

Высокая вариабельность артериального давления – дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений

Антон Владимирович Родионов*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, дом 8, стр. 2

Артериальное давление (АД) – весьма изменчивый физиологический показатель, в течение суток у большинства людей АД колеблется в пределах 40-50 мм рт. ст. На измеренные показатели влияет множество внешних факторов, начиная от позиции пациента в момент измерения, заканчивая плохой приверженностью терапии и злоупотреблением короткодействующими антигипертензивными препаратами. В клинической практике используют оценку среднесуточной, внутривизитной, а также долгосрочной («от визита к визиту») вариабельности АД. В последние двадцать лет выполнен целый ряд крупных исследований, демонстрирующих, что повышение вариабельности АД – независимый прогностический фактор, увеличивающий риск сердечно-сосудистых осложнений. В крупнейшем мета-анализе 41 исследования показано, что повышение долгосрочной вариабельности ассоциировано с увеличением общей и сердечно-сосудистой смертности на 15% и 18%, соответственно. По данным проекта IDHOCO пороговое значение коэффициента вариации для вариабельности «от дня ко дню» составляет > 11,0/12,8. Различные группы антигипертензивных препаратов оказывают неодинаковое влияние на вариабельность АД. Согласованные данные исследований ASCOT-BPLA, X-CELLENT и ACCOMPLISH свидетельствуют, что среди основных групп антигипертензивных препаратов наибольшим потенциалом в снижении вариабельности обладают антагонисты кальция, главным образом, амлодипин. В post-hoc анализе исследований CAMELOT и PREVENT показано, что снижение вариабельности АД оказывает благоприятное влияние на частоту серьезных сердечно-сосудистых осложнений (MACE).

Таким образом, вариабельность АД – важный показатель, отражающий прогноз у пациентов с артериальной гипертензией, и его снижение можно рассматривать как одну из самостоятельных целей терапии. Для пациентов с высокой вариабельностью АД в качестве препаратов первого ряда можно рассматривать антагонисты кальция.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, вариабельность артериального давления, фармакотерапия, антагонисты кальция.

Для цитирования: Родионов А.В. Высокая вариабельность артериального давления – дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(1):94-98. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-02

High Blood Pressure Variability is an Additional Cardiovascular Risk Factor

Anton V. Rodionov*

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Blood pressure (BP) is a highly variable physiological indicator. Most people have BP changes within 40-50 mmHg during the day. Various external factors (from the patient's position during BP measurement to poor adherence to therapy and abuse of short-acting antihypertensive drugs) affect the assessed indicators. Evaluation of the average daily, intra-visit, as well as long-term ("from visit to visit") BP variability is used in clinical practice. In the past twenty years a number of major studies demonstrated that increased BP variability is an independent prognostic factor that increases the risk of cardiovascular complications. The largest meta-analysis of 41 studies showed that an increase in long-term BP variability was associated with 15% and 18% increase in total and cardiovascular mortality, respectively. According to the IDHOCO project, the threshold coefficient of variation for day-to-day variability is > 11.0/12.8. Different groups of antihypertensive drugs have an uneven effect on BP variability. Consistent data from ASCOT-BPLA, X-CELLENT and ACCOMPLISH studies indicate that among the main groups of antihypertensive drugs, calcium antagonists, mainly amlodipine, have the greatest potential for the variability reduction. A decrease in BP variability, as shown in a post-hoc analysis of CAMELOT and PREVENT studies, has a positive effect on the incidence of major adverse cardiac events (MACE).

Thus, the BP variability is an important indicator that reflects the prognosis in hypertensive patients. BP variability reduction can be considered as one of the independent goals of therapy. Calcium antagonists can be considered as first-line drugs for patients with high BP variability.

Keywords: arterial hypertension, blood pressure variability, pharmacotherapy, calcium channel blockers.

