

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Вариабельность артериального давления — 15 лет спустя

Горбунов В. М., Платонова Е. В.

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины
Минздрава России, Москва, России

Вариабельность артериального давления (ВАД) изучается в течение длительного времени, в последнее время получены новые важные сведения о прогностическом значении показателей ВАД и влиянии на них антигипертензивной терапии. Можно выделить три наиболее важные с практической точки зрения группы характеристик ВАД: 24-часовая, ВАД средней продолжительности и вариабельность "от визита к визиту" (visit-to-visit variability, VVV). VVV в последние годы привлекает наибольшее внимание ученых. В недавнем исследовании у больных, входивших в когорту ASCOT-BPLA (средний срок наблюдения 17,4 года), было показано, что: 1) VVV САД оказалась сильным предиктором сердечно-сосудистых осложнений (ССО), независимым от среднего уровня АД (и, возможно, более сильным, чем последний), в том числе у пациентов с хорошо контролируемой АГ; 2) риск ССО, в том числе инсульта и коронарных событий, оставался значимо более низким в группе лечения амлодипином. Эта находка представляется особо интересной в связи с тем, что на протяжении столь длительного периода наблюдения у многих пациентов изменилась схема лечения; исходные значения офисного АД в обеих группах значимо не различались. Таким образом, независимое прогностическое значение VVV получило новое убедительное подтверждение. Амлодипин, возможно, является оптимальным препаратом для лечения больных с повышенной ВАД, однако для доказательства этого положения требуются дополнительные исследования.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, вариабельность артериального давления, вариабельность артериального давления "от визита к визиту", суточное мониторирование артериального давления, домашнее мониторирование артериального давления, антигипертензивная терапия.



Для цитирования: Горбунов В. М., Платонова Е. В. Вариабельность артериального давления — 15 лет спустя. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(6):645-651. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3136. EDN MXMTYV

Blood pressure variability — 15 years later

Gorbunov V.M., Platonova E.V.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Blood pressure variability (BPV) has been studied for a long time, and recently important new information has been obtained about the prognostic value of BPV and the influence of antihypertensive therapy on it. There are three groups of VBP characteristics that are most important from a practical point of view: 24-hour BPV, BPV of average duration and visit-to-visit variability (VVV). VVV has attracted the attention of scientists in recent years. In a recent study in patients who participated in the ASCOT-BPLA cohort (mean follow-up 17.4 years) it was shown that 1) SBP VVV proved to be a strong predictor of cardiovascular complications (CVC), independent of mean BP (and possibly stronger than the latter) including in patients with well-controlled AH; 2) the CVC risk (including stroke and coronary events) remained significantly lower in the amlodipine treatment group. This finding seems particularly interesting in view of the fact that during such a long follow-up period many patients changed their treatment regimen; baseline values of office BP in both groups did not differ significantly. Thus, the independent prognostic value of VVV has received new convincing confirmation. Amlodipine may be the optimal drug for the treatment of patients with elevated BPV, but further studies are required to prove this point.

Keywords: arterial hypertension, blood pressure variability, visit-to-visit blood pressure variability, ambulatory blood pressure monitoring, home blood pressure monitoring, antihypertensive therapy.

For citation: Gorbunov V.M., Platonova E.V. Blood pressure variability — 15 years later. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(6):645-651. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3136. EDN MXMTYV

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): Vgorbunov@gnicpm.ru

Received/Поступила: 08.11.2024

Review received/Рецензия получена: 07.12.2024

Accepted/Принята в печать: 27.12.2024

Введение

Артериальное давление (АД) — важнейший фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. За последние 40 лет возможность точной и полной оценки уровня АД у пациента возросла в весьма значительной степени. Для этой цели могут использоваться как традиционное офисное (клиническое) измерение АД, так и оценка АД вне клиники (суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и домашнее измерение (ДМАД)). Возможно использование метода автоматического офисного измерения, сочетающего свойства традиционных и амбулаторных методов [1], а также других способов. Все эти методы объединяет общее свойство: приоритетной является оценка абсолютного уровня АД, в том числе на основании усреднения большого числа измерений, произведенных в разные по продолжительности отрезки времени.

