

Остроумова О.Д.^{1,2}, Тараненко Н.Ю.¹

¹ГБОУ ВПО «Московский городской медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

¹127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1; ²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Влияние цитиколина на вариабельность артериального давления

В статье представлены результаты собственного исследования терапии цитиколином у больных с артериальной гипертензией и когнитивными нарушениями.

Цель исследования — определить влияние лечения цитиколином на уровень и вариабельность артериального давления (АД), как систолического (САД), так и диастолического (ДАД).

Пациенты и методы. В исследование включено 60 больных с гипертонической болезнью II стадии и целевым уровнем АД (<140/90 мм рт. ст.) в течение ≥3 мес до включения. Пациенты были рандомизированы на две группы: больным в основной группе (n=30) был назначен препарат цитиколин ежедневно по 1000 мг внутривенно капельно, на курс 10 инъекций, далее по 1000 мг/сут внутрь до 3 мес; 30 пациентов составили контрольную группу.

Результаты и обсуждение. По данным суточного мониторинга АД на фоне 4 нед лечения цитиколином достоверно ($p < 0,05$) снижались уровень средненочного САД (на $4,1 \pm 2,24$ мм рт. ст.), вариабельность среднедневного ($-1,5 \pm 0,39$ мм рт. ст.) и средненочного ($-1,5 \pm 0,37$ мм рт. ст.) АД, подобных изменений в контрольной группе не выявлено. Исходно нормальная вариабельность дневного САД (<15 мм рт. ст.) в основной группе имела у 15 (50%) пациентов, а после лечения цитиколином — у 21 (70%), в контрольной группе — у 15 (50%) и 14 (46,7%) соответственно до и через 4 нед лечения. Исходно нормальная вариабельность ночного САД (<15 мм рт. ст.) в основной группе отмечалась у 15 (50%) пациентов, после лечения цитиколином — у 23 (76,7%), в контрольной группе — у 15 (50%) и 16 (53,3%) соответственно. Исходно нормальную вариабельность дневного ДАД (<14 мм рт. ст.) имели в обеих группах по 21 (70%) пациенту, через 4 нед лечения в контрольной группе количество пациентов с нормальной вариабельностью дневного ДАД не изменилось, а в группе цитиколина увеличилось на одного пациента (n=22; 73,3%). Исходно нормальная вариабельность ночного ДАД (<12 мм рт. ст.) отмечалась у 19 пациентов в каждой группе (63,3%), через 4 нед — у 20 пациентов в каждой группе (66,7%).

Выводы. Через 4 нед лечения цитиколином достоверно снизились средненочное САД, среднедневная и средненочная вариабельность САД, а также увеличилось количество больных с нормальной вариабельностью среднедневного и средненочного АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; артериальное давление; инсульт; суточное мониторирование артериального давления; вариабельность артериального давления; цитиколин.

Контакты: Ольга Дмитриевна Остроумова; ostroumova.olga@mail.ru

Для ссылки: Остроумова ОД, Тараненко НЮ. Влияние цитиколина на вариабельность артериального давления. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(3):43–48.

Effect of citicoline on blood pressure variability

Ostroumova O.D.^{1,2}, Taranenko N.Yu.¹

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹20, Delegatskaya St., Moscow 127473

²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

The authors give the results of their investigation dealing with citicoline therapy in patients with hypertension and cognitive impairments.

Objective: to determine the efficiency of citicoline therapy on the level and variability of both systolic and diastolic blood pressures (BP) (SBP and DBP).

Patients and methods. The investigation covered 60 patients with Stage II hypertension and a goal BP of < 140/90 mm Hg within ≥3 months before their inclusion. The patients were randomized into 2 groups: 30 patients in the study group were assigned to receive a cycle of 10 injections of citicoline in a daily dose of 1000 mg dropwise intravenously, then 1000 mg/day orally for as long as 3 months. 30 patients comprised the control group.