For citation: Rodionov A.V. High Blood Pressure Variability is an Additional Cardiovascular Risk Factor. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(1):94-98. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-02

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): rodionov@1msmu.ru

Введение

Артериальное давление (АД) – весьма изменчивый физиологический показатель. На протяжении суток у большинства людей колебания АД (вариационный размах) могут достигать 40-60 мм рт.ст. На максимуме

физической активности или при эмоциональном стрессе показатели АД могут превышать средние значения на 80-100 мм рт.ст., этот феномен можно без труда увидеть при проведении нагрузочных проб. Колебание АД в течение определенного времени, выраженное в соответствующих терминах описательной статистики (стандартное отклонение, коэффициент вариации), носит название вариабельности АД.

Received/Поступила: 30.12.2019

Accepted/Принята в печать: 21.01.2020

Внешние факторы, влияющие на вариабельность АД

Множество факторов влияет на измеренный показатель АД в конкретный момент времени и его динамику в течение определенного периода. Первый фактор – вполне очевидный и практически значимый, хотя его не принято обсуждать за пределами специализированных сессий. Он связан с тем, что стандартом измерения офисного АД до сих пор считают аускультативный метод, предложенный 115 лет назад и основанный на субъективном восприятии тонов врачом. Хорошо известны и цитируемы данные Фрамингемского исследования, свидетельствующие о том, что снижение диастолического АД (ДАД) на 2 мм рт.ст. уменьшает риск ишемической болезни сердца (ИБС) на 17% и инсульта на 10% [1]. В то же время на практике любое измерение АД врачом выполняется с точностью не выше 5 мм рт.ст. Осцилломерический метод измерения, используемый в аппаратах самоконтроля АД, в принципе имеет большие погрешности по сравнению с аускультативным методом.

Точность измерения АД во многом зависит от выполнения стандартных условий, перечисленных в ключевых руководствах. Многочисленные исследования, однако, свидетельствуют, что далеко не все студенты и врачи скрупулезно выполняют все правила измерения АД [2].

В табл. 1 представлены факторы, влияющие на точность измерения АД [3]. Очевидно, что на практике указанные погрешности встречаются достаточно часто.

Другим аспектом, определяющим высокую вариабельность АД, является плохая приверженность лечению. По оценкам разных исследователей частота «частичной неприверженности», то есть нерегулярного приема препаратов в различных когортах составляет 23-66%, «полной неприверженности» – 5-35% [4]. Нерегулярный прием базовых лекарств, попытка корректировать отдельные высокие показатели АД препаратами короткого действия, что может сопровождаться эпизодами гипотонии, представляет собой субстрат для повышения вариабельности АД.

Влияние повышенной вариабельности АД на прогноз

Однако даже если пренебречь внешними факторами, влияющими на разброс показателей АД, то проблема вариабельности АД все равно остается актуальной, поскольку этот показатель имеет важное прогностическое значение, его можно легко оценить и до некоторой степени скорректировать. Проще всего проанализировать среднесуточную вариабельность АД, которую рассчитывают по результатам суточного мониторирования АД (СМАД) как стандартное отклонение (SD) всех измерений.

Table 1. Factors affecting the accuracy of office blood pressure measurement

Таблица 1. Факторы, влияющие на точность офисного измерения АД

Ситуация	Систолическое АД
Манжета слишком маленькая	10-40 мм рт.ст. ↑
Манжета наложена поверх одежды	10-40 мм рт.ст. ↑ или ↓
Спина/ноги пациента не имеют опоры	5-15 мм рт.ст. ↑
Пациент скрещивает ноги	5-8 мм рт.ст. ↑
Отсутствие 3-5-минутного покоя до измерения АД	10-20 мм рт.ст. ↑
Пациент разговаривает	10-15 мм рт.ст. ↑
Боль	10-30 мм рт.ст. ↑

АД – артериальное давление, ↑ – повышение уровня АД, ↓ – снижение уровня АД

В клинических исследованиях оценивают также «внутривизитную» вариабельность, представляющую собой неоднородность показателей АД на протяжении нескольких десятков мин (в течение визита к врачу), а также «межвизитную» (долгосрочную) вариабельность, которая отражает неоднородность показателей АД на разных визитах в течение одного года или нескольких лет при неизменяемой терапии [5].