Вместе с тем большой объем информации, предоставляемый СМАД (и в определенной степени ДМАД), делает заманчивым изучение дополнительных показателей, описывающих изменчивость АД и не отражающих его абсолютную величину. Математическому анализу данных СМАД посвящено большое число публикаций, в этой области имеется обширная теория [2]. Можно сделать вывод, что наиболее значимыми показателями СМАД (помимо усредненных значений) являются степень ночного снижения (оценка суточного ритма) и вариабельность АД (ВАД). Однако последний показатель является к тому же и универсальным, его оценка в той или иной степени возможна на основании всех доступных методов измерения АД. Свидетельством важности научных вопросов, связанных с ВАД, является появление в 2023 г. консенсуса экспертов [3], а также публикаций, вновь поднимающих проблемы, затронутые в ранее проведенных исследованиях [4, 5].

Вопросы определения и классификации

Известно, что уровень АД у человека — весьма динамичный, изменчивый параметр. Причины ВАД относительно некоего "истинного" уровня АД многообразны, но их можно четко разделить на две основные группы. Первая из них отражает возможные погрешности в измерении (несоблюдение техники измерения, недостаточная квалификация измеряющего, неисправный прибор). Другую группу причин можно определить как биологическую ВАД (true biological variability [6]). Биологическая ВАД многообразна и в этой связи возникает вопрос: существует ли некое общее определение, объединяющее разнородные показатели ВАД? Консенсус 2023 г. даёт следующее определение: "ВАД — общий термин, относящийся к колебаниям (variations) АД в течение различных временных отрезков. Более специфич-

ные определения основываются на продолжительности наблюдения" [3]. Авторы консенсуса последовательны и включают в число показателей ВАД максимальный и минимальный уровни АД, их разницу (range), а также такие специфические показатели СМАД, как степень ночного снижения АД и величина его утреннего подъема (последние — в подгруппу "Specific patterns, behavioral"). Всё же представляется, что данное определение, помимо того, что содержит тавтологию, не "схватывает" специфические черты ВАД, известные специалистам по АД. Нелишне напомнить о превосходном определении 24-часовой ВАД, сформулированном почти 30 лет назад: "отклонения от кривой суточного ритма" [7]. Действительно, показатели ВАД количественно оценивают "выход" отдельных за пределы некоей закономерной кривой АД. Примером могут служить результаты длительно-го ДМАД ([8] — рис. 1). На этом основании одним из авторов настоящей статьи в опубликованной ранее работе было предложено более общее определение: "ВАД — множественные отклонения АД от систематического тренда, описываемые, как правило, с помощью стандартного отклонения (standard deviation, SD) или родственных показателей" [2].

Классификация ВАД, безусловно, прежде всего зависит от длительности измерения. Прежде всего это 24-часовая ВАД, на которую влияет не только снижение АД во время сна, но и физическая активность субъекта в течение суток, а также психоэмоциональные факторы различной интенсивности и продолжительности. АД "вариабельно" как в течение более коротких отрезков времени — часы, минуты и даже между отдельными сердечными сокращениями и в пределах одного сердечного цикла (beat-to-beat, within single heart beat variability), так и в течение более длительных периодов — дни, месяцы, времена года.

Можно выделить следующие основные типы ВАД, для каждого из которых существует "излюбленный" метод измерения АД:

1) "Сверхкраткосрочная" (beat-to-beat) — неинвазивная тонометрия, внутриартериальное измерение, фотоплетизмография. Используется преимущественно в научных исследованиях, однако измерение может быть полезно у пациентов с ортостатической гипотонией и автономной дисфункцией.

2) Краткосрочная или 24-часовая — СМАД.

3) ВАД средней продолжительности — ДМАД.

4) Долгосрочная ВАД "от визита-к-визиту" (visit-to-visit variability, VVV, традиционные измерения АД).

Разумеется, долгосрочная ВАД может оцениваться также на основании домашнего мониторинга, а в ряде случаев и СМАД.

Математические показатели, характеризующие ВАД, многообразны. Однако в основе большинства из них лежит вычисление стандартного отклонения (standard deviation, SD) либо коэффициента вариации (coefficient of variation, CV). "ВАД, независимая от среднего" (variability independent of the mean,

VIM) представляет собой уточненное преобразование SD, которое устраняет корреляцию с усредненным АД с помощью нелинейной регрессии. Основное ограничение VIM заключается в том, что требуется предварительный расчет коэффициентов уравнения для конкретной популяции, которые будут применяться к отдельным лицам. Таким образом, возникает сложности в сравнении различных популяций [3]. Самостоятельное значение имеет "средняя истинная ВАД" (average real variability, AVR), учитывающая последовательность выполненных измерений АД [9].

