

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РИЛМЕНИДИНА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С НАРУШЕНИЕМ СУТОЧНОГО РИТМА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

П.П. Тихонов, Л.А. Соколова

Кафедра госпитальной терапии с курсом клинической фармакологии и семейной медицины СПбГМА им И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Оценка эффективности рилменидина у больных артериальной гипертензией с нарушением суточного ритма артериального давления

П.П. Тихонов, Л.А. Соколова.

Кафедра госпитальной терапии с курсом клинической фармакологии и семейной медицины Санкт-Петербургской Государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова

Цель. Изучить эффективность и переносимость терапии рилменидином у больных с различными типами суточного профиля артериального давления (АД) – dipper и non-dipper.

Методы. 23 больным гипертонической болезнью (ГБ) I-II стадии проведено суточное мониторирование АД (СМАД) и офисное измерение АД на фоне терапии рилменидином в дозе 1 мг/сут. Оценивалась также переносимость терапии рилменидином. В зависимости от результатов СМАД пациенты были разделены на 2 группы: с адекватным ночным снижением АД (dipper, D) и недостаточным ночным снижением АД (non-dipper, ND).

Результаты. Через месяц после начала монотерапии рилменидином нормализация клинических цифр АД достигнута в 52 % случаев. При этом в обеих группах отмечалось достоверное снижение среднесуточного, среднедневного и средненочного АД, нагрузки давлением и вариабельности АД в дневные часы. Обнаружены отличия во влиянии рилменидина на величину суточного индекса (СИ) АД: в группе D исходно нормальный СИ АД не менялся, в то же время в группе ND исходно регистрировался сниженный СИ, который на фоне лечения увеличивался. Рилменидин снизил скорость утреннего повышения АД у больных в группе D.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют об эффективности и удовлетворительной переносимости рилменидина в дозе 1 мг/сут в качестве препарата для монотерапии ГБ I-II стадии. При этом у больных с недостаточным ночным снижением АД препарат способствует нормализации циркадного ритма АД, повышая степень его ночного снижения и уменьшая скорость утреннего подъема.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточный профиль АД, рилменидин

РФК 2005; 2: 14–19

Assessment of rilmenidine efficiency in patients with arterial hypertension with deterioration of daily profile of blood pressure.

P.P. Tikhonov, L.A. Sokolova

Department of hospital therapy with the course of clinical pharmacology and family medicine, Mechnikov Saint-Petersburg State Medical Academy

Aim. To estimate an efficiency and tolerability of rilmenidine in hypertensive patients with different types of blood pressure (BP) daily profile – dipper and non-dipper.

Methods. 23 patients with essential hypertension (EH), I-II stages, were included into the study. They were treated with rilmenidine 1 mg daily during one month. Ambulatory BP monitoring (ABPM) and office BP measurements were made before and after the treatment. Based on ABPM results all patients were divided into two groups: with adequate decrease of BP at nighttime (dipper, D), and with insufficient decrease of BP at nighttime (non-dipper, ND).

Results. One month rilmenidine monotherapy resulted in BP normalization in 52% of patients. Decrease in 24-hour BP, daytime and nighttime BP, burden with BP and BP variability during daytime was observed in both groups. A distinction in rilmenidine influence on BP daily index was revealed: initially normal BP daily index didn't change in D group, while initially decreased BP daily index increased in ND group. Rilmenidine reduced the speed of morning BP rise in patients of ND group.

Conclusion. Results of the study testify efficiency and satisfactory tolerability of monotherapy with rilmenidine 1 mg daily in patients with EH of I-II stages. For patients with insufficient decrease in BP during nighttime rilmenidine provides normalization of BP daily profile intensifying BP night decrease and reducing the speed of morning BP rise.

