее часто применяется так называемый косинор-анализ [27]. Другими методами являются преобразование Фурье и различные способы "выпрямления" графика, позволяющие определить характерную для данного больного зависимость уровня АД от времени, ее изменения под влиянием лечения, а также нивелировать значение "выскакивающих" величин [56, 60, 61].

2.3. Воспроизводимость результатов мониторингования АД

Величины АД у одного и того же человека подвержены значительным колебаниям, поэтому необходимо тщательное изучение результатов повторных мониторингований АД у больных со стабильной артериальной гипертензией, не получающих антигипертензивной терапии. Считается, что результаты повторных амбулаторных мониторингований АД, в частности, величины среднесуточного систолического и диастолического давления, максимальные и минимальные значения давления, а также коэффициент вариации АД хорошо воспроизводятся [20]. В связи с этим некоторые авторы даже не видят необходимости в проведении повторных мониторингований АД при обследовании таких больных [15]. Однако имеющиеся данные не позволяют полностью согласиться с этой точкой зрения. Известно, что при проведении с интервалами 3, 5, 14 дней повторных амбулаторных мониторингований АД у больных, не получавших антигипертензивной терапии, средние величины систолического и диастолического давления постепенно спонтанно снижались на 3 — 5 мм рт.ст. Это снижение АД было статистически значимым в связи с большим числом анализированных измерений АД [20, 59, 63]. Таким образом, применение метода амбулаторного мониторингования все же позволяет выявить достаточно значительные колебания АД. Этот факт можно объяснить как различиями в физической активности больных в разные дни, так и описанными выше погрешностями работы аппаратов в амбулаторных условиях. На основании результатов статистического анализа данных амбулаторных мониторингований АД некоторые авторы за достоверную динамику давления предлагают принимать снижение систолического давления на 15 мм рт.ст., диастолического — на 10 мм рт.ст. [63]. Однако эти достаточно высокие критерии трудно использовать для оценки антигипертензивного эффекта лекарств, поэтому необходимо более глубокое изучение воспроизводимости результатов мониторингования АД, проводимого в стационаре. Возможно, в контролируемых специальных исследованиях колебания АД могут оказаться менее значительными.

3. ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА МОНИТОРИРОВАНИЯ АД ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

До недавнего времени фармакодинамические исследования антигипертензивных препаратов основывались исключительно на измерениях АД традиционным способом. Снижение АД в один определенный момент времени служило критерием эффективности лекарства независимо от времени его назначения. Однако в настоящее время 24-часовое мониторингование АД становится все более важным разделом научных исследований, в которых оцениваются те или иные антигипертензивные препараты. Применение этого метода дает возможность существенно повысить информативность получаемых результатов, а в ряде случаев и упростить схему исследования.

Прежде всего метод мониторингования АД позволяет более точно подобрать больных для исследования антигипертензивных препаратов. Выше отмечалось, что у значительного числа больных с повышенным АД по данным случайных измерений регистрируются нормальные величины АД при мониторинговании. Естественно, нужно избегать включения таких больных в исследование антигипертензивных препаратов. Более того, участие этих больных в научных программах может создать впечатление о более низком эффекте лекарства, чем это имеет место на самом деле. Этот факт был продемонстрирован при исследовании исрадипина — нового антагониста кальция [35]. Больные, участвовавшие в исследовании, были разделены на 2 группы: I-я — с повышенными величинами АД как при суточ-

ном **мониторировании**, так и по данным случайных измерений — с повышенными величинами АД только по данным случайных измерений. Во 2-й группе фактически оказались больные с феноменом "гипертонии на белый халат". По **ным** мониторирования АД, **исрадин** снижал АД в группе **х** с исходно повышенным АД, но не влиял на уровень АД в другой группе. Таким образом, включение в исследование по оценке антигипертензивных препаратов больных с феноменом "гипертонии на белый халат" может исказить результаты, а применение метода мониторирования АД позволяет этого избежать.