В этой связи особняком стоит сезонная вариабельность АД. В этом случае оценивается не дисперсия АД, а арифметическая разность уровней АД "зима — лето". В англоязычной литературе эта тонкость учитывается: для сезонной вариабельности используется термин "variation", а не "variability" (на этот нюанс обратил внимание профессор А. Н. Рогоза). Возможно, по-русски предпочтительнее говорить о "сезонных колебаниях АД". Колебания АД в течение более длительных периодов (несколько лет), согласно консенсусу [3]? отражают биологическое старение и не относятся к ВАД.

Таковы некоторые теоретические положения, связанные с ВАД.

Прогностическая значимость ВАД

Доказательная база прогностической значимости ВАД неуклонно увеличивается. Первым стимулом для изучения проблемы стало распространение методики СМАД. Таким образом, прогностическое значение 24-часовой ВАД изучалось в течение длительного времени. Ранее ограничениями многих известных исследований были недостаточная статистическая мощность, селективность групп пациентов, использование произвольных нормативов ВАД, учет исключительно фатальных конечных точек. Надо также отметить, что в данном аспекте изучались в основном SD для САД и ДАД, т. е. показатели, включающие компоненты суточного ритма. Более убедительны оказались данные, полученные в 2010-2020-х годах. В базе данных IDACO [10] прогностическое значение ВАД изучалось как с поправкой на 24-часовое АД, так и без этой поправки. Без поправки (adjusted model) вариабельность САД была статистически значимо информативна как в отношении как общей, так и сердечно-сосудистой смертности ($p \leq 0,04$). При включении в модель 24-часового САД (fully adjusted model) 24-часовая SD и SD_{dn} (специальный показатель, учитывающий разницу дневного и ночного АД) потеряли прогностическую значимость ($p \geq 0,71$). В то же время показатели вариабельности ДАД сохранили информативность и после поправки на усредненный уровень АД.

Более поздние проспективные исследования подтвердили ухудшение кардиоваскулярного прогноза

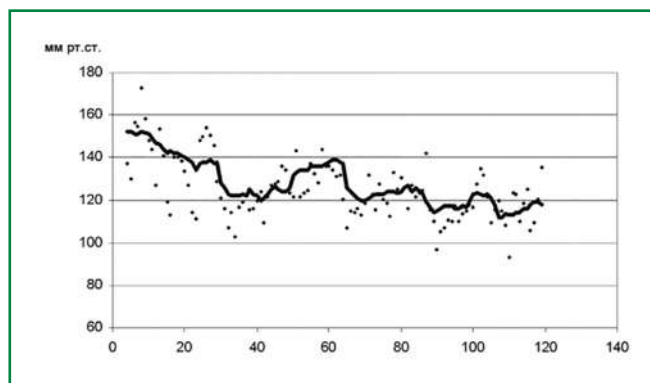


Рисунок 1. Закономерные ритмические изменения уровня АД (по данным ДМАД на фоне 16-недельной монотерапии индапамидом ретард) и "отклоняющиеся" измерения, характеризующие ВАД. Воспроизводится с разрешения авторов [8].

с пациентов с повышенными значениями как дневного, так и ночного SD [11, 12]. Результаты были ещё более убедительны, если ВАД оценивалась как AVR [13].

Данные о прогностическом значении ВАД средней продолжительности базируются главным образом на двух популяционных исследованиях. В известном исследовании Ohasama [14] повышенные значения вариабельности ДМАД ассоциировались с увеличением риска возникновения комбинированной конечной точки (смерть от кардиоваскулярных причин + инсульт; АД измерялось в течение 26 дней). В финском исследовании HOME-VP [15] ВАД оценивалась на основании семидневного ДМАД. Повышенные значения ВАД ассоциировались с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО, срок наблюдения составил 8 лет), причем статистическая значимость сохранялась после поправок на возраст и средний уровень АД. В московской популяции лиц старше 55 лет показана прогностическая значимость среднесрочной вариабельности ДАД (рис. 2, [16]).

