

¹Торунова А.М., ¹Федоришина О.В., ²Решина И.В., ¹Протасов К.В.

**СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ ДОБАВЛЕНИИ
СПИРОНОЛАКТОНА К СТАНДАРТНОЙ ДВУХКОМПОНЕНТНОЙ
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ**

*¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»*

Министерства здравоохранения Р.Ф., 664049, Россия, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100;

*²Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Иркутская городская
клиническая больница № 3» 664007, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 31*

Цель исследования: оценить динамику показателей суточного мониторингирования артериального давления у больных артериальной гипертензией при добавлении спиронолактона к стандартной антигипертензивной терапии антагонистом кальция и ингибитором ангиотензин-превращающего фермента.

Материалы и методы. 70 пациентов были рандомизированы на две группы: 1-я получала комбинацию амлодипин/лизиноприл, 2-я дополнительно принимала спиронолактон 25 мг/сут. Период наблюдения составил 6 месяцев. У всех пациентов изучали и сравнивали динамику офисного артериального давления, параметры суточного мониторингирования артериального давления, в том числе величину и скорость утреннего подъема артериального давления, коэффициент конечный эффект/пиковый эффект.

Результаты. Через 24 недели лечения в обеих группах отмечено снижение офисного и среднесуточного артериального давления. Диастолическое артериальное давление в большей степени снижалось в группе добавления спиронолактона. В группе приема спиронолактона в отличие от группы двухкомпонентной терапии выявлено уменьшение величины утреннего подъема артериального давления в среднем на 5,0 (-15,4; +2,4) мм рт. ст. В группе стандартной терапии отмечен прирост скорости утреннего подъема артериального давления в среднем на 3,1 (1,3; +16,4) мм рт. ст./ч., что не наблюдалось в группе спиронолактона. Средний коэффициент конечный эффект/пиковый эффект для систолического артериального давления составил 43,5 (7,5; 71,0)% на фоне двухкомпонентной терапии и 69,0 (46; 89)% в группе приема спиронолактона ($p < 0,05$).

Заключение. Добавление спиронолактона к стандартной двухкомпонентной комбинации у пациентов с артериальной гипертензией приводит к дополнительному снижению офисного и среднесуточного диастолического артериального давления, снижению величины утреннего подъема артериального давления и увеличению равномерности антигипертензивного эффекта в виде прироста коэффициента конечный эффект/пиковый эффект.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, спиронолактон, утренний подъем артериального давления, лизиноприл, амлодипин

¹Torunova A.M., ¹Fedorishina O.V., ²Reshina I.V., ¹Protasov K.V.

**DAILY BLOOD PRESSURE PROFILE BY ADDING SPIRONOLACTONE TO STANDARD TWO-
COMPONENT ANTIHYPERTENSIVE THERAPY**

*¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Federal State
Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy
of Continuing Professional Education», 100 Jubileynyj St., Irkutsk, Russia, 664049;*

*²Regional State Budgetary Healthcare Institution «Irkutsk City Clinical Hospital № 3», 31 Timirjazeva St.,
Irkutsk, Russia, 664007*

Aim of research: to evaluate the dynamics of ambulatory blood pressure monitoring parameters in patients

with arterial hypertension by adding spironolactone to standard antihypertensive therapy of calcium antagonist and angiotensin-converting enzyme inhibitor antihypertensive therapy.

Materials and methods. 70 patients were randomized into two groups: the first group received of amlodipine/lisinopril combination, the second group followed the same regimen of therapy with addition of 25 mg/day of spironolactone. The monitoring period was 6 months. In all patients we studied and compared the dynamics of office blood pressure, ambulatory blood pressure monitoring parameters including morning blood pressure surge and morning blood pressure surge rate initially, through/peak ratio.

Results. After of 24 weeks of treatment the office and daily average blood pressure decreased in both groups. Diastolic blood pressure decreased to a greater extent in the spironolactone supplementation group. In the spironolactone group, in distinction from the two-component therapy group, the morning blood pressure surge decreased on average by of 5,0 (-15,4; +2,4) mm Hg. In the standard therapy group, an increase in the morning blood pressure surge rate on average by of 3,1 (1,3; +16,4) mm Hg/h was noted, which was not observed in the spironolactone group. The mean final effect/peak effect ratio for systolic blood pressure became equal 43,5 (7,5; 71,0)% during two-component therapy and 69,0 (46; 89)% in the spironolactone group ($p < 0,05$).

Conclusions: The addition of spironolactone to the standard two-component combination in patients with arterial hypertension leads to an additional decrease in office and average daily diastolic blood pressure, reduction of morning blood pressure rise and increase of the antihypertensive effect uniformity in the form of an increase in the final effect/peak effect ratio.