Key words: arterial hypertension, daily profile of BP, rilmenidine

Rational Pharmacother. Cardiol. 2005; 2: 14–19

Эффективная терапия повышенного артериального давления (АД) является одной из основных проблем современной кардиологии. Это связано прежде всего с тем, что артериальная гипертензия (АГ) является основным модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений [1]. В то же время по данным как отечественных, так и зарубежных исследований общая ситуация с лечением гипертонической болезни (ГБ) в мире остается далекой от идеала [2, 3]: не более половины больных ГБ

знают о своем заболевании, а из тех, кому диагноз уже поставлен, эффективно лечится приблизительно третья часть. Такая ситуация связана в том числе и с тем, что имеющиеся в настоящий момент рекомендации по подбору антигипертензивной терапии основаны, главным образом, на характере сопутствующей кардиологической и общесоматической патологии. Таким образом, возможности подбора индивидуальной гипотензивной терапии остаются существенным образом ограничены [1, 2, 4-6]. В реальной клини-

ческой практике выбор препарата по-прежнему осуществляется методом проб и ошибок. Особенности течения ГБ принимаются в расчет редко. Нам не удалось обнаружить работ, посвященных возможности подбора антигипертензивной терапии на основании величины суточного индекса (СИ) АД. В настоящее время с помощью метода суточного мониторирования АД (СМАД) установлено, что при недостаточном ночном снижении артериального давления ГБ характеризуется определенными и весьма значимыми особенностями течения, прогноза и, вероятно, патогенеза [7, 8]. Одним из основных патогенетических механизмов феномена недостаточного ночного снижения АД (в англоязычной литературе – non-dipper, ND) считается повышенная активность симпатической нервной системы [9-11]. Ранее нами были получены данные, свидетельствующие об участии в патогенезе феномена ND обоих отделов автономной нервной системы [12]. Таким образом, представляется вполне обоснованным предположение о том, что у больных с неосложненной артериальной гипертензией и недостаточным ночным снижением АД может быть особенно эффективно применение препаратов, обладающих симпатолитической активностью. В этой связи нами было предпринято исследование, целью которого стало изучение сравнительной эффективности и переносимости терапии рилменидином у пациентов с различными типами суточного профиля артериального давления – dipper и non-dipper.

Методы

В исследовании принимали участие 23 больных ГБ I–II стадии (мужчин – 8, женщин – 15; средний возраст $51,3 \pm 11,5$ лет) без значимой сопутствующей патологии, способной повлиять на назначение антигипертензивной терапии. АГ 1 степени диагностирована у 7 человек, 2 степени – у 16. Симптоматический характер АГ исключался до включения в исследование в соответствии с Рекомендациями ВНОК 2001 [6].

Суточное мониторирование АД проводилось с помощью аппарата AND TM-2421, Япония. Процедура мониторирования начиналась в промежуток времени между 09⁰⁰ и 11⁰⁰ и продолжалась не менее 24 ч. С 08⁰⁰ до 23⁰⁰ измерения АД проводились с 30-минутными интервалами, с 23⁰⁰ до 08⁰⁰ – с 60-минутными интервалами. При определении величины суточного индекса АД использовались индивидуальные временные рамки «день-ночь». При расчете показателей нагрузки давлением за верхнюю границу нормы в дневное время принимали 140/90 мм рт.ст., в ночное время – 120/80 мм рт.ст. Измерения производились по методу Короткова с дополнением по осциллометрическому методу.

На предварительном этапе нами была проанализирована воспроизводимость типа суточного ритма АД при данных параметрах СМАД и использовании указанного аппарата. По результатам 30 повторных исследований, проводившихся на фоне отмены гипотензивной терапии с интервалом 1 месяц, были получены удовлетворительные результаты: тип суточного ритма АД воспроизводился в 83% случаев.

Вариабельность АД оценивали как стандартное отклонение от среднего.

Суточное мониторирование повторяли дважды: первый раз на «чистом фоне» – спустя не менее 7 дней после отмены всех кардиологических препаратов, второй раз – через месяц после начала лечения рилменидином (Альбарел®, Эгис, Венгрия) в суточной дозе 1 мг. Препарат назначался в утренние часы (с 06⁰⁰ до 09⁰⁰) в виде монотерапии.