Весьма важным представляется вопрос об изменениях результатов мониторирования АД у больных артериальной гипертонией под влиянием приема плацебо. Известно, что прием плацебо может влиять на результаты случайных измерений АД [9, 10, 17, 19, 25, 48]. В то же время в случае доказательства отсутствия "эффекта плацебо" при мониторировании АД у больных артериальной гипертонией можно было бы рассчитывать на существенное упрощение схем фармакодинамических исследований. Согласно данным большинства исследований [9, 10, 17, 19, 25, 48], прием плацебо (в том числе длительный) не влияет на результаты мониторирования АД у больных артериальной гипертонией. Однако некоторые авторы [3, 5] все же **ли** снижение величин АД при мониторировании под **ствием** плацебо. Так, P. Balansard и соавт. [3] у 50% обследованных больных выявил значительное (около 10%) снижение систолического, диастолического и среднего АД под действием 8-дневного приема плацебо. Авторы этой работы считают необходимым учитывать наличие "эффекта плацебо" при оценке результатов фармакодинамических исследований антигипертензивных препаратов.

Использование метода мониторирования АД значительно повышает точность оценки антигипертензивного эффекта препаратов, поскольку значительно возрастает число анализируемых наблюдений за величинами АД в течение суток и тем самым повышается достоверность выводов. Во многих работах показано, что метод мониторирования АД позволяет выявить тонкие различия в антигипертензивном эффекте препаратов, не отличающихся по данным традиционных измерений [40, 41, 64]. Кроме того, на результаты мониторирования АД, как отмечалось выше, не влияет тревожная реакция больного, поэтому с помощью этого метода иногда удается выявить эффект лекарства, несмотря на отсутствие эффекта по данным случайных измерений АД. Это преимущество 24-часового мониторирования АД важно не только для научных исследований, но и для подбора длительной антигипертензивной терапии конкретным больным. Многие врачи сталкиваются на практике с ситуациями, когда, несмотря на увеличение доз препаратов и назначение различных их комбинаций, так и не удается добиться гипотензивного эффекта. Возможно, значительная часть таких случаев объясняется тревожной реакцией на измерение АД. Так, F. Portaluppi и соавт. [49] провели исследование, в котором оценивали адекватность контроля антигипертензивной терапии с помощью традиционных измерений АД в поликлинике в сравнении с данными мониторирования давления. Больным параллельно проводилось амбулаторное суточное мониторирование АД, результатов которого врачи поликлиники не знали. Оказалось, что, несмотря на наличие достаточного эффекта (среднее диастолическое АД за сутки стало меньше 90 мм рт.ст.) по результатам мониторирования у 18 из 30 больных, врачи поликлиники всем обследованным больным рекомендовали увеличить дозу принимаемых препаратов. Таким образом, контроль с помощью мониторирования АД позволяет избежать назначения избыточных доз антигипертензивных средств.

Наконец, следует учитывать, что препарат, эффективно действующий в течение всех суток, может быть не столь эффективным в часы напряженной работы, что обнаруживается при амбулаторном мониторировании АД. Например, в сравнительном исследовании б-адреноблокатора метопролола и пролонгированной формы антагониста кальция дилтиазема [34]

был продемонстрирован значительно более выраженный антигипертензивный эффект метопролола в рабочие дни, несмотря на отсутствие различий в эффекте этих двух препаратов по результатам случайных измерений АД ртутным сфигмоманометром. Способность препаратов контролировать уровень АД в рабочее время, очевидно, является существенной характеристикой, поскольку считается, что повышение уровня АД в рабочее время служит важным предиктором развития гипертонической болезни сердца [14].

Основным преимуществом 24-часового мониторирования АД все же следует считать способность этого метода контролировать уровень АД в разные периоды суток и определять продолжительность антигипертензивного эффекта препаратов. Это особенно важно в связи с повышением в современной практике удельного веса препаратов пролонгированного действия, принимаемых 1 раз в сутки, а также с разработкой новых нетрадиционных подходов к режиму назначения известных препаратов.