Первые работы, касающиеся изучения вариабельности АД относятся к началу 1990-х гг., когда итальянские ученые (A. Frattola с соавт.) при помощи инвазивного 24-х часового мониторирования АД показали взаимосвязь между высокой вариабельностью АД и выраженностью поражения органов-мишеней [6].

В 2008 г. японские авторы в исследовании Ohasama, в которое было включено 2455 пациентов, показали, что у больных с АГ повышенная вариабельность АД при измерении в течение нескольких последовательных дней увеличивает риск развития фатального инсульта на 41%, сердечно-сосудистой смертности – на 27%, кардиальной смертности – на 13% [7].

В объединенном анализе 2010 г. одного из крупнейших исследований по первичной профилактике ASCOT и исследования UK-TIA анализировали прогностическую значимость «межвизитной» вариабельности САД в отношении риска инсульта. Показано, что высокая «межвизитная» вариабельность систолического АД (САД) представляет собой значимый предиктор инсульта, независимый от среднего значения САД [8].

Прогностическое значение вариабельности САД и ДАД, измеренных в домашних условиях, в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений подтверждено и в исследовании Finn-Home (n=1866) [9].

В 2016 г. в Британском медицинском журнале опубликован крупнейший систематический обзор и

мета-анализ 41 исследования, посвященного прогностической роли вариабельности АД. Показано, что повышение долгосрочной вариабельности САД связано с повышением общей смертности на 15% (отношение рисков [ОР] 1,15; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,09-1,22), сердечно-сосудистой смертности на 18% (ОР 1,18; 95%ДИ 1,07-1,30), ишемической болезни сердца на 10% (ОР 1,10; 95%ДИ 1,04-1,16) и инсульта – на 15% (ОР 1,15; 95%ДИ 1,04-1,27). Повышение среднесрочной и краткосрочной (дневной) вариабельности САД также связано с повышением общей смертности на 15% (ОР 1,15; 95%ДИ 1,06-1,26) и 10% (ОР 1,10; 95%ДИ 1,04-1,16), соответственно [10].

В рамках проекта IDHOCO на основании анализа наблюдений за 6238 пациентами из Японии, Греции и Финляндии исследователи рассчитали пороговое значение коэффициента вариации для вариабельности «от дня ко дню» домашних измерений АД. По мнению авторов, если коэффициент вариации $> 11,0/12,8$, можно говорить о повышении риска сердечно-сосудистых осложнений [11].

Анализ данных исследования VALUE по вариабельности АД продемонстрировал, что у пациентов в пятом квинтиле стандартного отклонения сердечно-сосудистый риск существенно повышен (ОР 2,1; 95%ДИ 1,7-2,4; $p < 0,0001$), а повышение стандартного отклонения САД на 5 мм рт.ст. на 10% увеличивает риск смерти (ОР 1,10; 95%ДИ 1,04-1,17; $p = 0,002$).

Эта взаимосвязь была более выражена у более молодых людей и у пациентов с более низким САД и не зависела от фоновой степени риска, за исключением пациентов с уже установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания [12].

Наконец, совсем недавно, в 2019 г. D. Clark с соавт. выполнили post-hoc анализ 7-ми рандомизированных клинических исследований, в которые суммарно включено 3912 пациентов, в качестве показателя для оценки вариабельности использовали оценку «межвизитной» вариабельности АД. Результаты анализа свидетельствуют, что более высокая вариабельность АД статистически значимо увеличивает риск прогрессирования коронарного атеросклероза и развития его осложнений. Авторы делают выводы о том, что, помимо контроля АД, необходимо также обращать внимание и на снижение его вариабельности [13].

Влияние лекарственных препаратов на вариабельность АД

Убедительные данные о влиянии вариабельности АД на сердечно-сосудистые риски позволяют считать, что целью лечения пациентов с АГ должно быть не только снижение АД как таковое, но и снижение вариабельности АД, поэтому в ряде исследований про-

анализировано влияние различных препаратов на этот показатель.