Эффективность терапии оценивали также по результатам измерения клинического («офисного») АД, которое проводилось в соответствии с современными рекомендациями [1, 2, 6]. Одновременно оценивалась переносимость терапии.

В зависимости от результатов СМАД пациенты были разделены на 2 группы: группа D (dipper) – с адекватным ночным снижением АД (>10% по величине среднесуточного АД, n=13) и группа ND (non-dipper) – с недостаточным ночным снижением АД (<10%, n=10).

Эффективность гипотензивной терапии оценивали по нормализации офисных цифр АД, нормализации среднесуточных показателей СМАД. Влияние препарата на суточный профиль АД оценивали по величине среднего суточного индекса (СИ).

Статистический анализ включал t-критерий Стьюдента, нормальность распределения оценивали по критерию Колмогорова-Смирнова, математические расчеты осуществляли с помощью статистического пакета SPSS 10.0.7. (SPSS Inc., США, 2000) и Excel for Windows (Microsoft, США, 1998).

Результаты

Клинические характеристики обследованных групп представлены в табл 1. Группы были сравнимы по среднему возрасту, длительности ГБ и уровню АД. Так, средний возраст в группе D составил $48,2 \pm 8,5$ лет, в группе ND – $55,1 \pm 10,0$ лет. У больных группы D гипертензия была впервые выявлена в среднем $6,2 \pm 4,4$ лет назад, группы ND – $11,2 \pm 5,6$ лет назад. Степень гипертензии оценивали по результатам офисного измерения и суточного мониторирования АД; группы были сравнимы по таким показателям, как среднее офисное АД, индекс измерений, индекс времени и индекс площади, среднесуточным цифрам АД, а также по показателям вариабельности АД

(табл. 2). В группе ND при недостоверной тенденции к меньшим значениям величины утреннего подъема давления выявлена большая скорость утреннего подъема АД ($14,9 \pm 1,0$ против $8,7 \pm 1,9$ мм рт.ст./ч в подгруппе D, $p < 0,01$; табл. 3).

Через месяц после начала монотерапии рилменидином нормализация клинических цифр АД на фоне терапии достигнута в 52% случаев, в подгруппе D – в 52% (у 7 пациентов), в подгруппе ND – в 50% случаев (у 5 пациентов). При этом в обеих группах отмечалось достоверное снижение таких показателей, как среднесуточные, среднедневные и средненочные цифры АД, «нагрузка давлением» и вариабельность АД в дневные часы (табл. 2).

Обнаружены отличия во влиянии рилменидина на величину суточного индекса АД (рис. 1). Так, в подгруппе D исходно нормальный СИ АД ($13,3 \pm 1,6\%$) достоверно не менялся и на фоне терапии составлял $11,9 \pm 4,5\%$. В то же время в подгруппе ND исходно регистрировался сниженный СИ ($2,5 \pm 1,6\%$), который на фоне лечения достоверно увеличивался и принимал практически нормальные значения ($9,6 \pm 3,6\%$, $p < 0,005$). В обеих группах также отмечалось достоверное увеличение суточного индекса АД (рис. 1–3).

Таблица 1. Клиническая характеристика больных в группах (M±σ)

Характеристика	Группа больных	
	D (n=13)	ND (n=10)
Средний возраст, лет	$48,2 \pm 8,5$	$55,1 \pm 10,0$
Длительность ГБ, лет	$6,2 \pm 4,4$	$11,2 \pm 5,6$
Офисное АД, мм рт.ст.	$145,8 \pm 7,4 / 85,7 \pm 6,2$	$152,0 \pm 15,8 / 90,8 \pm 4,8$

В целом по группе значимых изменений величины утреннего подъема АД на фоне терапии рилменидином зафиксировано не было – наблюдалась лишь тенденция к ее снижению. При анализе скорости утреннего подъема АД в группе ND выявлены достоверные ее изменения на фоне терапии рилменидином: при исходно большей величине скорости утреннего подъема АД выявлено достоверное ее уменьшение. В группе D скорость утреннего подъема давления не менялась (табл. 3).