Results and discussion. 24-hour BP monitoring indicated that during 4-week citicoline therapy there were significant ($p < 0.05$) reductions in average nocturnal SBP (by 4.1 ± 2.24 mm Hg), average daytime (-1.5 ± 0.39 mm Hg) and average nighttime (-1.5 ± 0.37 mm Hg) BP variabilities; such changes were not found in the control group. In the study group, normal daytime SBP variability at baseline (≤ 15 mm Hg) was seen in 15 (50%) patients; that after citicoline treatment was in 21 (70%); in the control group, this was in 15 (50%) and 14 (46.7%) patients before and after 4-week therapy, respectively. In the study group, normal nocturnal SBP variability at baseline (≤ 15 mm Hg) was seen in 15 (50%) patients; that after citicoline treatment was in 23 (76.7%); in the control group, this was in 15 (50%) and 16 (53.3%) patients, respectively. Twenty-one (70%) patients in each group had baseline normal daytime DBP variability (<14 mm Hg); following 4 weeks of treatment, the number of patients with normal daytime DBP variability remained unchanged in the control group and that increased by one patient ($n = 22$).

(73.3%)) in the citicoline group. Normal nocturnal DBP variability at baseline (<12 mm Hg) was observed in 19 (63.3%) patients in each group; that after 4 weeks was in 20 (66.7%) patients in each group.

Conclusion. Following 4-week citicoline treatment, there were significant decrease in average nocturnal SBP and average daytime and average nighttime SBP variabilities and an increase in the number of patients with normal average daytime and average nighttime BP variabilities.

Key words: hypertension; blood pressure; stroke; 24-hour blood pressure monitoring; blood pressure variability; citicoline.

Contact: Olga Dmitrievna Ostroumova; ostroumova.olga@mail.ru

For reference: Ostroumova OD, Taranenko NYu. Effect of citicoline on blood pressure variability. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;(3):43–48.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-43-48>

Показатели заболеваемости и смертности от инсульта среди лиц трудоспособного возраста в России увеличились за последние 10 лет более чем на 30% [1]. Заболеваемость, обусловленная цереброваскулярными заболеваниями, наносит огромный ущерб экономике, учитывая расходы на лечение, медицинскую реабилитацию, потери в сфере производства. Инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения, треть перенесших его больных нуждаются в посторонней помощи, еще 20% не могут самостоятельно ходить, и лишь каждый пятый может вернуться к трудовой деятельности [1].

Существует ряд доказанных факторов риска (ФР) инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА). Среди них различают немодифицируемые, такие как возраст, пол, раса/этническая принадлежность, генетические факторы, и модифицируемые — прежде всего артериальная гипертензия (АГ), курение, сахарный диабет, дислипидемия, фибрилляция предсердий, другие заболевания сердца (синдром слабости синусового узла, тромб в левом предсердии, опухоли, вегетации, протезы клапанов), бессимптомный стеноз сонных артерий, гормонозаместительная терапия в постменопаузе, прием оральных контрацептивов, характер питания, ожирение, низкая физическая активность [2].

АГ является одним из главных ФР развития как инфаркта головного мозга, так и внутримозгового кровоизлияния [3]. Риск инсульта возрастает пропорционально увеличению артериального давления (АД) [3]. За последние 40 лет накоплен значительный объем доказательств, основанных на результатах клинических исследований, которые свидетельствуют о том, что медикаментозное лечение АГ позволяет предотвратить инсульт [4]. По результатам метаанализа 23 рандомизированных исследований с оценкой инсультов, лечение антигипертензивными средствами привело к снижению риска инсульта на 32% [95% доверительный интервал (ДИ) 24–39%; $p=0,004$] по сравнению с отсутствием медикаментозного лечения [5]. Таким образом, благоприятные эффекты снижения АД как средства профилактики инсульта не подвергаются сомнению. При этом главным, хотя и не единственным, условием первичной профилактики инсульта или ТИА является достижение целевых значений АД [3]. В четвертой редакции российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ (2010) рекомендуется достижение целевого уровня систолического и диастолического АД $<140/90$ мм рт. ст. у подавляющего большинства больных АГ [3].