В исследовании ASCOT-BPLA стандартное отклонение САД в группе амлодипина было ниже, чем в группе ателолола ($p < 0,0001$), главным образом, за счет более низкого показателя межвизитной вариабельности. Краткосрочная (внутривизитная) и среднесуточная (по данным СМАД) вариабельность в группе амлодипина также была ниже, чем в группе ателолола ($p < 0,0001$). Анализ изменений в динамике продемонстрировал дальнейшее снижение вариабельности в группе амлодипина и ее повышение в группе ателолола. Более низкий риск инсульта в группе амлодипина (ОР 0,78; 95%ДИ 0,67-0,90) частично нивелировался при коррекции по среднему САД в периоде наблюдения (ОР 0,84; 95%ДИ 0,72-0,98) и полностью нивелировался при коррекции по стандартному отклонению офисного САД (ОР 0,99; 95%ДИ 0,85-1,16). Аналогичные данные получены для коронарных осложнений. В суб-исследовании АВРМ снижение среднесуточного САД в группе амлодипина частично определяло снижение частоты сосудистых осложнений, но снижение «межвизитной» вариабельности офисного САД имело гораздо большее влияние на прогноз [14].

В исследовании X-CELLENT сравнивали влияние на вариабельность АД индапамида замедленного высвобождения, амлодипина и кандесартана. При одинаковом снижении АД в трех группах вариабельность АД снижалась лишь на фоне применения индапамида и амлодипина. При этом снижение вариабельности АД при лечении амлодипином было достоверно связано со снижением среднего уровня АД и вариабельности сердечного ритма, в то время как эффект индапамида был связан лишь со снижением вариабельности сердечного ритма в ночные часы [15].

В 2010 г. A. Webb с соавт. выполнили мета-анализ 389 исследований, направленный на изучение влияния различных антигипертензивных препаратов (антагонистов кальция, тиазидных диуретиков, ингибиторов АПФ, блокаторов ангиотензиновых рецепторов, бета-адреноблокаторов) на вариабельность АД. Включенные в анализ исследования были достаточно гетерогенными по своим результатам, однако итоговый результат совпадал с ранее полученными данными – антагонисты кальция в большей степени снижали вариабельность АД, на втором месте были диуретики, в меньшей степени на вариабельность влияли бета-адреноблокаторы. Ограничением этого мета-анализа следует считать использование суррогатного показателя «межиндивидуальной» вариабельности АД (в целом по группе) для оценки внутрииндивидуальной вариабельности, выраженного как «отношение вариаций» (ОВ) [16].

В другой модификации мета-анализа A. Webb и P. Pothwell (2011 г.) оценивали эффект добавления «нового» антигипертензивного препарата к ранее назначенным любым другим антигипертензивным препаратам. При добавлении антагониста кальция к другим антигипертензивным препаратам отмечено статистически значимое снижение вариабельности САД (ОВ 0,75; 95%ДИ 0,64-0,87; $p=0,0002$; 12 исследований; 1565 пациентов). Другие классы антигипертензивных препаратов (тиазидные диуретики, ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, бета-адреноблокаторы) при добавлении к ранее назначенным антагонистам кальция статистически значимого влияния на вариабельность САД не оказывали (ОВ 1,06; 95%ДИ 0,83-1,34; $p=0,65$; 12 исследований; 1460 пациентов), несмотря на дополнительное снижение САД на 5,8 мм рт.ст. Повышение дозы антагонистов кальция приводило к дальнейшему снижению вариабельности САД, тогда как повышение дозы бета-адреноблокаторов, напротив, увеличивало этот показатель [17]. Следует подчеркнуть, что влияние различных классов АГ препаратов в отношении вариабельности АД отличается от их антигипертензивного эффекта. Диуретики и бета-адреноблокаторы оказывают одинаковый гипотензивный эффект в отношении САД (-9,23 мм рт.ст., 95%ДИ от -12,1 до -6,3 мм рт.ст. для диуретиков; -9,81 мм рт.ст., 95%ДИ от -12,6 до -7,0 мм рт.ст. для бета-адреноблокаторов), однако диуретики при этом статистически значимо снижают вариабельность САД, а бета-адреноблокаторы на нее не влияют [17].