По-видимому, прогностическая значимость этой разновидности ВАД зависит от характеристик ДМАД в конкретном исследовании. Так, не удалось показать независимую информативность ВАД, вычисленной на основании двух "сессий" ДМАД [17]. Общим ограничением этих исследований является отсутствие сопоставления с данными СМАД и клинических измерений АД.

ВАД "от визита к визиту"

Эта разновидность ВАД начала изучаться позднее других так как для этого требовались значительные базы данных и разработка соответствующего матема-

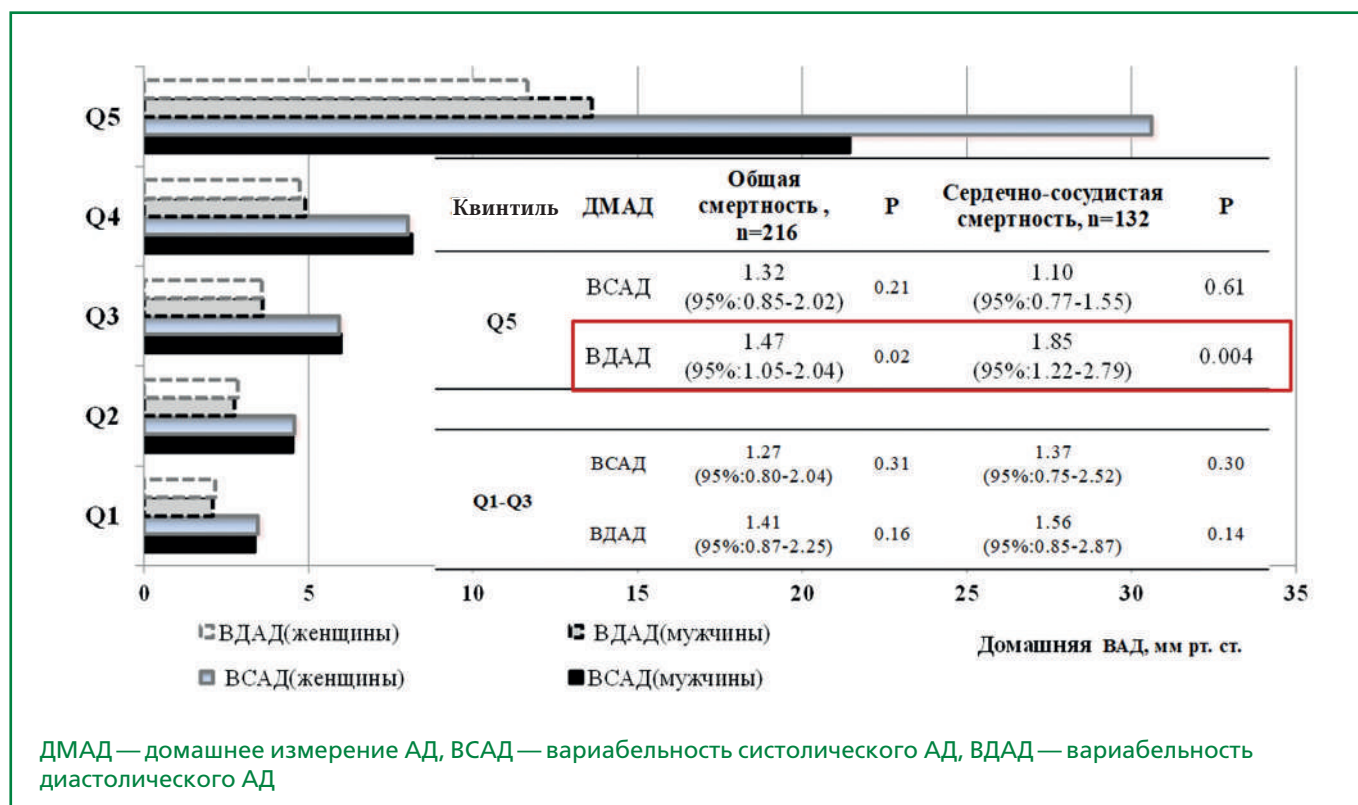


Рисунок 2. Распределение величин домашней ВД по квинтилям и пятилетний сердечно-сосудистый прогноз у лиц старше 55 лет в общей популяции [16].

тического аппарата. Уже первые исследования на эту тему принесли поистине сенсационные результаты.