Однако не прекращаются попытки выявления новых ФР инсульта, взаимосвязанных с АГ. В последние годы внимание привлечено к вариабельности АД и уровню ночного систолического АД (САД) как самостоятельным прогностически неблагоприятным ФР развития инсульта у больных АГ [6, 7].

Цель исследования — определить влияние терапии цитиколином на уровень и вариабельность АД.

Пациенты и методы. В исследовании приняли участие 60 пациентов в возрасте от 40 до 69 лет с диагнозом гипертоническая болезнь II стадии и целевым уровнем АД ($<140/90$ мм рт. ст.) по данным рутинного измерения. Критериями включения в исследование были наличие легких или умеренных когнитивных нарушений, уровень образования не ниже 10 классов и отсутствие деменции. Обязательными условиями были неизменность назначенной антигипертензивной терапии в течение как минимум 12 нед до включения в исследование и отсутствие необходимости в ее изменении на протяжении наблюдения.

Критерии исключения: наличие деменции (≤ 24 баллов по краткой шкале оценки психического статуса), АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., клинически значимое заболевание сердца (в том числе кардиогенный шок, перенесенный инфаркт миокарда, атриовентрикулярная блокада II и III степени без искусственного водителя ритма, синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла, гипертрофическая кардиомиопатия, аортальный и митральный стеноз, хроническая сердечная недостаточность), сосудов, эндокринной системы (в том числе сахарный диабет 1-го и 2-го типа), крови, печени, иммунной системы, обмена веществ (в том числе ожирение II–IV степени), легких, почек; психические заболевания и расстройства; клинически значимые неврологические заболевания (острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе любой давности, ТИА и др.); злокачественная опухоль в анамнезе; хирургическая операция в течение предыдущих 3 мес (за исключением стоматологических или косметических операций); злоупотребление алкоголем и/или каким-либо лекарственным средством; индивидуальная непереносимость компонентов изучаемого препарата; использование других препаратов, влияющих на уровень АД и когнитивные функции, которые могут повлиять на результаты исследования, в течение 12 нед до включения в исследование, на момент включения в исследование и до окончания исследования; наличие клинически значимых изменений лабораторных показателей, свидетельствующих о недиагностированном заболевании и требующих дополнительного обследования; беременность, лактация.

Пациенты были рандомизированы на две группы: больным в основной группе ($n=30$) был назначен препарат цитиколин (Цераксон), 30 пациентов составили контрольную группу. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Все пациенты, включенные в исследование, продолжали принимать назначенную ранее антигипертензивную терапию (см. табл. 1). Больным основной группы был назначен цитиколин ежедневно по 1000 мг внутривенно капельно, всего 10 инъ-

екций, далее по 1000 мг в сутки внутрь до 3 мес. Пациенты контрольной группы продолжали принимать только назначенную ранее антигипертензивную терапию. Общий срок наблюдения составил 3 мес. Исходно, через 1 мес (4 нед + 1 день) и через 3 мес (12 нед + 3 дня) всем больным запланировано проведение суточного мониторирования АД (СМАД). В настоящей статье мы представляем предварительные результаты наблюдения 60 больных в течение 1 мес.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp., США) и пакета статистического анализа данных Statistica 8.0 для Windows (StatSoft Inc., США) на компьютере IBM PC/AT-586. Рассчитывали средние величины, их средние стандартные ошибки и 95% ДИ. Гипотезу о равенстве средних оценивали по F-критерию (дисперсионный анализ). Парную взаимосвязь между двумя и более непрерывными признаками определяли методом корреляционного анализа. Корреляционную связь между выборками данных оценивали с уровнем значимости 95%. Для изучения распределения дискретных признаков в различных группах применяли стандартный метод анализа таблиц сопряженности χ^2 по Пирсону и метод ранговых корреляций по Спирмену. Вероятность того, что статистические выборки отличались друг от друга, существовала при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Исходно и через 1 мес лечения в обеих группах при рутинном измерении АД у всех больных зафиксирован его целевой уровень ($< 140/90$ мм рт. ст.). Результаты СМАД представлены в табл. 2.