Keywords: arterial hypertension, spironolactone, morning blood pressure surge, lisinopril, amlodipine

В рандомизированных клинических исследованиях был доказан аддитивный антигипертензивный эффект спиронолактона при добавлении его к многокомпонентной терапии у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (АГ) [1, 2]. Исследование PATHWAY-2 (2015) продемонстрировало более значимое, в сравнении с бисопрололом и доксазозином, снижение артериального давления (АД) при добавлении спиронолактона к стандартной трехкомпонентной терапии [3]. В исследовании ASPIRANT-EXT (2014) доказано преимущество спиронолактона по снижению АД в сравнении с плацебо [4]. Убедительные данные об антигипертензивном действии являются основанием рекомендовать спиронолактон для лечения резистентной АГ в качестве четвертого препарата с классом и уровнем доказательности I B [5]. Возможности использования спиронолактона при его добавлении к двухкомпонентной терапии АГ третьим препаратом ранее не изучались.

Данные наблюдательных исследований последних лет свидетельствуют о прогностической значимости при оценке риска поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений АГ не только среднесуточного АД, но и дополнительных показателей суточного мониторирования АД (СМАД), в частности, вариабельности АД и утреннего подъема (УП) АД [6, 7, 8]. Аддитивное влияние спиронолактона на суточный профиль АД, включая показатели утренней динамики АД и равномерности антигипертензивного эффекта, не исследовалось.

Все это и определило цель данного исследования: оценить динамику показателей суточного мониторирования артериального давления у больных артериальной гипертензией при добавлении спиронолактона к стандартной антигипертензивной терапии антагонистом кальция и ингибитором ангиотензин-превращающего фермента.

Материалы и методы. Было проведено открытое проспективное рандомизированное исследование в параллельных группах. Критерии включения: возраст от 30 до 65 лет, наличие впервые выявленной или нелеченной ранее АГ высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска. Критерии исключения: симптоматическая АГ, уровень систолического АД при первичном осмотре >200 мм рт. ст., сахарный диабет, ассоциированные с АГ сердечно-сосудистые заболевания, аритмии, требующие медикаментозной терапии, скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин, дисфункция щитовидной железы, калий в сыворотке крови более 5,0 ммоль/л, повышенная чувствительность к ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонистам кальция (АК), спиронолактону. Все

пациенты подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

В исследование было включено 70 пациентов (средний возраст $50,8 \pm 8,9$), среди них 33 женщины, 37 мужчин. Все пациенты были рандомизированы методом конвертов в две группы. В 1-й группе (стандартного лечения, $n = 35$) в качестве стартовой терапии назначалась комбинация АК (амлодипин) и ИАПФ (лизиноприл) в дозе 5 и 10 мг соответственно. Пациентам 2-й группы ($n = 35$) – комбинация АК с ИАПФ и спиронолактоном в дозировке 25 мг/сут.

В начале исследования всем пациентам измеряли офисное АД (НВР-1300, «Omron», Япония), массу тела и рост, учитывали длительность АГ. Проводили СМАД (CardioTens-01, «Meditech», Венгрия). Прибор устанавливали в интервале времени с 11:00 до 12:00 часов. Продолжительность мониторингирования АД – 24 часа. В последующем визиты осуществлялись через 2, 4, 12, 24 недели наблюдения. На 2, 3, 4 визитах измеряли офисное АД и контролировали эффективность, переносимость лечения и приверженность к лечению. Спустя 2 недели терапии при недостижении целевого уровня офисного АД (менее 140/90 мм рт. ст.) увеличивали дозу лизиноприла до 20 мг. Через 4 недели у лиц, не достигших целевых цифр АД, увеличивали дозу амлодипина до 10 мг. Доза спиронолактона оставалась неизменной. Все препараты пациенты принимали ежедневно утром. На 5-ом визите проводили повторно СМАД в обеих группах.

Учитывали следующие параметры СМАД: средние значения систолического/диастолического АД (САД/ДАД) за сутки, дневной и ночной периоды, среднюю частоту сердечных сокращений (ЧСС) за сутки, вариабельность АД (как среднеквадратическое отклонение от среднесуточного АД), суточный индекс (степень ночного снижения САД и ДАД в %).

Величину УП АД рассчитывали для САД нижеперечисленными методами:

- разница между максимальным и минимальным САД в период с 4 до 10 ч. (аппаратный метод, алгоритм которого встроен в программное обеспечение прибора СМАД) [9];
- разница между утренним САД и минимальным САД (метод “sleep-trough”) [10];
- разница между утренним САД и САД перед пробуждением (метод “waking surge”) [10].

Утреннее АД рассчитывали как среднее значение в первые 2 часа после пробуждения, АД перед пробуждением – как среднее значение в последние 2 часа до пробуждения, минимальное АД – как усредненное значение минимального за ночь САД с предшествующим и последующим измерениями [11]. Скорость УП АД вычисляли отношением величины УП АД, определенной аппаратным методом, к разности времени максимального и минимального значений САД в период с 4 до 10 ч. [12].

Коэффициент конечный эффект / пиковый эффект (КЭ/ПЭ) рассчитывали отдельно для САД и ДАД как отношение конечного и пикового эффектов, выраженное в % [13]. Для вычисления КЭ индивидуально у каждого пациента по данным СМАД вычисляли разницу средних САД и ДАД в течение последних двух часов перед приемом следующей дозы препаратов исходно и через 24 недели лечения. ПЭ рассчитывали в период 2–8 часов от времени приема препаратов путем усреднения величин эффектов в тот час, в котором эффект был наибольшим.