Переносимость терапии рилменидином в суточной дозе 1 мг была удовлетворительной в обеих группах. Наблюдались следующие побочные эффекты: головная боль, сухость во рту, головокружение, сонливость (табл. 4). Из них наиболее существенными были головокружение и головная боль

Обсуждение

Повышенная активность симпатической нервной системы, ведущая к нейрогуморальному дисбалансу, является одним из главных патогенетических механизмов АГ. При отсутствии адекватной терапии АГ гиперсимпатикотония приводит к поражению органов-мишеней, развитию и прогрессированию атеросклероза, сердечно-сосудистым осложнениям – составным элементам сердечно-сосудистого континуума [13, 14]. Именно поэтому большинство эффективных современных антигипертензивных препаратов так или иначе оказывают влияние на активность симпатической нервной системы.

В настоящем исследовании была предпринята попытка сравнительного анализа эффективности и переносимости терапии рилменидином в суточной дозе 1 мг у пациентов с нормальным и недостаточным

Таблица 2. Влияние рилменидина на показатели суточного мониторинга АД у обследованных больных АГ (M±σ)

Показатель	Группа больных D (n=13)		Группа больных ND (n=10)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Среднее АД, мм рт.ст.				
сутки	$144,9 \pm 14,7 / 86,1 \pm 6,9$	$128,0^{**} \pm 7,0 / 77,2^{**} \pm 5,2$	$153,0 \pm 11,1 / 90,9 \pm 7,7$	$129,5^{***} \pm 9,9 / 75,8^{**} \pm 7,0$
день	$149,8 \pm 18,8 / 88,6 \pm 9,0$	$131,4^{**} \pm 6,3 / 79,5^{*} \pm 5,2$	$153,7 \pm 12,2 / 91,5 \pm 8,2$	$132,1^{***} \pm 8,4 / 77,6^{*} \pm 6,4$
ночь	$128,6 \pm 11,8 / 77,4 \pm 4,1$	$116,6^{*} \pm 7,9 / 69,6^{*} \pm 5,3$	$150,5^{*} \pm 8,2 / 89,0^{*} \pm 5,3$	$120,5^{***} \pm 10,8 / 72,7^{*} \pm 8,1$
Средняя частота сердечных сокращений, уд/мин				
день	$72,0 \pm 10,4$	$68,9 \pm 10,4$	$70,1 \pm 9,8$	$68,3 \pm 9,8$
ночь	$60,2 \pm 8,1$	$58,3 \pm 8,1$	$59,0 \pm 7,6$	$57,3 \pm 7,6$
Вариабельность АД, мм рт.ст.				
день	$17,8 \pm 2,1 / 15,6 \pm 2,4$	$6,0^{*} \pm 2,1 / 6,0^{*} \pm 4,4$	$15,2 \pm 5,6 / 9,6 \pm 3,8$	$6,6^{*} \pm 2,1 / 6,3^{*} \pm 3,1$
ночь	$14,1 \pm 4,6 / 8,1 \pm 2,8$	$6,4 \pm 1,7 / 4,8^{*} \pm 1,7$	$10,2 \pm 2,7 / 9,3 \pm 4,2$	$6,2 \pm 2,5 / 5,9 \pm 2,2$
Показатели нагрузки давлением				
Индекс измерений, %	$63,2 \pm 8,2$	$10,3^{***} \pm 1,4$	$65,3 \pm 5,7$	$19,0^{***} \pm 3,4$
Индекс времени, %	$52,8 \pm 7,1$	$8,3^{***} \pm 1,5$	$63,0 \pm 10,5$	$17,0^{***} \pm 1,9$
Индекс площади, ммхч	$159,3 \pm 22,8$	$13,6^{***} \pm 4,4$	$203,8 \pm 14,7$	$29,4^{***} \pm 4,9$

* $p < 0,005$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,0005$ по сравнению с исходными показателями; при сравнении между группами ND и D достоверных отличий нет.