На фоне лечения цитиколином обнаружено достоверное снижение средненочного САД на 4,1 мм рт. ст., тогда как в контрольной группе оно составило 1,0 мм рт. ст. и эти изменения были статистически недостоверны. Уровни средненежного САД и ДАД, средненочного ДАД достоверно не изменились в обеих группах.

Исходно в основной группе уровень средненочного САД превышал 122 мм рт. ст. у 15 (50%) пациентов, в контрольной группе – у 16 (53,3%). Через 1 мес при повторном СМАД выявлено, что на фоне лечения цитиколином только у 9 (30%) пациентов уровень средненочного САД по-прежнему превышает 122 мм рт. ст., тогда как в контрольной группе количество таких пациентов составляло 15 (50%).

Таблица 1. *Общая характеристика обследованных больных*

Характеристика	Группа	
	основная (n=30)	контрольная (n=30)
Средний возраст, годы, $M \pm m$	60,7 \pm 6,9	62,4 \pm 5,18
В том числе доля больных, n (%):		
40–49 лет	3 (10)	2 (6,7)
50–59 лет	12 (40)	13 (43,3)
60–69 лет	15 (50)	15 (50)
Пол, n (%):		
мужчины	13 (43,3)	12 (40)
женщины	17 (56,6)	18 (60)
Курение, n (%):		
да	12 (40)	11 (36,7)
нет	18 (60)	19 (63,3)
Средний ИМТ, кг/м ² , $M \pm m$		
Масса тела, n (%):	19,7 \pm 0,12	20,2 \pm 0,65
нормальная	11 (36,7)	10 (33,3)
избыточная	10 (33,3)	12 (40)
ожирение I степени	9 (30)	8 (26,7)
Средняя длительность АГ, годы, $M \pm m$	8,2 \pm 5,37	8,6 \pm 6,47
Антигипертензивная терапия, n (%):		
комбинация ИАПФ с диуретиком	17 (56,7)	16 (53,3)
комбинация блокатора рецепторов ангиотензина II с диуретиком	10 (33,3)	11 (36,7)
комбинация ИАПФ с антагонистом кальция	3 (10)	3 (10)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.

На фоне 4 нед терапии цитиколином достоверно улучшились показатели вариабельности САД как в дневные, так и в ночные часы (табл. 3). В контрольной группе достоверных изменений не выявлено.

Таблица 2. *Динамика показателей СМАД на фоне 4 нед терапии, $M \pm m$*

Показатели АД, мм рт. ст.	Группа	
	основная (n=30)	контрольная (n=30)
Среднедневное САД:		
исходно	129,9 \pm 3,39	128,9 \pm 4,11
через 4 нед	128,7 \pm 3,71	128,7 \pm 5,17
Δ средненежного САД	-1,21 \pm 2,31	-0,2 \pm 2,12
Среднедневное ДАД:		
исходно	76,6 \pm 3,68	77,5 \pm 3,92
через 4 нед	75,9 \pm 3,06	76,9 \pm 4,28
Δ средненежного ДАД	-0,7 \pm 2,24	-0,6 \pm 2,36
Средненочное САД:		
исходно	122,5 \pm 4,79	123,1 \pm 4,06
через 4 нед	118,4 \pm 1,99*	122,1 \pm 3,61
Δ средненочного САД	-4,1 \pm 2,24***	-1,0 \pm 1,07
Средненочное ДАД:		
исходно	70,9 \pm 2,22	71,1 \pm 3,13
через 4 нед	69,8 \pm 2,63	70,7 \pm 2,94
Δ средненочного ДАД	-1,1 \pm 3,22	-0,4 \pm 4,72

Примечание. * – $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными; ** – $p < 0,01$ между группами; ДАД – диастолическое АД.

