

Губарева И.В.

## Изучение суточного профиля артериального давления у мужчин среднего возраста с изолированным течением артериальной гипертензии и в сочетании с хронической сердечной недостаточностью

ГБОУ ВПО Самарский Государственный Медицинский Университет, г. Самара

Gubareva I.V.

### The study of diurnal profile of arterial pressure in middle-aged men with isolated course of arterial hypertension in combination with chronic heart failure

#### Резюме

В статье анализируются результаты суточного мониторинга артериального давления у мужчин среднего возраста с изолированным течением артериальной гипертензии и в сочетании с хронической сердечной недостаточностью. Изучены показатели суточного индекса, индекса времени, индекса измерений, индекса площади гипертензии и проведен корреляционный анализ показателей СМАД.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, суточное мониторирование артериального давления, суточный индекс, нагрузка давлением

#### Summary

The article analyzes the results of daily monitoring of arterial pressure in middle-aged men with isolated course of arterial hypertension in combination with chronic heart failure. Studied the indicators of the daily index, time index, index, dimensions, area index, hypertension, and correlation analysis of parameters of ABPM.

**Key words:** arterial hypertension, chronic heart failure, daily monitoring of blood pressure, circadian index, the load pressure

#### Введение

Важность раннего выявления артериальной гипертензии и эффективного контроля артериального давления (АД) в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений продемонстрировали многочисленные клинико-эпидемиологические исследования [1].

Известно, что артериальная гипертензия (АГ) ассоциируется с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) не менее чем в 80% случаев. Распространенность ХСН растет в среднем на 1,2 человека на 1000 в год. В возрастной группе мужчин от 40 до 59 лет заболеваемость хронической сердечной недостаточностью более высокая в сравнении с другими возрастными группами [2]. По существующим прогнозам к 2020 году около 80% пациентов с ХСН будут иметь сохраненную систолическую функцию ЛЖ. Все это позволяет говорить о ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, как о неинфекционной эпидемии XXI века [3].

Исследования суточного профиля у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердеч-

ной недостаточностью немногочисленны и противоречивы. Их результаты показывают, что циркадный профиль АД пациентов с АГ и ХСН может быть, как изменен, так и сохранен. Так М.Р. Caruana [4] установил уменьшение степени ночного снижения артериального давления (АД) у больных ХСН, которое зависело от степени тяжести хронической сердечной недостаточности, сократительной способности левого желудочка и давления в легочной артерии. Результаты исследования Vogne [5] подтвердили нарушение циркадного ритма АД по типу «non-dipper» у более тяжелых больных с III и IV функциональным классом по NYHA (n=29).

Исследование параметров суточного мониторирования артериального давления (СМАД) у больных с хронической сердечной недостаточностью, синусовым ритмом и отсутствием артериальной гипертензии, проведенное в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, показало, что у большинства пациентов с ХСН суточный профиль был «non-dipper» [6].

Таблица 1. Клиническая характеристика групп обследованных

Показатели	Группа 1	Группа 2
Количество пациентов, п	180	86
Возраст, лет	40,93±1,08	48,02±0,50
Рост, см	173,71±0,78	174,07±0,53
Вес, кг	84,37±1,39*	93,83±1,54*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,22±4,02*	31,06±3,02*
САД мм рт.ст.	156,15±1,61	160,08±1,88
ДАД, мм рт.ст.	97,99±0,99	97,55±0,97
ПАД, мм рт.ст.	56,94±1,65	62,99±1,39
ЧСС, мин	67,01±8,75	66,85±8,11
Холестерин, ммоль/л	4,73±1,35	4,67±1,25
β-ЛП, ммоль/л	4,63±1,53	4,47±1,39
ТГ, ммоль/л	1,49±0,79	1,54±0,67
Натрий, ммоль/л	137,52±4,36	140,22±6,38
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	103,8±23,47*	87,62±17,31*
Стаж АГ, годы	3,04±0,46	6,33±0,41*
Степень АГ, %		
1 степень	34%	25%
2 степень	36%	40%
3 степень	30%	35%
тест - 6-МХ, м	613,14±60,33	468,17±60,15*
Стаж ХСН, годы	-	4,79±0,34
ФК ХСН, %		
I	-	69%
II	-	31%

Примечания: \* - статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между группами; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПАД – пульсовое давление; ЧСС – число сердечных сокращений; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность, МХ – минутная ходьба

Результаты исследования С. Могопi, противоречат приведенным выше данным: в этом исследовании циркадный ритм и вариабельность АД были сохранены у больных с тяжелой ХСН (III-IV ФК по NYHA) [7].