Таблица 3. Влияние рилменидина на утренний подъем САД

Показатель	Группа больных	
	D (n=13)	ND (n=10)
Величина утреннего подъема		
САД, мм рт.ст.		
Исходно	34,4 ± 5,9	22,3 ± 4,1
На фоне терапии рилменидином	24,0 ± 8,1	19,8 ± 9,2
Скорость утреннего подъема		
САД, мм рт.ст/ч		
Исходно	8,7 ± 1,9	14,9 * ± 1,0
На фоне терапии рилменидином	4,3 ± 1,4	6,7 † ± 3,1

При сравнении данных между группами D и ND. * p < 0,01; при сравнении данных до и после лечения † - p < 0,01.

Таблица 4. Число больных с побочными эффектами, на фоне терапии рилменидином

Побочный эффект	Число больных
Головная боль	2
Головокружение	2
Сухость во рту	1
Сонливость в первой половине дня	4

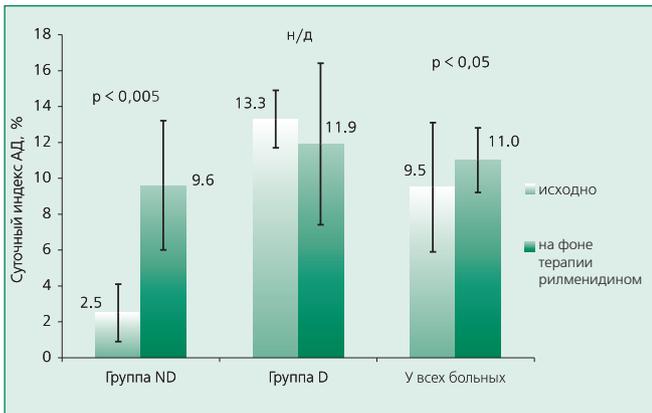


Рис. 1. Влияние рилменидина на величину суточного индекса артериального давления (%)

ночным снижением АД; в результате были выявлены особенности, которые подтверждают значимость активности симпатической нервной системы для патогенеза феномена ND и эффективность рилменидина у пациентов с недостаточным ночным снижением давления.

Полученные данные об эффективности рилменидина в качестве препарата для монотерапии АГ в це-

лом согласуются с данными литературы [4]. При этом по результатам суточного мониторинга АД была подтверждена суточная эффективность препарата, который достоверно снижал как дневные, так и ночные цифры АД.

По данным Охасамского исследования [15], в котором принимали участие 1542 человека старше 40 лет, установлено, что недостаточное ночное снижение давления является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности как у больных ГБ, так и у лиц с нормальными средними цифрами АД. В этой связи представляется ценной способность рилменидина влиять на величину суточного индекса АД, достоверно повышая его у пациентов с исходно недостаточным ночным снижением давления и не оказывая достоверного влияния при исходно нормальном СИ. Более высокая антигипертензивная эффективность рилменидина в ночные часы в группе ND согласуется с представлением о роли повышенной активности симпатической нервной системы в ночное время в патогенезе феномена non-dipper [12, 16-18]. Таким образом, способность рилменидина нормализовать суточный индекс АД может способствовать снижению общего сердечно-сосудистого риска у больных ГБ с недостаточным ночным снижением АД.