Представляет интерес *post-hoc* анализ исследований CAMELOT и PREVENT, в котором проанализировано влияние препаратов не только на вариабельность АД (стандартное отклонение САД в течение 12 нед), но и на частоту серьезных сердечно-сосудистых осложнений (MACE). Пациентов ($n=1677$ CAMELOT; $n=776$ PREVENT) стратифицировали в зависимости от квартиля вариабельности АД. В обоих исследованиях вариабельность АД была достоверно ниже в группе амлодипина по сравнению с другим препаратом. В исследовании CAMELOT отмечена статистически значимая взаимосвязь между квартилями вариабельности АД и частотой MACE в группе, получавшей амлодипин. Повышение частоты MACE связано с высокой вариабельностью АД ($\geq Q3$) по сравнению с $< Q1$ после коррекции по характеристике пациентов и факторам риска.

В обоих исследованиях именно вариабельность АД, а не среднее САД была ассоциирована с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами у пациентов с ИБС и хорошо контролируемой АГ [18].

С учетом рекомендаций Европейского общества кардиологов, предлагающих большинству пациентов

в дебюте лечения назначать комбинированную терапию [19], интересны данные о вариабельности АД из исследования ACCOMPLISH. Как известно, в этой работе сравнивали комбинированную терапию комбинациями бенazeприл+амлодипин и бенazeприл+гидрохлоротиазид у пациентов высокого риска. При одинаковом снижении АД в группе пациентов, получавших сочетание ингибитора АПФ и амлодипина, преимущество по эффективности в отношении комбинированной первичной конечной точки составило 20%. При анализе межвизитной вариабельности АД обращает внимание ее снижение в группе бенazeприл+амлодипин и повышение в группе бенazeприл+гидрохлоротиазид [20].

Результаты изучения вариабельности АД на протяжении последних 20 лет позволяют считать, что этот показатель можно рассматривать как самостоятельную цель лечения АГ, так как в отдельных исследованиях показано, что прогностическое значение вариабельности АД даже выше, чем абсолютное снижение АД. В клинической практике вариабельность АД довольно несложно оценить – формализованные количественные показатели входят в стандартный протокол СМАД, для качественной оценки хорошо подходят дневники самоконтроля.

С практической точки зрения надо понимать, что высокая вариабельность АД – это не только показатель, отражающий регуляцию сосудистого тонуса, активность автономной нервной системы и влияние различных препаратов. Существует и целый ряд внешних факторов, влияющих на большой разброс показателей АД, прежде всего – характерологические и поведенческие особенности пациентов. Нередко хорошая осведомленность об осложнениях АГ, потребность в частом измерении АД в сочетании с высокой тревожностью и эмоциональной лабильностью приводит к быстрому повышению АД. Если в этой ситуации для ситуационного снижения АД применять короткодействующие препараты «по потребности», очевидно, что это приведет к дальнейшему повышению вариабельности АД, а, следовательно, повышению риска сердечно-сосудистых катастроф. Нежелательность такого подхода к лечению «неосложненных гипертонических кризов» нашло отражение в согласительном документе Европейского общества кардиологов 2018 г. по лечению неотложных состояний в артериальной гипертензии [21].

Заключение

Таким образом, вариабельность АД – важный показатель, отражающий прогноз у пациентов с АГ, и его снижение можно рассматривать как одну из самостоятельных целей терапии. При выявлении повышенной вариабельности АД необходимо убедиться в соблю-

дении правил измерения АД, хорошей приверженности базовой терапии, отсутствию необоснованной полипрагмазии. В схему антигипертензивной терапии целесообразно включить препараты из группы антагонистов кальция, в частности, амлодипин (оригинальный препарат Норваск®), который имеет максимальную доказательную базу у этой категории пациентов.