Первоначальные наблюдения в когорте UK-TIA [18] привели P.Rothwell и соавт. к гипотезе, что причиной инсультов и транзиторных ишемических атак могут быть скорее эпизоды повышения АД и, следовательно, ВД, а не высокие усредненные уровни АД.

Впоследствии эти наблюдения были уточнены и подтверждены на материале 4 когорт пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт [19–22]. Полученные результаты вкратце сводятся к следующему: среднее САД по данным нескольких визитов было статистически значимым предиктором инсульта во всех когортах, однако VVV (SD, VIM) оказалась более сильным предиктором, статистическая значимость которого после поправки на усредненный уровень АД не была утрачена.

Возник вопрос: можно ли проследить такие же закономерности в популяции больных АГ в целом? Для ответа на этот вопрос в базе данных ASCOT была дополнительно проанализирована взаимосвязь риска ССО, вызванных ИБС, и инсульта с тремя параметрами ВД: "внутривизитной" (3 измерения АД), 24-часовой (в подгруппе 1905 пациентов) и VVV. Помимо этого, проведено сравнение влияния двух использованных схем антигипертензивной терапии (атенолол/тиазидный диуретик и амлодипин/периндоприл) на ВД. VVV САД и в этом исследовании

оказалась сильным предиктором инсульта и коронарных событий, независимым от среднего уровня АД. 24-часовая ВД и все другие параметры АД ("внутривизитная" ВД, максимальные и минимальные значения АД и т.д.) были более слабыми предикторами этих же ССО. Сходные результаты были получены для показателей ДАД, однако их проспективное значение было ниже, чем у показателей САД.

Во всех изученных когортах (табл., [23]) риск инсульта весьма значительно возрастал в верхних децилях VVV САД. Столь значительное увеличение риска абсолютно нехарактерно для показателей ВД, вычисляемых на основании СМАД либо ДМАД. Однако, несмотря на, казалось бы, столь убедительные данные (и их косвенное подтверждение в некоторых последующих исследованиях) ВД, в том числе VVV, остается исключительно предметом научных исследований и не упоминается в практической части современных рекомендаций по АГ. Более того, на протяжении последних лет можно было заметить определенный скептицизм как отечественных, так и зарубежных ученых к VVV, связанный, прежде всего, со сложностью сбора информации для оценки VVV и отсутствием стандартных методических подходов к этим показателям.

Тем более интригующим оказался возврат к данным исследования ASCOT-BPLA спустя почти 15 лет [5]. Целями исследования были: 1) оценить, влияют

Таблица. Относительный риск инсульта (с 95% доверительным интервалом) в верхней децили ВАД относительно нижней децили (таблица создана авторами статьи с использованием источника [23])

Индексы VVV САД	UK-TIA Aspirin Trial [19]	ASCOT-BPLA trial*[22]		ESPS-1** [20]	Dutch TIA trial [21]
		Группы			
		атенолол/тиазид	периндоприл/ амлодипин		
SD, мм рт.ст.	4,84 (3,03-7,74)	4,29 (1,78-10,36)	4,39 (1,68-11,50)	1,78 (1,21-2,62)	3,53 (1,63-6,87)
CV, %	3,82 (2,54-5,73)	3,51 (1,56-7,93)	3,25 (1,32-8,00)	2,22 (1,52-3,22)	3,41 (1,62-7,19)
VIM, units	3,27 (2,06-5,21)	3,96 (1,66-9,43)	3,57 (1,38-9,19)	1,86 (1,28-2,69)	1,83 (0,76-4,39)
Примечание: * — с поправкой на усредненную величину АД; ** — только группа плацебо ВАД — вариабельность артериального давления, VVV — visit-to-visit variability, SD — standard deviation, CV — coefficient of variation, VIM — variability independent of the mean					

ли показатели VVV, определенные в момент исследования на отдаленный прогноз; 2) определить проспективное значение разницы величин VVV в двух группах лечения рандомизационной фазы (атенолол/тиазидный диуретик и амлодипин/периндоприл). Авторы проанализировали сведения о ССО и смертности при среднем сроке наблюдения (медиана) 17,4 года. Были получены следующие основные результаты: 1) VVV САД оказалась сильным предиктором ССО, независимым от среднего уровня АД и, возможно, более сильным, чем последний, в том числе у пациентов с хорошо контролируемой АГ (относительный риск в верхнем терциле VVV САД составил 1,86, в то время как в верхнем терциле САД — 1,65); 2) риск "ключевых" ССО (в том числе инсульта и коронарных событий) оставался значимо более низким в группе лечения амлодипином. Эта находка представляется особо интересной в связи с тем, что на протяжении столь длительного периода наблюдения у многих пациентов изменилась схема лечения; исходные значения офисного АД в обеих группах значимо не различались.