Помимо влияния на циркадную вариабельность АД рилменидин способствовал снижению вариабельности АД в дневные часы, что также может счи-

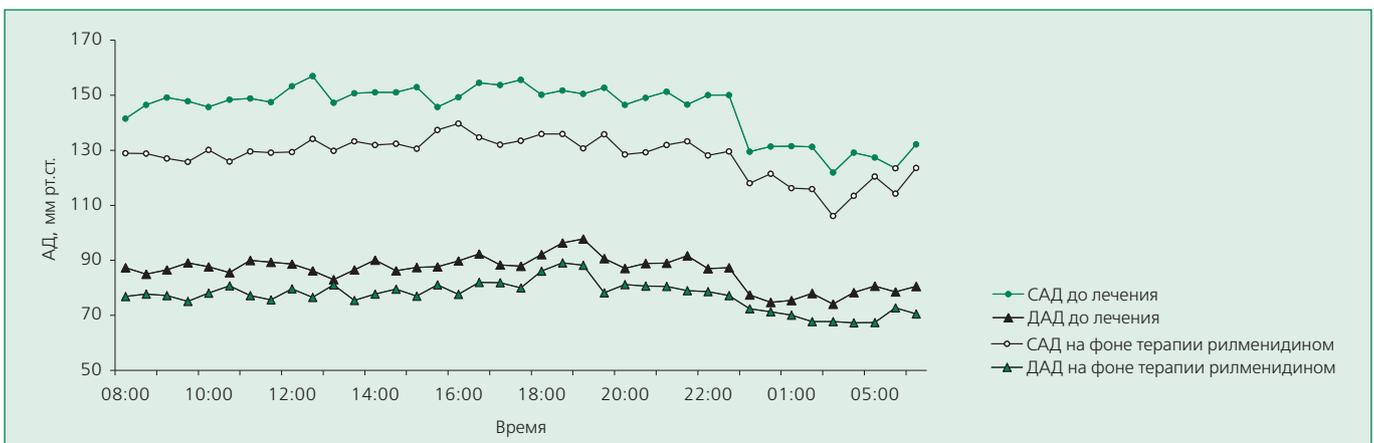


Рис. 2. Влияние терапии рилменидином на суточный профиль АД в группе больных с исходно нормальным ночным снижением АД (D).

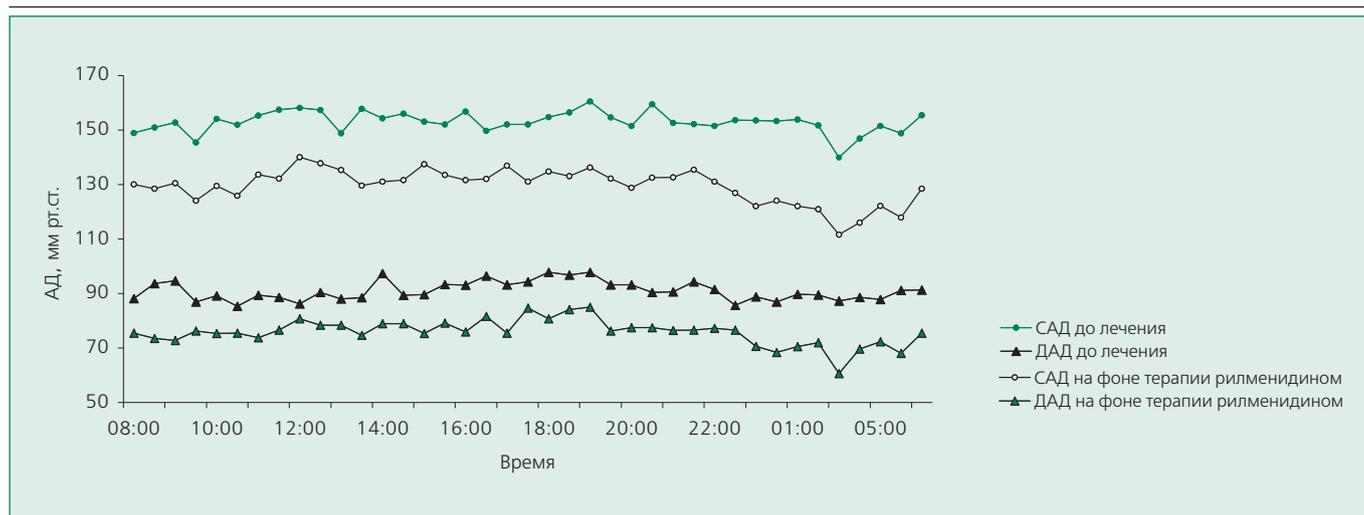


Рис. 3. Влияние терапии рилменидином на суточный профиль АД в группе больных с недостаточным ночным снижением АД (ND).