Внутри каждой из групп оценивали динамику офисного АД и показателей СМАД. Вычисляли средние значения КЭ/ПЭ, уровни достижения целевого АД. Сравнивали эти показатели, а также степень изменения параметров АД и СМАД между группами. Анализировали побочные эффекты спиронолактона. У пациентов группы спиронолактона определяли уровень калия в сыворотке крови исходно и через 4 недели лечения. Критерием гиперкалиемии считали уровень калия крови более 5,5 ммоль/л.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 10.0» («Statsoft», США). Применяли критерии Манна–Уитни, Вилкоксона, χ^2 для непараметрических данных. Средние величины отображали в виде медиан (Me) с указанием интерквартильного интервала (ИИ). Установлен уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Следует отметить, что в соответствии с действующими клиническими рекомендациями назначение

спиронолактона рекомендуется при резистентной АГ. При наборе пациентов руководствовались клиническими рекомендациями 2016 года, в которых не был прописан пошаговый алгоритм антигипертензивной терапии.

Результаты. За период наблюдения 15 пациентов выбыли из исследования. Причинами выбытия явились: сухой кашель у 5 человек (2 из первой группы, 3 из второй), развитие гинекомастии у одного пациента в группе с добавлением спиронолактона и неявка на очередной визит 9 человек (5 из первой группы и 4 из второй групп). Таким образом, в анализ включены 28 пациентов, которые принимали комбинацию АК/ИАПФ (группа 1) и 27 пациентов – комбинацию АК/ИАПФ с добавлением спиронолактона (группа 2).

Таблица 1.

Исходная клиническая характеристика групп

Показатель	1-я группа АК/ИАПФ (n = 28)	2-я группа АК/ИАПФ + спиронолактон (n = 27)
Пол (мужчин/женщин)	Дес-16	13/14
Возраст, лет, Ме (ИИ)	52,0 (42; 59)	54,0 (49; 59)
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме (ИИ)	30,0 (27; 33)	31,1 (30; 33)
Длительность АГ, годы, Ме (ИИ)	6,0 (3; 15)	8,0 (4; 16)
Средняя доза амлодипина и лизиноприла	5,0 (5; 10) и 15,0 (10; 20)	5,0 (5; 10) и 15,0 (10; 20)

Примечание: все $p > 0,05$.

В таблице 1 представлена клиническая характеристика. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, длительности АГ, массе тела и средней дозе препаратов.

Ни одного случая гиперкалиемии не было выявлено у пациентов, принимающих спиронолактон.

В табл. 2 представлены показатели офисного АД и СМАД у пациентов исследуемых групп исходно и через 24 недели приема препаратов.

Как видно, на фоне обоих режимов терапии офисное АД статистически значимо снизилось. При добавлении спиронолактона было выявлено более значимое снижение офисного ДАД. Доля пациентов, достигших целевого уровня офисного АД, составила 64,3% в первой группе (n = 18) и была статистически незначимо выше во второй – 81,5% (n = 22) ($p > 0,05$). Средние показатели АД по данным СМАД также существенно снизились в 1-й и 2-й группах с большей степенью снижения среднесуточного ДАД в группе спиронолактона. В обеих исследуемых группах в равной степени отмечалась статистически значимая динамика вариабельности АД в сторону ее снижения.

Таблица 2.