Например, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента каптоприл в начале его применения назначали 3 раза в день в связи с его относительно коротким периодом полувыведения из плазмы. Однако недавние исследования с применением метода мониторирования АД показали, что антигипертензивный эффект каптоприла продолжается дольше, чем считалось ранее. Так, в работе [11] были получены данные, свидетельствующие, что каптоприл в дозе 75 мг, назначаемой 1 раз в день, вызывает выраженный антигипертензивный эффект в течение суток, который не уступает аналогичному эффекту каптоприла, назначаемого по 37,5 мг 2 раза в день либо по 25 мг 3 раза в день. Правда, в сравнительном исследовании нового ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла и каптоприла [67] были получены данные о том, что антигипертензивный эффект каждой дозы каптоприла, назначавшегося по 25 — 100 мг 2 раза в день, прекращался через 9 — 10 ч, в то время как лизиноприл, принимаемый по 10 — 40 мг 1 раз в день, вызывал антигипертензивный эффект на протяжении всех 24 ч. Несомненно, однако, что мониторирование АД позволяет уточнить продолжительность антигипертензивного эффекта, которая у некоторых препаратов может не совпадать с продолжительностью их обнаружения в плазме.

Как указывалось выше, чрезвычайно важен контроль за уровнем АД в ранние утренние часы. Изучаемые антигипертензивные препараты могут различаться именно по этому свойству, в частности при сравнении нового кардиоселективного б-адреноблокатора пролонгированного действия небиволола с нифедипином пролонгированного действия [36] выяснилось, что б-адреноблокатор предпочтительнее действовал именно в ранние утренние часы, оказывая более выраженное влияние как на абсолютные величины АД, так и на частоту измерений, во время которых регистрировались повышенные уровни АД.

В то же время слишком сильное снижение АД в ночное время может спровоцировать развитие ишемии миокарда и мозга, особенно у пожилых больных, страдающих атеросклерозом [13, 21, 22, 55]. Предпринимались исследования с целью систематизации сведений о гипотензивном действии препаратов в ночное время как на основе оригинальных данных, так и путем обобщения результатов предшествовавших работ. Для характеристики эффектов препаратов в разные периоды суток вводились индексы n и d : n = (среднее АД ночью после лечения — среднее АД ночью до лечения) / среднее АД ночью до лечения) · 100% и d — индекс, рассчитываемый аналогичным образом для дневного времени [57]. Соотношение n/d может характеризовать выраженность действия препарата ночью в сравнении с дневным временем. Оказалось, что, согласно этому подходу, наибольшее снижение АД в ночное время вызывают антагонисты кальция, затем (в порядке снижения эффекта) ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, б-адреноблокаторы без собственной симпатомиметической активности, а- и б-адреноблокатор лабетолол, б-адреноблокаторы с собственной симпатомиметической активностью и, наконец,

адренергические ингибиторы центрального действия. По-видимому, это свойство препаратов следует учитывать при подборе длительного лечения больных артериальной гипертензией, в частности препараты с выраженным гипотензивным эффектом в ночное время следует с осторожностью назначать лицам старше 60 лет со средними показателями АД в ночное время ниже 110/70 мм рт.ст. [57].

Исследование действия препаратов в ночное время весьма сложно, поскольку этот эффект зависит от многих факторов (время назначения препаратов, используемые дозы, кратность приема, продолжительность действия). Усложняют проблему также различия используемых методик мониторингирования АД (инвазивных и неинвазивных) и отсутствие общепринятых нижних границ нормы для данных мониторингирования АД в ночное время.