Таким образом, выводы, сделанные 15 лет назад, получили новое неожиданное подтверждение. Независимое прогностическое значение VVV в новом исследовании может иметь несколько объяснений. Во-первых, это нестабильный антигипертензивный эффект, в частности, низкая приверженность лечению (однако прогностическое значение VVV сохраняется и у больных с хорошим контролем АГ). Причины могут быть более глубокими и связанными с "неблагополучием" в функционировании сердечно-сосудистой системы (автономная дисфункция, повышенная артериальная жесткость, субклиническое нарушение функции почек или комбинация этих факторов).

Проведенное исследование отличается несомненной научной новизной. Впервые проведено сравнение прогностической значимости определенных в ходе значительно ранее проведенного исследования VVV и средних уровней АД. В этой связи "преимущество" VVV не должно удивлять [4]: при достиже-

нии целевых уровней АД большая часть риска, связанного с повышенным АД теряет значение; с другой стороны, VVV в меньшей степени зависит от антигипертензивной терапии (особенно, если при расчётах делается поправка на средний уровень АД). Таким образом, "остаточный" риск, связанный с указанными выше проблемами функционирования сердечно-сосудистой системы, остается неизменным. Более того, авторам удалось показать отдаленные преимущества терапии, основанной на приеме амлодипина. Впрочем, возможно, этот факт связан с тем, что значительная доля пациентов продолжает принимать назначенное много лет назад лечение (67,2% в группе лечения амлодипином и 45,6% в группе лечения бета-адреноблокатором). Нельзя исключить, однако, плейотропные эффекты амлодипина.

Исходя из всего вышеперечисленного, авторы редакционного комментария делают оптимистичный вывод о перспективах использования VVV как фактора риска ([4] — характерно и выразительно в этом отношении само название комментария!). Авторы считают, что значимость VVV как фактора риска примерно сопоставима такими известными показателями, как уровень Лп (а), вес при рождении, загрязнение воздуха. При этом преимуществом VVV может быть потенциальная модифицируемость, поскольку влияние антигипертензивной терапии на ВАД не вызывает сомнений.

Пока неизвестно оптимальное число визитов и измерений для правильного определения VVV. При большем числе измерений регистрируются более высокие уровни VVV, при этом повышается их воспроизводимость. Значения VVV также увеличиваются по мере удлинения интервалов между визитами [3]. Совершенно очевидно, что подразумевается также выполнение офисных измерений по всем правилам, указанным в соответствующих рекомендациях. Примерное пороговое значение для VVV САД, согласно данным А. Gupta и соавт. [4], составляет 13 мм рт.ст. Есть надежда, что по мере "цифровизации" информации об уровне АД точная оценка VVV будет представлять из себя всё менее сложную задачу.

Перспективы учета ВАД при проведении антигипертензивной терапии

Влияние антигипертензивной терапии на ВАД изучалось в течение многих лет, однако, интерес к этой проблеме значительно вырос после публикации соответствующих данных исследования ASCOT-BPLA [23]. По данным множественного логистического регрессионного анализа, VVV увеличивалась с возрастом, была выше у женщин, больных диабетом, курильщиков, при фибрилляции предсердий, а также при наличии в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки. Однако, несмотря на влияние этих факторов, рандомизация в группу лечения ателололом/тиазидным диуретиком оказалась наиболее сильным предиктором повышения ВАД. Соответственно VVV в группе лечения амлодипином/периндоприлом была значительно меньше в течение всего срока наблюдения [23]. В модели Кокса относительный риск инсульта и коронарных ССО в зависимости от рандомизации (амлодипин/периндоприл vs ателолол/тиазидный диуретик) составил 0,78 и 0,85 соответственно, что статистически значимо. Статистическая значимость сохранялась и после поправки на усредненный уровень САД, однако добавление в модель любого показателя долгосрочной VVV (SD, VIM) делало различия статистически незначимыми. Таким образом, именно различия в величинах VVV определяющим образом повлияли на прогноз. Этот благоприятный эффект амлодипина был подтвержден в исследовании SPRINT [24], что объясняли, в частности, длительным периодом полувыведения препарата (около 30 ч.). В настоящее время наиболее актуальна комбинированная терапия АГ. В этой связи важными могут оказаться сведения о преимуществах той или иной комбинации препаратов. В частности, комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента с антагонистом кальция оказалась более эффективной для снижения VVV в сравнении с комбинацией ингибитора ангиотензинпревращающего фермента с диуретиком [25]. Наконец, весьма важный "отсроченный" эффект амлодипина рассмотрен выше.