Динамика офисного АД и суточного профиля АД в изучаемых группах

Показатель, Ме (ИИ)	1-я группа АК/ИАПФ (n = 28)			2-я группа АК/ИАПФ +спиронолактон (n = 27)		
	исходно	24 недели	Δ	исходно	24 недели	Δ
офисное САД, мм рт. ст.	176,0 (150; 196)	135,5 (127; 143)*	-32,0 (-59; -15)	174,0 (170; 187)	132,0 (128; 138)*	-43,0 (-55; -33)
офисное ДАД, мм рт. ст.	106,0 (97; 113)	88,0 (81; 95)*	-12,0 (-24; -8)	108,0 (102; 117)	85,0 (80; 89)*	-23,0 (-30; -19) †
САД-24, мм рт. ст.	143,6 (137; 154)	121,9 (119; 133)*	-19,8 (-28; -13)	147,9 (143; 157)	121,1 (118; 127)*	-27,6 (-34; -21)
ДАД-24, мм рт. ст.	88,5 (83; 97)	76,5 (70; 82)*	-11,7 (-16; -8)	89,5 (86; 97)	76,0 (70; 80)*	-16,5 (-20; -13) †
ЧСС-24, уд. в мин.	72,3 (69; 78)	74,5 (68; 82)	-0,3 (-7; -4)	72,5 (66; 80)	70,2 (66; 78)	0,4 (-6; 6)
САД-день, мм рт. ст.	153,1 (141; 163)	129,5 (123; 136)*	-19,6 (-30; -15)	153,5 (146; 162)	127,3 (122; 132)*	-28,5 (-36; -18)
ДАД-день, мм рт. ст.	94,3 (87; 102)	82,5 (76; 87)*	-13,5 (-18; -9)	96,0 (89; 102)	80,0 (75; 85)*	-17,3 (-22; -10)
САД-ночь, мм рт. ст.	130,4 (122; 141)	109,6 (105; 118)*	-18,9 (-11; +29)	138,0 (129; 148)	110,6 (104; 122)*	-28,8 (-35; -12)
ДАД-ночь, мм рт. ст.	74,8 (69; 85)	65,5 (62; 72)*	-9,8 (-18; -6)	80,6 (75; 87)	65,1 (52; 73)*	-16,8 (-22; -7)
Вариабельность САД-24, мм рт. ст.	16,5 (15; 18)	10,1 (9; 13)*	-2,3 (-5; +1)	16,0 (13; 19)	12,8 (11; 15)*	-2,9 (-5; -1)
Вариабельность ДАД-24, мм рт. ст.	11,9 (11; 14)	7,6 (7; 9)*	-1,06 (-3; 0)	12,5 (10; 15)	10,4 (10; 12)*	-2,4 (-4; 0)
СИ САД, %	13,6 (11; 18)	14,8 (10; 19)	+1,5 (-3; +4)	12,3 (7; 16)	9,6 (6; 16)	-0,8 (-8; +7)
СИ ДАД, %	19,9 (15; 24)	19,8 (15; 25)	-0,1 (-4; +6)	18,3 (8; 23)	18,2 (10; 22)	-0,7 (-9; +9)
1 ВУПАД, мм рт. ст.	51,0 (40; 60)	49,0 (39; 56)	0 (-15; +10)	50,0 (41; 64)	42,0 (33; 54)	-6,0 (-16; +10)
2 ВУПАД, мм рт. ст.	28,2 (18; 31)	26,0 (18; 35)	+3,2 (-8; +12)	25,8 (22; 40)	24,0 (12; 33)*	-5,0 (-15; +2) †
3 ВУПАД, мм рт. ст.	20,5 (16; 24)	22,5 (13; 27)	+1,9 (-3; +5)	17,8 (10; 26)	18,9 (7; 23)	-1,8 (-16; +6)
СУПАД, мм рт. ст./ч.	11,0 (8; 17)	14,6 (13; 22)*	3,1 (-1; +16)	14,9 (10; 22)	14,3 (9; 23)	-0,4 (-11; +7) †
КЭ/ПЭ для САД, %		46,5 (8; 71)			69,0 (46; 89)†	
КЭ/ПЭ для ДАД, %		31,0 (18; 71)			52,0 (38; 67)	

Примечание: Δ – разница между исходными показателями и через 24 недели, САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; САД-24, ДАД-24, ЧСС-24 – среднесуточные значения САД, ДАД, ЧСС; ЧСС-частота сердечных сокращений, СИ-суточный индекс, ВУПАД – величина утреннего подъема САД, 1 ВУПАД – ВУПАД, рассчитанная аппаратным методом, 2 ВУПАД – ВУПАД, рассчитанная по методу “sleep-trough”, 3 ВУПАД – ВУПАД, рассчитанная по методу “waking surge”, СУПАД – скорость утреннего подъема АД, КЭ/ПЭ – коэффициент КЭ/ПЭ; * – $p < 0,05$ для различий показателей исходно и через 24 недели; † – $p < 0,05$ для различий показателей между исследуемыми группами.

В группе спиронолактона коэффициент КЭ/ПЭ для САД был выше, чем в группе двухкомпонентной терапии. В группе АК/ИАПФ величина УП АД, определенного по методу “sleep-trough”, не изменилась, тогда как в группе АК/ИАПФ + спиронолактон она снизилась в среднем на 5,0 (-15,4; +2,4) мм рт. ст. В группе АК/ИАПФ + спиронолактон скорость УП АД достоверно не изменилась, в отличие от группы АК/ИАПФ, в которой выявлен ее значимый прирост (рисунок 1).