Несмотря на большое число работ, посвященных исследованию антигипертензивного эффекта препаратов с помощью 24-часового мониторингирования АД, не решены многие вопросы методического характера, связанные с применением этого метода и возможностью его использования при выборе антигипертензивной терапии и оценке ее эффективности. Значительная часть работ посвящена оценке отдельных новых препаратов, при этом авторы **ограничиваются** лишь **однократным** мониторингированием АД у каждого больного на фоне лечения, как правило, после нескольких недель приема изучаемого препарата. В то же время особенности применения и возможности 24-часового мониторингирования АД в контроле длительной **антигипертензивной** терапии и оценке соотношения эффективности острых проб (в 1-й день приема препарата) с эффективностью последующего длительного лечения нуждаются в дальнейших специальных исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шакирова Г.О., Ощепкова Е.В., Рогоза А.Н. и др. Барорецепторный контроль и суточная вариабельность АД у больных с "мягкой" артериальной гипертензией и гемодинамически незначимым атеросклеротическим поражением сонных артерий. Кардиология 1992;11 — 12:15 - 18.
2. Alicandri C, Fariello R., Boni E. et al. Left ventricular hypertrophy and ambulatory monitoring of blood pressure. J Clin Hypertens 1987;3:197 - 202.
3. Balansard P., Baralla A., Gonzales T. et al. Etude de l'effet placebo par la methode des profits tensionnels. Presse Med 1987;16:19-21.
4. Bauwens F.R., Duprer D.A., De Buyere M.L. Influence of the arterial blood pressure and nonhemodynamic factors on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension. Am J Cardiol 1991;68:925 — 929.
5. Bellet M., Pagny J.V., Chatellier G. et al. Evaluation of slow release nifedipine in essential hypertension by casual and ambulatory blood pressure measurements: effect of acute versus chronic administration. J Hypertens 1987;5:599 — 604.
6. Bevan A.T., Honour A.J., Scott F.H. Portable recorder for continuous arterial pressure measurement in man. J Physiol 1966;38:186 — 188.
7. Cardillo C, De Felice F., Campia U. et al. Psychophysiological reactivity and cardiac end-organ changes in white coat hypertension. Hypertension 1993;21:836 — 874.
8. Consensus document on non-invasive ambulatory blood pressure monitoring. The Scientific Committee. J Hypertens 1990;8:S135 - S140.
9. Conway J., Coats A. Value of ambulatory blood pressure monitoring in clinical pharmacology. Ibid 1989;7:3:S29 — S32.
10. Conway J., Johnston J., Coats A. et al. The use of blood pressure monitoring to improve the accuracy and reduce the number of subjects in clinical trials of antihypertensive agents. Ibid 1988;6:111 - 116.
11. Conway J., Way B., Boon N., Somers V. Is the antihypertensive effect of captopril influenced by the dosage frequency? A study with ambulatory monitoring. J Hum Hypertens 1988;2:123 — 126.
12. Cox J., O'Malley K., Atkins N., O'Brien E. A comparison of the twenty-four-hour blood pressure profile in normotensive and hypertensive subjects. J Hypertens 1991;9:1:S3 — S6.
13. Cruickshank J.M., Thorp J.M., Zacharias F.J. Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. Lancet 1987;ii:581 - 584.
14. Devereux R.B., Pickering T.G., Harschfield G.A. et al. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly recurring stress. Circulation 1988;68:470 - 476.
15. Dickson D., Hasford J. 24-hour blood pressure measurements in antihypertensive drug trials; data requirements and methods of analysis. Statistics in Medicine 1992;11:2147 — 2158.
16. Drayer J.I.M., Weber M.A., Chard E.R. Non-invasive automated blood pressure monitoring in ambulatory normotensive men. New York 1983;129 - 136.
17. Drayer J.I.M., Weber M.A., De Young J.L., Brewer D.D. Long-term blood pressure monitoring in the evaluation of antihypertensive therapy. Arch Intern Med 1983;143:898 — 901.
18. Drayer J.I.M., Weber M.A., Nakamura D.K. Automated ambulatory blood pressure monitoring: a study in age-matched normotensive and hypertensive men. Am Heart J 1985;109:1334 - 1338.
19. Dupont A.G., Van Der Niepen P., Six R.O. Placebo does not lower ambulatory blood pressure. Br J Clin Pharmacol 1987;24:106 - 109.
20. Fitzgerald D.J., O'Malley K., O'Brien E.T. Reproducibility of ambulatory blood pressure recording. New York 1983;71 — 74.
21. Floras J. Antihypertensive treatment, myocardial infarction and nocturnal ischemia. Lancet 1988;ii:994 — 996.
22. Fujii K., Fujishima M. Hypertension and cerebral circulation. Its clinical importance. Med Pract 1986;5:2045 — 2048.
23. Gosse P., Campello G., Roudaut R. High night blood pressure in treated hypertensive patients. Am J Hypertens 1988;1/3:1958 - 1988.
24. Gosse P., Promax H., Durand P. et al. White coat' hypertension. No harm to the heart. Hypertension 1993;22:770 — 776.
25. Gould B.A., Mann S., Davies A.B. et al. Does placebo lowers blood pressure? Lancet 1981;ii:1377 — 1381.
26. Gropelli A., Omboni S., Parati G., Mancia G. Evaluation of noninvasive blood pressure monitoring devices Spacelabs 90202 and 90207 versus resting and ambulatory 24-hour intra-arterial blood pressure. Hypertension 1992;20:227 — 232.
27. Halberg F. Chronobiology. Ann Rev Physiol 1969;31:675 — 725.
28. Harshfield G.A., Pickering T.G., Blank S. et al. Ambulatory blood pressure monitoring: recorders, applications and analysis. New York 1983;1 — 8.
29. Imai Y., Abe K., Sasaki S. et al. Daily variation of blood pressure in patients with Cushing's syndrome. Tohoku J Exp Med 1987;153:67 - 74.