Исследования влияния антигипертензивной терапии на 24-часовую ВАД и ВАД средней продолжительности носят более "частный" характер и не ассоциированы с прогнозом пациентов. К тому же имеется весьма мало сведений о влиянии антигипертензивной терапии на ВАД, оцениваемую с помощью

ДМАД. Если обратиться к исследованиям 24-часовой ВАД, то и здесь в фокусе внимания оказывается амлодипин. В исследовании X-CELLENT [26] ВАД в наибольшей степени снижалась при лечении амлодипином либо индапамидом, но не кандесартаном. В испанском регистре СМАД [27] содержатся сведения о 38188 пациентах с различными вариантами комбинированной и монотерапии. Изучались различные показатели ВАД: дневные и ночные SD, AVR и другие. Показатели ВАД закономерно увеличивались с увеличением числа компонентов антигипертензивной терапии. У пациентов, получавших монотерапию, 24-часовая ВАД в наибольшей степени снижалась под действием антагонистов кальция и диуретиков. В группе антагонистов кальция амлодипин снижал ВАД в большей степени, нежели дилтиазем или верапамил. Кроме того, у больных, находившихся на комбинированной терапии, наличие в комбинации амлодипина ассоциировалось с более низкими показателями ВАД.

Несмотря на вышеизложенное, пока нет оснований рекомендовать амлодипин как некий "препарат выбора" для лечения АГ. Более того, доказательство "способности" этого препарата снижать риск, связанный с повышенными значениями VVV, требует проведения специального исследования, весьма сложного для планирования и организации. Тем не менее, по мнению G. Parati и соавт. [4], амлодипин с учетом его особых свойств может быть показан пациентам с исходно повышенной ВАД (разумеется, если нет убедительных показаний к назначению другой антигипертензивной терапии).

Заключение

Таким образом, получены новые данные, подтверждающие значение ВАД, как дополнительного фактора риска, независимого от абсолютного уровня АД. Методологические проблемы, связанные с внедрением оценки ВАД в клиническую практику, в частности, установление научно-обоснованных нормативов, постепенно находят свое решение, что в дальнейшем позволит врачам более тонко подходить к оценке риска пациентов с АГ и назначением им лечения.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