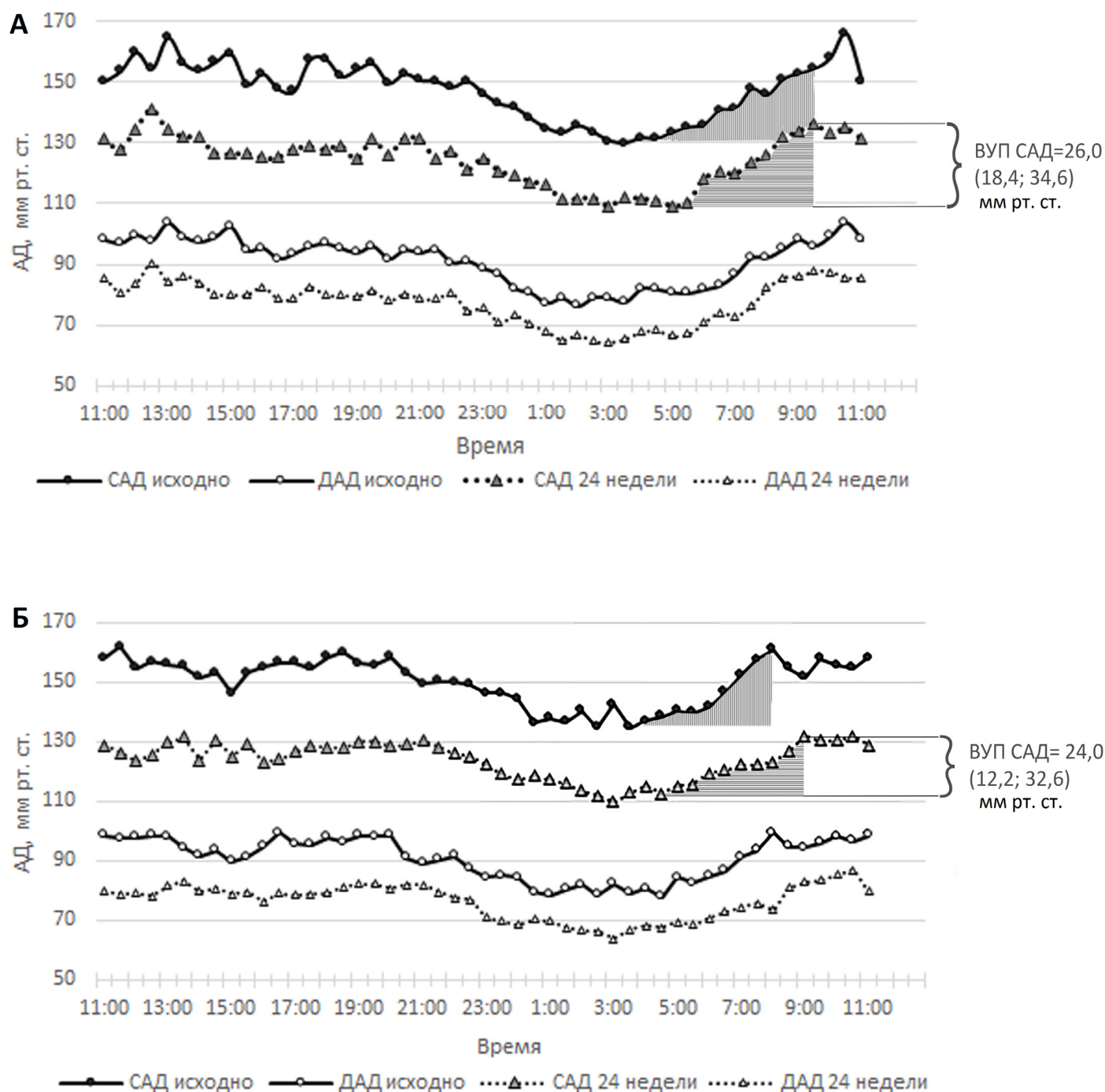


Рисунок 1. Динамика суточного профиля АД в исследуемых группах

Примечание: на рисунке представлены усредненные графики АД, построенные по средним арифметическим мониторинговых значений САД и ДАД в группах приема АК/ИАПФ (А) и АК/ИАПФ + спиронолактон (Б); в заштрихованной зоне выделен утренний подъем АД; ДАД - диастолическое АД, САД – систолическое АД, ВУП – величина утреннего подъема АД.

Обсуждение. Особенностью данного исследования явилось изучение эффективности спиронолактона при добавлении его к стандартной двухкомпонентной терапии АГ у пациентов высокого и очень высокого риска при длительном наблюдении. Результаты показали, что такая сочетанная терапия позволяет достичь большего снижения офисного и среднесуточного ДАД по сравнению с двухкомпонентной терапией. Наши данные подтверждают недавно полученные результаты клинических исследований. Так, в исследовании PATHWAY-2 добавление спиронолактона к трехкомпонентной комбинации ИАПФ (или блокатора рецепторов к ангиотензину II), АК и диуретика привело к снижению САД на 20,3 мм рт. ст., тогда как на фоне дополнительного приема доксазозина и бисопролола АД снизилось в меньшей степени – на 16,3 мм рт. ст. [3]. По результатам метаанализа трех рандомизированных и 10 наблюдательных клинических исследований, включавших более 2 500 пациентов, добавление антагонистов минералокортикоидных рецепторов способствовало более выраженному снижению АД (на 16,5/4,1 мм рт. ст.) в сравнении с препаратами других классов [14]. Однако в процитированные выше исследования включались пациенты с истинной резистентной АГ, а спиронолактон добавлялся к трехкомпонентной терапии четвертым препаратом.

Прогностическое значение УП АД изучалось в ряде исследований и окончательно не установлено. В большинстве работ отмечена ассоциация УП АД с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом. Так, доказана прямая взаимосвязь величины УП с массой миокарда левого желудочка [15], атеросклерозом сонных артерий и уровнем маркеров воспаления [16], развитием геморрагического инсульта [17], а скорости УП АД – с общей и сердечно-сосудистой смертностью [18]. Хорошо известно нарастание частоты развития инфаркта миокарда, мозгового инсульта и внезапной смерти в ранние утренние часы [19], что также может быть обусловлено величиной УП АД [9]. В то же время в некоторых исследованиях не удалось продемонстрировать прямой взаимосвязи между величиной УП АД и сердечно-сосудистыми событиями [20, 21]. Высказано предположение о том, что скорость УП АД может быть более стабильным и значимым прогностическим фактором, по сравнению с величиной УП АД [18]. Коррекция показателей УП АД с помощью фармакологических препаратов может явиться одним из способов обеспечения устойчивого контроля АГ на протяжении 24 часов [22].