Таблица 3. Динамика вариабельности АД на фоне 4 нед терапии

Показатели АД, мм рт. ст.	Группа	
	основная (n=30)	контрольная (n=30)
Вариабельность дневного САД:		
исходно	15,0±0,97	15,1±1,12
через 4 нед	13,5±0,75*	15,3±1,67
Δ вариабельности дневного САД	-1,5±0,39***	0,2±0,53
Вариабельность дневного ДАД:		
исходно	11,4±0,66	11,1±0,60
через 4 нед	11,2±0,72	11,1±1,24
Δ вариабельности дневного ДАД	-0,2±0,34	-0,09±1,84
Вариабельность ночного САД:		
исходно	14,9±1,01	14,7±1,78
через 4 нед	13,4±0,62	14,4±0,75
Δ вариабельности ночного САД	-1,5±0,37***	-0,3±0,59
Вариабельность ночного ДАД:		
исходно	9,9±0,77	10,1±0,71
через 4 нед	9,8±0,49	9,98±0,51
Δ вариабельности ночного ДАД	-0,1±0,36	-0,12±0,43

Примечание. * – p<0,05 по сравнению с исходными данными; ** – p<0,01 между группами.

По данным СМАД, исходно норму вариабельности дневного САД (<15 мм рт. ст.) в основной группе имели 15 (50%) больных, а после лечения цитиколином – 21 (70%), в контрольной группе – 15 (50%) и 14 (46,7%) соответственно до и через 4 нед. Исходно норму вариабельности ночного САД (<15 мм рт. ст.) в основной группе имели 15 (50%) пациентов, после же лечения цитиколином их количество достигло 23 (76,7%), в контрольной группе – 15 (50%) и 16 (53,3%) соответственно до и через 4 нед.

Исходно норму вариабельности дневного ДАД (<14 мм рт. ст.) имели в обеих группах по 21 (70%) пациенту, через 4 нед лечения в контрольной группе количество пациентов с нормой вариабельности дневного ДАД не изменилось, а в группе цитиколина увеличилось на одного пациента (22 человека, 73,3%). Исходно норму вариабельности ночного ДАД (<12 мм рт. ст.) имели 19 (63,3%) пациентов в обеих группах, через 4 нед – по 20 (66,7%) пациентов в обеих группах.

Следовательно, через 4 нед лечения цитиколином обнаружены достоверные изменения – снижение средненочного САД, снижение среднедневной и средненочной вариабельности САД; также увеличилось количество больных с нормальной вариабельностью среднедневного и средненочного АД.

За 4 нед лечения побочных эффектов терапии отмечено не было.

Обсуждение. АД – естественно изменяющийся показатель. У здоровых лиц физиологическая адаптация к физическим или эмоциональным стимулам, естественно, приводит к изменению АД. Вариабельность АД – это его колебания, превышающие физиологическую норму. Различают несколько видов вариабельности АД [7, 8]:

1. *Вариабельность АД в рамках визита* – это колебания клинического АД (измеряемого на плечевой артерии) при сравнении трех последовательных измерений в ходе

одного визита к врачу. Различия (вариабельность) значений АД в таком случае называют вариабельностью в рамках одного визита к врачу (within-visit variability).

2. *Суточная вариабельность АД* – это колебания АД в течение суток (отдельно в дневные и ночные часы, или, точнее, в периоды сна и бодрствования) по данным амбулаторного СМАД.

3. *Вариабельность АД «от визита к визиту», или между визитами* (visit-to-visit variability).

4. *Вариабельность АД в разные дни* (обычно 7 последовательных дней) (day-to-day).