30. Imai Y., Abe K., Miura Y. et al. Hypertensive episodes and circadian fluctuation of blood pressure in patients with **phaeochromocytoma**: studies by long-term blood pressure. *J Hypertens* 1988;6:9 - 15.
31. Jacot des Combes B., Porchet M., Waeber B., Brunner H.R. Ambulatory blood pressure recordings: reproducibility and **inpredictability**. *Hypertension* 1984;6:110 - 115.
32. Kleinert H.D., Harsfield G.A., Pickering T.G. et al. What is the value of home blood pressure measurement in patients with mild hypertension. *Hypertension* 1984;6:574 - 578.
33. Lacourciere Y. The role of ambulatory blood pressure monitoring in evaluating hypertensive patients and their treatment. *Can J Cardiol* 1993;9:73 - 79.
34. Lacourciere Y., Poirer L., Boucher S., Spenard J. Comparative effects of diltiazem sustained-release formulation and metoprolol on ambulatory blood pressure and lipoproteins. *Pharmacol Ther* 1990;48:318 - 324.
35. Lacourciere Y., Poirer L., Dion D., Provencher P. **Antihypertensive effect of isradipine** administered once or twice daily on ambulatory blood pressure. *Am J Cardiol* 1990;65:467 - 472.
36. Lacourciere Y., Poirer L., Lefebvre J. et al. Comparative effects of a new **cardioselective beta-blocker** nebivolol and nifedipine sustained release on 24-h ambulatory blood pressure and plasma lipoproteins. *J Clin Pharmacol* 1992;32:660 - 666.
37. Manchia G., Bertinieri G., Grassi G. et al. Effects of blood pressure measurements by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983;ii:695 - 698.
38. Modesti P.A., Gensini G.F., Conti C, Neri-Semerì G.G. Clinical evaluation of an automatic blood pressure monitoring device. *J Clin Hypertens* 1987;3:631 - 644.
39. Muller J.E., Tofler G.H., Stone P.H. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989;79:733 - 743.
40. Neutel J.M., Smith D.H.G., Lefkowitz M.P. et al. Ambulatory BP monitoring to compare antihypertensive drugs. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993;7:2421.
41. Neutel J.M., Smith D.H.G., Ram C.V.S. et al. Comparison of bisoprolol with atenolol for systemic hypertension in four population groups (young, old, black and non-black) using ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Cardiol* 1993;72:41 - 46.
42. O'Brien E., Sheridan S., O'Malley K. **Dippers and non-dippers**. *Lancet* 1988;2:397.
43. Parati G., Omboni S., Di Rienzo M. et al. Twenty-four hour blood pressure variability: clinical implications. *Kidney Intern* 1992;41:37:S24 - S28.
44. Palatini P., Pessina A.C. A new approach to define the upper normal limits of ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 1990;8:S65 - S70.
45. Perloff D., Sokolow M. The representative blood pressure usefulness of office, basal, home and ambulatory reading. *Cardiovasc Med* 1978;3:655 - 668.
46. Perloff D., Sokolow M., Coman R. The prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in treated hypertensive patients. *J Hypertens* 1991;9:t:S33 - S44.
47. Pickering T.G., James G.D., Boddie C. et al. How common is white coat hypertension? *J A M A* 1988;259:225 - 228.
48. Poggi L., Vaisse B., Bernard F., Agabriel P. Study on the effect of placebo using non-invasive ambulatory blood pressure measurement. *Arch Mal Coeur* 1987;80:1031 - 1036.
49. Portaluppi F., Montanari L., Ferlini M., Capanna M. Are we overtreating hypertensive patients? Chronobiologic vs. sphygmomanometric evaluation of ambulatory antihypertensive therapy. *Jap Heart J* 1990;31:35 - 41.
50. Purcell H.J., Gibbs S.R., Coats A.J.S., Fox K.M. Ambulatory **blood pressure** monitoring and circadian variation of cardiovascular disease: clinical and research applications. *Intern J Cardiol* 1992;36:135 - 149.