Мы впервые проанализировали утреннюю динамику АД при добавлении спиронолактона к двухкомпонентной антигипертензивной терапии. Оказалось, что в группе спиронолактона динамика снижения величины УП более выражена. Ранее было продемонстрировано снижение величины УП АД под влиянием амлодипина, верапамила, небиволола, кандесартана [22]. Уменьшение выраженности УП АД при добавлении спиронолактона к ИАПФ можно объяснить усилением блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при добавлении антагониста минералокортикоидных рецепторов к ИАПФ, что, возможно, более эффективно предотвращает ее утреннюю активацию [23].

Коэффициент КЭ/ПЭ позволяет оценить равномерность антигипертензивного эффекта – одну из важных составляющих современной антигипертензивной терапии [9]. Мы впервые выявили, что при добавлении спиронолактона к комбинации АК/ИАПФ антигипертензивный эффект становится более равномерным, а коэффициент КЭ/ПЭ – соответствующим требованиям Food and Drug Administration (>50%) [24]. Данный феномен можно объяснить не только усилением АД-снижающего эффекта, но и длительностью действия активного метаболита спиронолактона, достигающей 48-72 часов [25], что способствует сохранению остаточного антигипертензивного действия препаратов.

Нами не было выявлено случаев гиперкалиемии. Частота гинекомастии составила 1,2%. Это указывает на безопасность применения малых доз спиронолактона в сочетании с комбинацией АК/ИАПФ. Ограничением исследования может явиться относительно небольшая численность исследуемых групп.

Заключение. Добавление спиронолактона к стандартной двухкомпонентной комбинации АК/ИАПФ у пациентов с АГ приводит к дополнительному снижению офисного и среднесуточного ДАД, снижению величины УП АД и к увеличению равномерности антигипертензивного эффекта в виде прироста коэффициента КЭ/ПЭ.

Сведения о вкладе авторов.

Торунова А.М. – 50% (анализ литературы по теме исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи).

Протасов К.В. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование и утверждение окончательного текста статьи).

Федоришина О.В. – 20% (сбор данных, анализ и интерпретация данных).

Решина И.В. – 10% (содействие в сборе материала).

Сведения о финансировании и конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация о соответствии статьи научной специальности.

3.1 3.1.18. Внутренние болезни.

Список литературы:

1. Schiffrin E.L., Fisher N.D.L. Diagnosis and management of resistant hypertension. BMJ. 2024 Jun 19. 385. DOI: 10.1136/bmj-2023-079108.
2. Boutouyrie P., Chowienzyk P., Humphrey J.D., et al. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension. Circ Res. 2021 Apr 2. 128 (7). 864–886. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318061.
3. Williams B., MacDonald T.M., Morant S.V., et al. Endocrine and hemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride. The PATHWAY-2 mechanisms substudies. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018. 6 (6). 464–75. DOI:10.1016/S2213-8587(18)30071-8.
4. Vaclavík J., Sedlak R., Jarkovsky J., et al. Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (ASPIRANT-EXT). Medicine (Baltimore). 2014. 93(27). DOI:10.1097/MD.0000000000000162.
5. Кобалава Ж.Д., Конради А.О. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024. 29 (9). 6117. DOI:10.15829/1560-4071-2024-6117.
6. Sugiura T., Takase H., Machii M., et al. Blood pressure variability and the development of hypertensive organ damage in the general population. J Clin Hypertens (Greenwich). 2022 Nov 24 (11). 1405–1414. DOI: 10.1111/jch.14526.
7. Wanthong S., Kabutoya T., Hoshide S., et al. Early morning-best time window of hourly 24-hour ambulatory blood pressure in relation to hypertensive organ damage: The Japan Morning Surge-Home Blood Pressure study. J Clin Hypertens (Greenwich). 2019. 21 (5). 579–86. DOI: 10.1111/jch.13498.
8. Sheikh A.B., Sobotka P.A., Garg I., et al. Blood Pressure Variability in Clinical Practice: Past, Present and the Future. J Am Heart Assoc. 2023 May 2. 12(9). DOI: 10.1161/JAHA.122.029297.
9. Горбунов В.М. Позиция суточного мониторингирования артериального давления в современной практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. 21 (12). 3456. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3456.
10. Hoshide S., Cheng H.M., Huang Q., et al. Characteristics On the Management of Hypertension in Asia - Morning Hypertension Discussion Group (COME Asia MHDG). Role of ambulatory blood pressure monitoring for the management of hypertension in Asian populations. J Clin Hypertens (Greenwich). 2017 Dec. 19 (12). 1240–1245. DOI: 10.1111/jch.13086.
11. Cheng H.M., Wu C.L., Sung S.H., et al. Prognostic utility of morning blood pressure surge for 20-year all-cause and cardiovascular mortalities: Results of a Community-Based Study. J Am Heart Assoc. 2017. 6 (12). DOI:10.1161/JAHA.117.007667.
12. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Роль суточного мониторингирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии (Результаты суточного мониторингирования артериального давления в программе КЛИП-АККОРД). Consilium medicum. Системные гипертензии. 2007. 1. 18–26.