5. *Вариабельность АД в разные недели* (weak-to-weak).

6. *Вариабельность АД в разные сезоны* (зима–весна–лето–осень).

Любой из видов вариабельности АД определяется как SD (стандартное отклонение) нескольких измерений или как коэффициент вариации (coefficient of variation – CV), вычисляемый

так: стандартное отклонение разделить на среднее значение АД [8]. Таким коэффициентом, в частности, является VIM (variation independent of mean – коэффициент вариации, не зависящий от средних значений) [8].

В последние годы вариабельность АД привлекает огромное внимание. Это обусловлено результатами исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). ASCOT является центральным исследованием, в котором выявлено влияние вариабельности АД на риск инсульта и других осложнений АГ. В программу ASCOT было включено 19 257 больных АГ [9, 10].

В октябре 2004 г. Наблюдательный комитет по безопасности рекомендовал досрочно прекратить ASCOT-BPLA, поскольку продолжение лечения атенололом в комбинации с тиазидным диуретиком увеличивало вероятность развития неблагоприятных исходов по сравнению с лечением амлодипином в комбинации с периндоприлом. Координационный комитет принял эти рекомендации, и закрытие исследования началось в декабре 2004 г., при этом средний период наблюдения составил 5,4 года. Было обнаружено значительное и достоверное (p<0,0001) различие по частоте инсультов [10]. Так, на фоне лечения амлодипином с периндоприлом частота фатальных и нефатальных инсультов оказалась на 23% (относительный риск 0,77; 95% ДИ 0,66–0,89) по сравнению с терапией атенололом в комбинации с диуретиком [10]. Эти различия оказались характерными не только для всех больных в целом, но и для отдельных подгрупп – пациентов, страдающих и не страдающих сахарным диабетом, курильщиков и некурящих, больных с избыточной и с нормальной массой тела, пациентов старше и моложе 60 лет, мужчин и женщин, имеющих и не имеющих гипертрофию миокарда левого желудочка, больных с наличием сосудистых осложнений в анамнезе и без них, пациентов с сохраненной и нарушенной функцией почек, лиц, имеющих и не имеющих проявления метаболического синдрома,

т. е. полученный в ходе исследования эффект имеет системный характер и должен, по всей видимости, иметь универсальный механизм (или механизмы) объяснения [10]. В исследовании ASCOT режим лечения с применением амлодипина и периндоприла привел к выраженному снижению АД (среднее плечевое АД снизилось, по сравнению с исходным уровнем, на 27,5/17,7 мм рт. ст.). Это снижение было достоверно больше, чем в группе β-адреноблокатора и диуретика: среднее различие по САД составило 2,7 мм рт. ст., а по ДАД — 1,9 мм рт. ст. [10]. Для такого различия по плечевому САД вычисленная польза в отношении снижения риска инсульта находится в интервале от 11 до 14%. Однако в исследовании ASCOT терапия с применением амлодипина и периндоприла снизила риск инсульта на 23% по сравнению с другим активным лечением (!). Каким образом можно объяснить это практически в два раза более выраженное против ожидаемого благоприятное действие режима терапии с применением амлодипина и периндоприла на риск инсульта? Видимо, существуют еще какие-то механизмы благоприятного воздействия комбинации периндоприла и амлодипина на сердечно-сосудистый риск. Именно тогда и начали изучать роль вариабельности АД в развитии инсульта.

Было проанализировано влияние на риск инсульта и инфаркта миокарда у больных АГ трех видов вариабельности АД: вариабельности АД в рамках визита, суточной вариабельности АД и вариабельности АД между визитами [6–8] — и выявлено, что все эти виды вариабельности являются самостоятельными прогностически значимыми ФР инсульта. Следует сразу отметить, что прогностическое значение других видов вариабельности практически не изучено и требует дальнейших исследований.