таться положительным свойством с учетом неблагоприятной прогностической значимости повышенной «короткой» вариабельности АД [19, 20].

Известно, что большинство сердечно-сосудистых катастроф происходит на фоне утреннего подъема давления, с 8 до 12 ч; значимость степени утреннего повышения давления подтверждена в том числе и эпидемиологическими исследованиями [20, 21]. Вместе с тем повышенный риск инфаркта миокарда и инсульта имеется у больных non-dipper [22-27], для которых характерна меньшая величина утреннего подъема АД [28]. Такое несоответствие может быть объяснено большей информативностью показателя скорости утреннего подъема давления (который у non-dipper оказывается действительно большим как по данным литературы [28], так и в настоящем исследовании) по сравнению с абсолютным значением утреннего подъема. В нашем исследовании наблюдалась аналогичная тенденция, достигшая уровня достоверности для показателя скорости утреннего подъема давления. В группе ND он был большим ($14,9 \pm 1,0$ мм рт.ст./ч) по сравнению с группой D ($8,7 \pm 1,9$ мм рт.ст./ч), при этом в группе ND наблюдалось превышение скорости утреннего подъема давления над установленными границами нормальных значений (для САД < 10 мм рт.ст. [29]). Рилменидин эффективно снижал скорость утреннего подъема АД у ND, возвращая ее в диапазон нормальных значений, что, очевидно, также должно способствовать снижению риска сердечно-сосудистых осложнений. Это наблюдение требует проспективной клинической оценки, так как профилактическая эффективность снижения величины и скорости утреннего подъема АД пока не имеет подтверждения с позиций доказа-

тельной медицины. В частности, это может быть связано с отсутствием четких представлений о том, какова эффективность различных классов препаратов в отношении этих параметров САД.

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют об эффективности и удовлетворительной переносимости рилменидина в дозе 1 мг/сут в качестве препарата для монотерапии гипертонической болезни I-II стадии (АГ 1-2 степени). При этом у пациентов с недостаточным ночным снижением АД (non-dipper) препарат способствует нормализации циркадного ритма давления, повышая степень его ночного снижения и уменьшая скорость утреннего подъема АД.

Выводы

1. Рилменидин (Альбарел) является эффективным средством лечения гипертонической болезни I-II стадии. В суточной дозе 1 мг монотерапия препаратом обеспечивает достижение целевого уровня АД у 52% больных АГ 1-2 степени.
2. Гипотензивный эффект рилменидина (Альбарела) равномерно распределен в течение суток, при этом отмечено снижение вариабельности АД в дневные часы.
3. Применение рилменидина (Альбарела) может оказаться предпочтительным у пациентов с недостаточным ночным снижением АД (non-dipper), так как препарат способствует нормализации величины суточного индекса АД и снижению скорости утреннего подъема АД.
4. Терапия рилменидином (Альбарелом) отличается хорошей переносимостью.