Аналогичны результаты исследования С.Н. Терещенко: он изучал суточный профиль АД у 100 больных с III-IV ФК ХСН ишемического генеза. У исследуемых с ХСН и АГ в 45% случаев были снижены суточный индекс САД ( $5,5 \pm 0,9\%$ ) и ДАД ( $7,6 \pm 0,8\%$ ), регистрировалась монотонность суточной кривой, не найдены статистически значимые корреляции между тяжестью сердечной недостаточности и суточным ритмом артериального давления. У нормотензивных пациентов с ХСН нарушения суточного ритма АД не выявлены [6].

Немногочисленность и противоречивость результатов изучения суточного профиля АД у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка побудили нас к выполнению настоящего исследования.

**Цель исследования** – изучить показатели суточного мониторирования артериального давления у больных с изолированным течением артериальной гипертензии и с хронической сердечной недостаточностью.

## Материалы и методы

Исследование выполнено на кафедре внутренних болезней ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России. Обследованы 266 мужчин от 40 до 50 лет, поступивших в

Центр артериальной гипертензии и кардиологическое отделение НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Самара ОАО «РЖД» в период с октября 2007 по декабрь 2013 года. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. По результатам клинического обследования, проведенного в соответствии Национальным рекомендациям РКО и ОССН по диагностике и лечению АГ и ХСН [8, 9], исследуемые были распределены на группы: 1 группа - пациенты с АГ без ХСН ( $n=180$ ). 2 группа - пациенты с АГ с ХСН ( $n=86$ ).

Клиническая характеристика групп пациентов представлена в таблице 1. Данные представлены в виде среднего и ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Пациенты были однородны по гендерному признаку, сопоставимы по возрасту. У больных 2 группы длительность АГ дольше, чем у 1 группы. Критериями включения в исследование являлись: наличие артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности I стадии, I, II функционального класса (ФК), согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: пациенты моложе 35 лет и старше 60 лет; вторичная артериальная гипертензия; перенесенный Q инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, кардиоваскулярные вмешательства в предшествующие обследованию три месяца; кардиомиопатии; фибрилляция предсердий; гемодинамически значимые клапанные пороки сердца (врожденные и приобретенные); фракция выброса (ФВ) левого желудочка менее 50%; ХСН II -III стадии, ХСН III

и IV ФК; заболевания щитовидной железы; цирроз печени; хроническая болезнь почек 3-5 стадии; ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>; сахарный диабет. Причины ХСН у пациентов 2 группы: АГ – 86 чел. (100%) – гипертоническая болезнь.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводили в соответствии с Рекомендациями Американского эхокардиографического общества (ASE), в положении лежа, после 10 минутного пребывания в покое [10].

Суточное мониторирование АД проводили на мониторе носимого суточного наблюдения автоматического измерения артериального давления и частоты пульса МнСДП, выпускаемого под торговой маркой «BPLab» (Нижний Новгород), позволяющего использовать осциллометрический метод измерения АД. Данный прибор прошел тестирование по протоколу ESH 2001 и рекомендован европейскими экспертами. Процедура СМАД начиналась в период между 9 и 11 ч утра, продолжительность мониторирования АД составила не менее 24 ч (24,3  $\pm$  0,7ч). За дневной и ночной периоды принимались интервалы с 6:00 до 22:00 и с 22:00 до 6:00 соответственно. Интервал между измерениями в дневное время (с 7 до 23 ч) – 30 мин, в ночное время (с 23 до 7 ч) – 60 мин. Анализировали суточный индекс (СИ) - степень ночной редукции АД в % - ном отношении к соответствующему дневному показателю. СИ рассчитывали по формуле: СИ = (АДдень - АДночь)  $\times$  100% / АДдень. По степени ночной редукции АД больные составили группы: «dipper» (нормальное физиологическое снижение АД в пределах 10-20%), «non-dipper» (снижение АД 0-10%), «night-peaker» (ночное повышение АД), «over-dipper» (снижение АД более 20%) [11].