Влияние суточной вариабельности АД (как САД, так и ДАД) на риск сердечно-сосудистых событий широко изучалось в 1990–2000-е годы, когда и было выявлено влияние повышенной вариабельности АД как в дневные, так и в ночные часы на риск развития инсульта при АГ [11, 12]. Однако предельно допустимые значения для заключения о повышенной вариабельности АД в течение суток в настоящее время находятся в стадии разработки. В качестве временных нормативов вариабельности (SD) для пациентов с АГ 1–2-й степени (АД 140–160/90–109 мм рт. ст.) в Российском кардиологическом научно-производственном комплексе сформированы (на основе оценки верхних пределов для нормотоников) следующие критические значения: для САД — 15/15 мм рт. ст. (день/ночь), для ДАД — 14/12 мм рт. ст. (день/ночь) [13]. Пациенты относятся к группе повышенной вариабельности при превышении хотя бы одного из четырех критических значений [13]. Показатель вариабельности АД особенно чувствителен к количеству успешных измерений за время мониторинга. В целом анализ показал что для достаточно точного расчета всех показателей СМАД, включая вари-

бельность АД в ночные часы, необходимо не менее 56 измерений АД в течение суток [13]. На основании этого выработан критерий успешности мониторинга при анализе СМАД: при интервалах между измерениями 15 мин в дневные часы и 30 мин в ночные часы процент неудачных измерений должен быть <30 [13]. Ряд исследователей считают, что необходимо не менее двух успешных измерений в течение каждого часа мониторинга АД.

В последние годы интерес к суточной вариабельности АД опять вырос. В 2007 г. опубликована работа, в которой, среди прочих ФР, оценивали и влияние вариабельности АД в течение суток на риск развития осложнений АГ. Обнаружено, что вариабельность (SD) среднедневного САД и ДАД, а также вариабельность средненочного САД являются независимыми предикторами развития как кардиальных, так и цереброваскулярных событий [14]. Вариабельность средненочного ДАД была независимым предиктором развития кардиальных, но не цереброваскулярных осложнений [14].

Безусловно, антигипертензивная терапия снижает не только уровень, но и вариабельность АД в течение суток. Однако это снижение вариабельности не является достаточным и многие пациенты по-прежнему имеют повышенные значения вариабельности АД в дневные и ночные часы, несмотря на антигипертензивное лечение. Так, в нашем исследовании, несмотря на проводимую комбинированную антигипертензивную терапию в течение ≥3 мес (до 8 мес), только половина больных имели нормальные значения вариабельности САД в дневные и ночные часы, нормальные значения вариабельности ДАД были выявлены чаще — в 70% случаев в дневное время и в 63,3% — в ночное время. Поэтому обнаруженное в настоящем исследовании снижение вариабельности на фоне лечения цитиколином является очень важным фактом для клинической практики. Механизмы данного влияния требуют дальнейшего изучения.

В исследовании ASCOT также впервые установлено, что уровень средненочного САД ≥122 мм рт. ст. является независимым прогностически неблагоприятным ФР развития инсульта, даже если на фоне антигипертензивной терапии у пациента удалось достичь целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.) при рутинном измерении [6]. На фоне лечения цитиколином нами зафиксировано небольшое по абсолютным значениям, но тем не менее достоверное снижение ночного АД.

По-видимому, положительное влияние цитиколина на вариабельность САД и его средненочные значения могут быть обусловлены его способностью корректировать тревожные и эмоциональные нарушения у разных групп неврологических больных, в том числе у больных с дисциркуляторной энцефалопатией, перенесших ишемический инсульт или ТИА [15–17]. Безусловно, данный вопрос требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007;107(8):1–11. [Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV. Stroke in the Russian Federation: time for united concentrat-

ed activities. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2007;107(8):1–11. (In Russ.)]
2. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.