51. Rokström J.K., Schmieder R.E., Gatzka Ch.D. et al. Blutdruckveränderungen im tag - nacht - rhythmus: bestecht eine beziehung zu kardiovaskularen veränderungen? *Nieren und Hochdruckkrankheiten* 1993;22:330 - 334.
52. Schnall P.L., Pickering T.G., Karasek R.A. The relationship of job characteristics, social support and psychological traits to ambulatory blood pressure - initial results of a case-control study. *Circulation* 1987;76:4:396 - 401.
53. Schilacci G., Verdecchia P., Boldrini F. et al. **Irrilevanza della pressione arteriosa clinica**, rispetto quella ambulatoriale, nella definizione del rischio di ipertrofia ventricolare sinistra nell'ipertensione arteriosa essenziale. *G Ital Cardiol* 1991;22:651 - 659.
54. Staessen J., Fagard R., Zijnen P. et al. **Ambulatory blood pressure** monitoring in clinical trials. *J Hypertens* 1991;9:1:S13 - S19.
55. Stewart I., McD G. Relation of reduction in pressure to first myocardial infarction in patients receiving treatment for severe hypertension. *Lancet* 1979;1:861 - 865.
56. Steinberg B., Meyer-Sabellen W., Baugart P. Statistical analysis of circadian blood pressure recordings in controlled clinical trials. *J Hypertens* 1989;7:3:SI 1 - S17.
57. Tochikubo O., Minamisuwa K., Mijakawa T. et al. Blood pressure during sleep: antihypertensive medication. *Am J Cardiol* 1991;67:18B-25B.
58. Tochikubo O., Miyazaki N., Yamada Y. et al. Mathematical evaluation of 24-hour blood pressure variation in young, middle-aged and elderly hypertensive patients. *Jap Circulat J* 1987;51:1123 - 1129.
59. Trazzi S., Mutti E., Frattola A. et al. Reproducibility of non-invasive and intra-arterial blood pressure monitoring: implication for studies on antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1991;9:115 - 119.
60. Van Cauter E. Methods for characterization of **14-temporal** variation of blood components. *J Appl Physiol* 1979;237:E255 - E264.
61. Van Cauter E., Huyberegts S. Problems in the statistical analysis of biological time series: the cosinor test and the periodogram. *J Interdiscipl Res* 1973;4:41 - 57.
62. Verdecchia P. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990;81:528 - 530.
63. Verdecchia P., Schilacci G., Boldrini F. et al. **Quantitative** assessment of day-to day spontaneous variability in non-invasive ambulatory blood pressure measurements in essential hypertension. *J Hypertens* 1991;9:6:S322 - S323.
64. Weber M.A. Automated blood pressure monitoring for assessment of antihypertensive treatment. *Am J Cardiol* 1988;62:976 - 1026.
65. Weber M.A. White coat hypertension: a new definition. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993;7:2:421.
66. West J.N.W., Townend J.N., Davies P. et al. Effect of unrestricted activity on accuracy of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 1991;18:593 - 597.
67. Whelton A. Application of ambulatory blood pressure monitoring to clinical therapeutic decisions in hypertension. *J Hypertens* 1991;9:1:S21 - S25.
68. White W.B. Analysis of ambulatory blood pressure data in antihypertensive drug trials. *Ibid*;S27 - S32.
69. White W.B. Utilizing ambulatory blood pressure recordings to evaluate antihypertensive therapy. *Am J Cardiol* 1992;69:8E - 12E.

70. White W.B., Dey H.M., Schulman P. Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild to moderate hypertension. *Am Heart J* 1989;118:782 - 795.
71. Zachariah P.A., Sheps S.G., Bailey K.R., Wiltgen CM. Ambulatory blood pressure and blood pressure loads in normal subjects. *Am J Hypertens* 1989;2:58.
72. Zachariah P.A., Sheps S.G., Ilstrup D.M. et al. Blood pressure load: a better determinant of hypertension. *Mayo Clin Proc* 1988;63:1085 — 1091.