Литература

1. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-1053.
2. Мазур Н.А. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертонией. Медпрактика-М, 2003.
3. Current diagnosis and treatment in cardiology. ed. M.H. Crawford, McGraw-Hill, 2003.
4. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. М. 1997.
5. Рекомендации по лечению гипертензии ВОЗ и Международного общества артериальной гипертензии. *Клин. фармакол. тер.* 1999; 3:18-22.
6. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия* 2001; 7 (прил. 1): 1-16.
7. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М. 1999.
8. O'Brien E.T., Coats A., Owens P. et al. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society. *BMJ* 2000;320:1128-1134.
9. Frisina N., Pedulla M., Mento G. et al. Frequency domain of heart rate and blood pressure variability in essential hypertensive patients during sleep: differences between dippers and non-dippers. *Blood Press Monit* 1996;1(5):425-431.
10. Hojo Y., Noma S., Ohki T. et al. Autonomic nervous system activity in essential hypertension: a comparison between dippers and non-dippers. *J Hum Hypertens* 1997;11:665-671.
11. Narkiewicz K., Winnicki M., Schroeder K. et al. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and diurnal blood pressure profile. *Hypertension* 2002; 39 (1): 168-172.
12. Тихонов П.П., Соколова Л.А. Взаимосвязь нарушения суточного ритма артериального давления и вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией по данным бифункционального мониторинга. Проблемы укрепления здоровья и профилактики заболеваний. Материалы научно-практической конференции. Санкт-Петербург 2004:288-289.
13. Mathias C.J. Role of sympathetic efferent nerves in blood pressure regulation and in hypertension. *Hypertension* 1991;18:22-30.
14. Folkow B. Autonomic nervous system in hypertension. In *Textbook of hypertension*, ed. J. Swales, Blackwell Scientific Publishing, Oxford: 1994.
15. Ohkubo T., Imai Y., Tsuji I. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002;20:2183-2189.
16. Witte K., Engelhardt S., Janssen B.J. et al. Circadian and short-term regulation of blood pressure and heart rate in transgenic mice with cardiac overexpression of the beta1-adrenoceptor. *Chronobiol Int* 2004;21(2):205-216.
17. Nakano Y., Oshima T., Ozono R. et al. Non-dipper phenomenon in essential hypertension is related to blunted nocturnal rise and fall of sympatho-vagal nervous activity and progress in retinopathy. *Auton Neurosci* 2001;88(3):181-186.
18. Umemura S., Tochikubo O., Noda K. et al. Changes in blood pressure and plasma norepinephrine during sleep in essential hypertension. *Jpn Circ J* 1987;51(11):1250-1256.
19. Cymerys M., Miczke A., Bryl W. et al. Circadian rhythm and variability of blood pressure and target organ damage in essential hypertension. *Pol Arch Med Wewn* 2002;108(1):625-631.
20. Meredith P.A., Perloff D., Mancia G. et al. Blood pressure variability and its implications for antihypertensive therapy. *Blood Press* 1995; 4: 5-11.
21. ISIS-2 Collaborative groups: Morning peak in the incidence of myocardial infarction: Experience in the ISIS-2 Trial. *Eur Heart J* 1992; 13: 594-598.
22. Shimada K., Kario K. Altered circadian rhythm of blood pressure and cerebrovascular damage. *Blood Press Monit* 1997;2(6):333-338.
23. Sander D., Winbeck K., Klingelhofer J. et al. Extent of cerebral white matter lesions is related to changes of circadian blood pressure rhythmicity. *Arch Neurol* 2000; 57 (9): 1302-1307.
24. Kukla C., Sander D., Schwarze J. et al. Changes of circadian blood pressure patterns are associated with the occurrence of lacunar infarction. *Arch Neurol* 1998; 55 (5): 683-688.
25. Galindo C., Soler A., Sanchez-Amat M. et al. To be a non-dipper: a higher cardiovascular risk?. *AJH* 2004; 17 (5 Pt 2)205A.
26. Bauduceau B., Mayaudon H., Dupuy O. et al. The impact of dipper and non-dipper characteristics in the fluctuation of arterial blood pressure. A study of a population of 484 diabetic patients. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000; 93 (8): 969-973.
27. Alcantra P., Moreira C., Alcantra C. et al. Abnormal nocturnal blood pressure pattern and prevalence of stroke. *AJH* 2004; 17 (5 Pt 2): 35A.
28. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Особенности утреннего подъема артериального давления у больных гипертензивной болезнью с различными вариантами суточного ритма. *Кардиология* 1999; (6): 23-26.
29. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Терещенко С.Н. et al. Клиническое значение суточного мониторирования артериального давления для выбора тактики лечения больных артериальной гипертензией. *Кардиология* 1997; (9): 98-104.