Stroke. 2011;42(2): 517–84. DOI: 10.1161/STR.0b013e3181fcb238. Epub 2010 Dec 2.
3. Чазова ИЕ, Ратова ЛГ, Бойцов СА, Небиеридзе ДВ. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (рекомендации Российского медицинского общества по арте-

- риальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010;(3):5–26. [Chazova IE, Ratova LG, Boitsov SA, Nebieridze DV. Diagnostics and treatment of arterial hypertension (recommendation of the Russian medical society about an arterial hypertension and All-Russian scientific organization of cardiologists). *Sistemnye gipertenzii*. 2010;(3):5–26. (In Russ.)]
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh report of the Joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.289.19.2560>.
5. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA*. 2003;289(19):2534–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.289.19.2534>.
6. Dolan E, Stanton AV, Thom S, et al.; ASCOT Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients – an Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial substudy. *J Hypertens*. 2009;27(4):876–85. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328322cd62.
7. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. on behalf of the ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of β blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurology*. 2010;9:469–80. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70066-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70066-1).
8. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375:895–905. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60308-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60308-X).
9. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *J Hypertens*. 2001;6:1139–47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00004872-200106000-00020>.
10. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentral randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895–906. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67185-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67185-1).
11. Fratolla A, Parati G, Guspidi C, et al. Prognostic value of 24-hour pressure variability. *J Hypertens*. 1993;11:1133–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00004872-199310000-00019>.
12. Parati G, Ulian L, Santucci C, et al. Blood pressure variability, cardiovascular risk and antihypertensive treatment. *J Hypertens*. 1995;13(Suppl 4):S27–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00004872-199512002-00005>.
13. Рогоза АН, Никольский ВП, Ошепкова ЕВ и др. Суточное мониторирование артериального давления при гипертензии (методические вопросы). Под ред. Г.Г. Арабидзе, О.Ю. Атькова. Москва: Издательство Российского НПК МЗ РФ; 2005. [Ragoza AN, Nikol'skii VP, Oshchepkova EV, et al. *Sutochnoe monitorirovanie arterial'nogo davleniya pri gipertonii (metodicheskie voprosy)* [Daily monitoring of arterial pressure at a hypertension. (Methodical questions)]. Arabidze GG, At'kova OYu, editors. Moscow: Izdatel'stvo Rossiiskogo NPK MZ RF; 2005.]
14. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, et al. Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension. *Am J Hypertens*. 2007;20:154–61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.07.017>.
15. Салина ЕА, Кузнецова ЕБ, Шоломова ЕИ, Шоломов ИИ. Опыт применения препарата «Цераксон» у пациентов с хронической ишемией головного мозга. Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2014;4(2):119. [Salina EA, Kuznetsova EB, Sholomova EI, Sholomov II. Experience of application of the preparation «Tserakson» for patients with chronic ischemia of a brain. *Byulleten' meditsinskikh Internet-konferentsii*. 2014;4(2):119. (In Russ.)]
16. Дремков ДЮ, Гаврилова НА, Борисова ЕС, Салихов ЭИ. Эффективность нейропротективной терапии при ишемических инсультах и транзиторных ишемических атаках. Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2014;4(2):98–102. [Dremkov DYu, Gavrilova NA, Borisova ES, Salikhov EI. Efficiency of neuroprotective therapy at ischemic strokes and the tranzitornykh ischemic attacks. *Byulleten' meditsinskikh Internet-konferentsii*. 2014;4(2):98–102. (In Russ.)]
17. Васильевский ВВ, Волошина НП, Ткачева ТН. и др. Опыт применения препарата Цераксон® у пациентов с рассеянным склерозом прогрессирующего типа течения. Украинский медицинский журнал. 2014 янв.–февр.;1(99):55–9. [Vasilovskiy VV, Voloshyna NP, Tkacheva TN, et al. The experience of Ceraxon® application in patients with progredient course of multiple sclerosis. *Ukrainskii meditsinskii zhurnal*. 2014 Jan-Feb;1(99):55–9.]

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.