References / Литература

1. Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB, et al. The 2015 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol*. 2015;31(5):549-68. DOI:10.1016/j.cjca.2015.02.016.
2. Gorbunov VM. Ambulatory blood pressure monitoring: Current aspects. М.: Logosfera. 2015. (In Russ.) Горбунов В.М. Суточное мониторирование АД: Современные аспекты. М.: Логосфера. 2015.
3. Parati G, Bilo G, Kollias A, et al. Blood pressure variability: methodological aspects, clinical relevance and practical indications for management — a European Society of Hypertension position paper. *J Hypertens*. 2023;41(4):527-44. DOI:10.1097/HJH.0000000000003363.
4. Parati G, Croce A, Bilo G. Blood pressure variability: no longer a mASCOT for research nerds. *Eur Heart J*. 2024;45(13):1170-2. DOI:10.1093/eurheartj/ehae023.
5. Gupta A, Whiteley WN, Godec T, et al. Legacy benefits of blood pressure treatment on cardiovascular events are primarily mediated by improved blood pressure variability: the ASCOT trial. *Eur Heart J*. 2024;45(13):1159-69. DOI:10.1093/eurheartj/ehad814.
6. Poulter NR. Blood pressure variability: a new challenge in blood pressure measurement. In: *Improving Management of Hypertension: Reconsidering Efficacy Assessment*. Springer Science. 2012:35-46.
7. Rogoza AN, Nikolskiy VP, Oshchepkova EV, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertension (methodological issues). М., 1996. (In Russ.) Пороза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии (методические вопросы). М., 1996.
8. Rogoza AN, Oshchepkova EV, Tsagareishvili EV, Gorieva ShB. Modern non-invasive methods of blood pressure measurement for the diagnosis of arterial hypertension and assessment of the effectiveness of antihypertensive therapy. *Manual for physicians*. 2007. М.: Medika. (In Russ.) Пороза А.Н., Ощепкова Е.В., Цагаришвили Е.В., Гориева Ш.Б. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертонии и оценки эффективности антигипертензивной терапии. Пособие для врачей. М.: Медика, 2007.
9. Mena L, Pintos S, Queipo NV. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens*. 2003;23(3):505-11. DOI:10.1097/01.hjh.0000160205.81652.5a.
10. Stolarz-Skrzypek K, Thijs L, Richart T, et al. Blood pressure variability in relation to outcome in the International Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertens Res*. 2010;33:757-66. DOI:10.1038/hr.2010.110.
11. Bilo G, Dolan E, O'Brien E. The impact of systolic and diastolic blood pressure variability on mortality is age dependent: Data from the Dublin Outcome Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(4):355-64. DOI:10.1177/2047487319872572.
12. Palatini P, Reboli G, Beilin LJ, et al. Added predictive value of night-time blood pressure variability for cardiovascular events and mortality: The Ambulatory Blood Pressure-International Study. *Hypertension*. 2014;64(3):487-93. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03694.
13. Hansen TW, Thijs L, Li Y, et al. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension*. 2010;55:1049-57. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140798.
14. 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.
15. Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. 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.
16. Platonova EV, Gorbunov VM, Shalnova SA, Deev AD. Potential and paradoxes of home blood pressure variability. *Kardiologiya*. 2015;55(8):68-75. (In Russ.) Платонова Е.В., Горбунов В.М., Шальнова С.А., Деев А.Д. Потенциал и парадоксы изучения домашней вариабельности артериального давления. *Кардиология*. 2015;55(8):68-75. DOI:10.18565/cardio.2015.8.68-75.
17. Schutte R, Thijs L, Liu YP, et al. Within subject blood pressure level — not variability — predicts fatal and nonfatal outcomes in a general population. *Hypertension*. 2012;60(5):1138-47. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.202143.
18. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, et al.; Oxford Vascular Study. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet*. 2004;363(9425):1925-33. DOI:10.1016/S0140-6736(04)16405-2.
19. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54(12):1044-54. DOI:10.1136/jnnp.54.12.1044.
20. The European Stroke Prevention Study (ESPS). Principal end-points. The ESPS Group. *Lancet*. 1987;330(8572):1351-4.
21. The Dutch TIA Study Group; van Gijn J, Algra A, Kappelle J, et al. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patient after a transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke. *N Engl J Med*. 1991;325(18):1261-6. DOI:10.1056/NEJM199110313251801.
22. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, et al.; ASCOT investigators. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular events rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet*. 2005;366(9489):907-13. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67186-3.
23. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375(9718):895-905. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60308-X.
24. De Havenon A, Petersen N, Wolcott Z, et al. Effect of dihydropyridine calcium channel blockers on blood pressure variability in the SPRINT trial: A treatment effects approach. *J Hypertens*. 2022;40(3):462-9. DOI:10.1097/HJH.0000000000003033.
25. Sato N, Saij Y, Sasagawa Y, et al.; CAMUI Investigators. Visit-to-visit variability and seasonal variation in blood pressure: Combination of Antihypertensive Therapy in the Elderly, Multicenter Investigation (CAMUI) Trial subanalysis. *Clin Exp Hypertens*. 2015;37(5):411-9. DOI:10.3109/10641963.2014.995802.
26. Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, 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.
27. de la Sierra A, Mateu A, Gorostidi M, et al. Antihypertensive therapy and short-term blood pressure variability. *J Hypertens*. 2021;39(2):349-55. DOI:10.1097/HJH.0000000000002618.

Сведения об Авторах/About the Authors

Горбунов Владимир Михайлович [Vladimir M. Gorbunov]
ORCID 0000-0001-5195-8997

Платонова Елена Вячеславовна [Elena V. Platonova]
ORCID 0000-0003-3506-6168