13. Omboni S., Kario K., Bakris G., et al. Effect of antihypertensive treatment on 24-h blood pressure variability: pooled individual data analysis of ambulatory blood pressure monitoring studies based on olmesartan mono or combination treatment. *J Hypertens.* 2018. 36 (4). 720–33. DOI:10.1097/HJH.0000000000001608.
14. Liu G., Zheng X.X., Xu Y.L., et al. Effect of aldosterone antagonists on blood pressure in patients with resistant hypertension: a meta-analysis. *J Hum Hypertens.* 2015. 29 (3). DOI:10.1038/jhh.2014.64.
15. Yano Y., Hoshida S., Inokuchi T., et al. Association between morning blood pressure surge and cardiovascular remodeling in treated elderly hypertensive subjects. *Am J Hypertens.* 2009. 22. 1177–82. DOI: 10.1038/ajh.2009.162.
16. Marfella R., Siniscalchi M., Portoghese M., et al. Morning blood pressure surge as a destabilizing factor of atherosclerotic plaque: role of ubiquitin-proteasome activity. *Hypertension.* 2007. 49. 784–91. DOI: 10.1161/01.HYP.0000259739.64834.d4.
17. Metoki H., Ohkubo T., Kikuya M., et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension.* 2006. 47. 149–154. DOI: 10.1161/01.HYP.0000198541.12640.0f.
18. Renna N.F., Ramirez J.M., Murua M., et al. Morning blood pressure surge as a predictor of cardiovascular events in patients with hypertension. *Blood Press Monit.* 2023 Jun 1. 28 (3).149–157. DOI: 10.1097/MBP.0000000000000641.
19. Willich S.N., Levy D., Rocco M.B., et al. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Am J Cardiol.* 1987. 60. 801–6. DOI:10.1016/0002-9149(87)91027-7.
20. Verdecchia P., Angeli F., Mazzotta G., et al. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. *Hypertension.* 2012. 60. 34–42. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.191858.
21. Xie J-C., Yan H., Zhao Y-X., et al. Prognostic value of morning blood pressure surge in clinical events: a meta-analysis of longitudinal Studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015. 24. 362–369. DOI: 10.1016/j.jstrokekec cerebrovasdis.2014.09.001
22. Bilo G., Grillo A., Guida V., et al. Morning blood pressure surge: pathophysiology, clinical relevance and therapeutic aspects. *Integr Blood Press Control.* 2018. 11. 47–56. DOI: 10.2147/IBPC.S130277.
23. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А. Антагонисты альдостерона. Современные представления о механизмах действия и эффектах спиронолактона. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2017. 13 (2). 263–269. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-263-269.
24. Lipicky R.J. Trough/peak ratio: The rationale behind the United States Food and Drug Administration recommendations. *J Hypertens.* 1994. 12 (8).17–8.
25. Sica D.A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mineralocorticoid blocking agents and their effects on potassium homeostasis. *Heart Fail Rev.* 2005. 10. 23–9. DOI: 10.1007/s10741-005-2345-1.

References:

1. Schiffrin E.L., Fisher N.D.L. Diagnosis and management of resistant hypertension. *BMJ.* 2024 Jun 19. 385. DOI: 10.1136/bmj-2023-079108
2. Boutouyrie P., Chowienzyk P., Humphrey J.D., et al. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension. *Circ Res.* 2021 Apr 2. 128(7). 864–886. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318061.
3. Williams B., MacDonald T.M., Morant S.V., et al. Endocrine and hemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride. The PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018. 6(6). 464–75. DOI:10.1016/S2213-8587(18)30071-8.
4. Vaclavík J., Sedlak R., Jarkovsky J., et al. Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (ASPIRANT-EXT). *Medicine (Baltimore).* 2014. 93(27). DOI:10.1097/MD.0000000000000162.5.
5. Kobalava Zh. D., Konradi A. O., Nedogoda S. V., et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology.* 2024. 29(9). 6117. DOI: 10.15829/1560-4071-

2024-6117.