References / Литература

1. Cook N.R., Cohen J., Hebert P.R., et al. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Intern Med.* 1995;155:701-9.
2. Rakotz M.K., Townsend R.R., Yang J., et al. Medical students and measuring blood pressure: results from the American Medical Association Blood Pressure Check Challenge. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017;19:614-9. DOI:10.1111/jch.13018.
3. O'Brien E., Asmar R., Beilin L., et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2003;21(5):821-48. DOI:10.1097/00004872-200305000-00001.
4. Berra E., Azizi M., Capron A., et al. Evaluation of Adherence Should Become an Integral Part of Assessment of Patients With Apparently Treatment-Resistant Hypertension. *Hypertension.* 2016;68(2):297-306. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07464.
5. Parati G., Liu X., Ochoa J.E., Bilo G. Prognostic relevance of blood pressure variability: role of long-term and very long-term blood pressure changes. *Hypertension.* 2013;62(4):682-4. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01801.
6. Fratolla A., Parati G., Guspidi C., et al. Prognostic value of 24-hour pressure variability. *J Hypertens.* 1993;11:1133-7. DOI:10.1097/00004872-199310000-00019.
7. Kikuya M., Ohkubo T., Metoki H., et al. Day-by-Day Variability of Blood Pressure and Heart Rate at Home as a Novel Predictor of Prognosis. The Ohasama Study. *Hypertension.* 2008;52(6):1045-50. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.104620.
8. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E., et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet.* 2010;13;375(9718):895-905. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60308-X.
9. Johansson J.K., Niiranen T.J., Puukka P.J., Jula A.M. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: the Finn-Home Study. *Hypertension.* 2012;59(2):212-8. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.178657.
10. Stevens S.L., Wood S., Koshiaris C., et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016;354:i4098. DOI:10.1136/bmj.i4098.
11. Juhanova E.P., Niiranen T.J., Johansson J.K., et al. International Database on Home Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO) Investigators. Outcome-Driven Thresholds for Increased Home Blood Pressure Variability. *Hypertension.* 2017;69(4):599-607. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08603.

About the Author:

Anton V. Rodionov – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy №1, Sechenov University

Конфликт интересов. В статье выражено мнение автора, которое может отличаться от позиции компании Пфайзер

Disclosures. The article presents the author's opinion, which may differ from the viewpoint of Pfizer

12. Mehlum M.H., Liestal K., Kjeldsen S.E., et al. Blood pressure variability and risk of cardiovascular events and death in patients with hypertension and different baseline risks. *Eur Heart J.* 2018;39(24):2243-51. DOI:10.1093/eurheartj/ehx760.
13. Clark D. 3rd, Nicholls S.J., St John J., et al. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability, Coronary Atheroma Progression, and Clinical Outcomes. *JAMA Cardiol.* 2019;4(5):437-43. DOI:10.1001/jamacardio.2019.0751.
14. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E., et al.; ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol.* 2010;9(5):469-80. DOI:10.1016/S1474-4422(10)70066-1.
15. Zhang Y., Agnoletti D., Safar M.E., Blacher J. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: the Natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study. *Hypertension.* 2011;58(2):155-60. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.174383.
16. Webb A.J.S., Fischer U., Mehta Z., Rothwell P.M. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in BP and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:906-15. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60235-8.
17. Webb A.J., Rothwell P.M. Effect of dose and combination of antihypertensives on interindividual blood pressure variability: a systematic review. *Stroke.* 2011;42(10):2860-5. DOI:10.1161/STROKEAHA.110.611566.
18. Park S., Yan P., Cerezo C., Jeffers B.W. Effect of visit-to-visit blood pressure variability on cardiovascular events in patients with coronary artery disease and well-controlled blood pressure. *J Am Soc Hypertens.* 2016;10(10):799-810. DOI:10.1016/j.jash.2016.08.004.
19. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
20. Kollias A., Stergiou G.S., Kyriakoulis K.G., et al. Treating Visit-to-Visit Blood Pressure Variability to Improve Prognosis. *Hypertension.* 2017;70(5):862-6. DOI:10.1161/hypertensionaha.117.10087.
21. van den Born B.H., Lip G.Y.H., Brguljan-Hitij J., et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019;5(1):37-46. DOI:10.1093/ehjcvp/pyy032.

Сведения об авторе:

Родионов Антон Владимирович – к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии №1, Сеченовский университет