6. Sugiura T., Takase H., Machii M., et al. Blood pressure variability and the development of hypertensive organ damage in the general population. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022 Nov 24 (11). 1405-1414. DOI: 10.1111/jch.14526.
7. Wanthong S., Kabutoya T., Hoshide S., et al. Early morning-best time window of hourly 24-hour ambulatory blood pressure in relation to hypertensive organ damage: The Japan Morning Surge-Home Blood Pressure study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019. 21(5). 579-86. DOI: 10.1111/jch.13498.
8. Sheikh A.B., Sobotka P.A., Garg I., et al. Blood Pressure Variability in Clinical Practice: Past, Present and the Future. *J Am Heart Assoc*. 2023 May 2. 12(9). DOI: 10.1161/JAHA.122.029297.
9. Gorbunov V.M. Position of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in modern practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022. 21(12). 3456. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3456. in Russian.
10. Hoshide S, Cheng HM, Huang Q, et al.; Characteristics On the ManagEment of Hypertension in Asia - Morning Hypertension Discussion Group (COME Asia MHDG). Role of ambulatory blood pressure monitoring for the management of hypertension in Asian populations. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017 Dec;19(12):1240-1245. doi: 10.1111/jch.13086. Epub 2017 Aug 22. PMID: 28834205; PMCID: PMC8031098.
11. Cheng H.M., Wu C.L., Sung S.H., et al. Prognostic utility of morning blood pressure surge for 20-year all-cause and cardiovascular mortalities: Results of a Community-Based Study. *J Am Heart Assoc*. 2017. 6(12). DOI: 10.1161/JAHA.117.007667.
12. Chazova I.E., Ratova L.G. The role of ambulatory blood pressure monitoring to evaluate the efficacy of antihypertensive therapy (results of daily monitoring of blood pressure in the CLIP-ACCORD program) *Consilium medicum. Sistemnye gipertenzii*. 2007. 1. 18-26. in Russian.
13. Omboni S., Kario K., Bakris G., et al. Effect of antihypertensive treatment on 24-h blood pressure variability: pooled individual data analysis of ambulatory blood pressure monitoring studies based on olmesartan mono or combination treatment. *J Hypertens*. 2018. 36(4). 720–33. DOI:10.1097/HJH.0000000000001608.
14. Liu G., Zheng X.X., Xu Y.L., et al. Effect of aldosterone antagonists on blood pressure in patients with resistant hypertension: a meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2015. 29,3. DOI:10.1038/jhh.2014.64.
15. Yano Y., Hoshide S., Inokuchi T., et al. Association between morning blood pressure surge and cardiovascular remodeling in treated elderly hypertensive subjects. *Am J Hypertens*. 2009. 22. 1177–82. DOI:10.1038/ajh.2009.162.
16. Marfella R., Siniscalchi M., Portoghese M., et al. Morning blood pressure surge as a destabilizing factor of atherosclerotic plaque: role of ubiquitin-proteasome activity. *Hypertension*. 2007. 49. 784-91. DOI: 10.1161/01.HYP.0000259739.64834.d4.
17. Metoki H., Ohkubo T., Kikuya M., et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension*. 2006. 47. 149–154. DOI: 10.1161/01.HYP.0000198541.12640.0f.
18. Renna N.F., Ramirez J.M., Murua M., et al. Morning blood pressure surge as a predictor of cardiovascular events in patients with hypertension. *Blood Press Monit*. 2023 Jun 1. 28(3).149-157. DOI: 10.1097/MBP.0000000000000641.
19. Willich S.N., Levy D., Rocco M.B., et al. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Am J Cardiol*. 1987. 60. 801–6. DOI:10.1016/0002-9149(87)91027-7.
20. Verdecchia P., Angeli F., Mazzotta G., et al. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. *Hypertension*. 2012. 60. 34–42. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.191858.
21. Xie J-C., Yan H., Zhao Y-X., et al. Prognostic value of morning blood pressure surge in clinical events: a meta-analysis of longitudinal Studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015. 24. 362–369. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.09.001

22. Bilo G., Grillo A., Guida V., et al. Morning blood pressure surge: pathophysiology, clinical relevance and therapeutic aspects. *Integr Blood Press Control*. 2018. 11. 47-56. DOI: 10.2147/IBPC.S130277.
23. Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A. Aldosterone antagonists modern views on the mechanism of action and effects of spironolactone. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017. 13(2). 263-9. in Russian.
24. Lipicky R.J. Trough/peak ratio: The rationale behind the United States Food and Drug Administration recommendations. *J Hypertens*. 1994. 12(8). 17-8.
25. Sica D.A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mineralocorticoid blocking agents and their effects on potassium homeostasis. *Heart Fail Rev*. 2005. 10. 23-9. DOI: 10.1007/s10741-005-2345-1.

Информация об авторах:

1. Торунова Анна Михайловна, ассистент кафедры кардиологии и функциональной диагностики, e-mail: torunova.am@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-9588-1709.
2. Федоришина Ольга Васильевна, к.м.н., доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики, e-mail: olff@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-0155-676X.
3. Протасов Константин Викторович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии и функциональной диагностики, e-mail: k.v.protasov@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-6516-3180.
4. Решина Ирина Витальевна, врач-кардиолог, e-mail: Rechina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3752-7677>.

Author information:

1. Torunova A.M, Assistant Professor of Cardiology and Functional Diagnostic, e-mail: torunova.am@gmail.com; ORCID ID:0000-0001-9588-1709.
2. Fedorishina O.V., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Cardiology and Functional Diagnostic, e-mail: olff@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-0155-676X.
3. Protasov K.V., Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Cardiology and functional diagnostic Department, e-mail: k.v.protasov@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-6516-3180.
4. Reshina I.V., Cardiologist, e-mail: Rechina@yandex.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3752-7677>.

Информация.

Дата опубликования – 24.06.2025