При создании базы данных использовали редактор электронных таблиц MS Excel 7,0. Анализ данных выполняли с помощью статистического пакета Statistica 7,0 и SPSS 11.5. Статистическая обработка результатов проводилась с применением различных методов параметрической и непараметрической статистики [12]. Критическим значением уровня значимости принимали  $p=0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Мы изучили такие показатели СМАД как: суточный индекс САД и ДАД, показатели «нагрузки давлением»: индекс времени, индекс измерений, индекс площади гипертонии.

У большинства больных 1 группы, по данным СМАД, сохранялся двухфазный ритм («dipper») САД и ДАД (таблица 2). В 20% случаев отмечалось недостаточное снижение САД и ДАД («non-dipper»).

В группе 2 суточный профиль АД был неоднороден по САД и ДАД. В суточном профиле САД в равной степени встречались «dipper» - 33% и «non-dipper» - 44%. В 21% случаев наблюдалось чрезмерное снижение АД в ночные часы – «over-dipper», в 2% случаев – «night-peaker». В суточном профиле ДАД преобладали пациенты с «non-dipper» - 51% случаев, «dipper» - 21%. В равной степени отмечалось чрезмерное снижение и повышение ДАД в ночные часы – «over-dipper» и «night-peaker» - 14%.

Известно, что на естественный суточный ритм артериального давления влияют экзогенные и эндогенные факторы. Курение, употребление алкоголя, высокое содержание натрия в пище относят к экзогенным факторам. К эндогенным факторам можно отнести психическую и физическую активность, периоды сон-бодрствование, возраст. Например, у лиц старше 70 лет ночное снижение артериального давления исчезает или становится менее выраженным [13]. У больных уменьшается перепад давления день-ночь в процессе прогрессирования артериальной гипертонии, появляются характерные только для АГ вечерне-ночной и вечерний варианты суточного ритма. Патогенез недостаточного снижения артериального давления в ночное время, окончательно не установлен. Предполагается ведущая роль двух групп факторов: гиперактивация симпатической нервной системы и увеличение объема циркулирующей крови вследствие перераспределения в сосудистом русле.

Установлена линейная взаимосвязь между смертностью от ССЗ и степенью снижения АД в ночные часы - увеличение соотношения ночь/день на 5% ассоциируется с увеличением риска смерти на 20%. Это соотношение сохраняется даже в тех случаях, когда средние значения АД за 24 часа не превышают норму. Кроме того, отсутствие адекватного снижения АД в ночные часы у пациентов с АГ ассоциируется с увеличением индекса массы миокарда левого желудочка и развитием гипертрофии миокарда, выраженностью микроальбуминурии и большей частотой развития цереброваскулярных событий [14].

Нами проведен корреляционный анализ СИ СМАД и результатов ЭхоКГ, выявлена статистически значимая взаимосвязь СИ САД и размера левого предсердия (ЛП) ( $r=-0,307$ ;  $p=0,050$ ), индексированной массы левого желудочка (иММЛЖ) ( $r=-0,332$ ;  $p=0,039$ ; СИ ДАД и ЛП ( $r=-0,361$ ;  $p=0,022$ ), иММЛЖ ( $r=-0,323$ ;  $p=0,044$ ), правого желудочка (ПЖ) ( $r=-0,326$ ;  $p=0,040$ ).

Показатели «нагрузки давлением» были разработаны с целью количественной оценки времени, в течение которого регистрируется повышенное АД, к ним относят: индекс времени, индекс измерений, индекс площади гипертонии. Гипертонический индекс времени (ИВ) и нормированный индекс площади (ИПн) используются для количественной оценки величины нагрузки давлением на органы-мишени повышенным АД и имеют высокую степень корреляции с их поражением. При высоких средних значениях артериального давления ИВ приближается к 100% и перестает отражать нагрузку на органы-мишени («эффект насыщения»). Таким образом, ИВ при высоких значениях артериального давления утрачивает информативность и оценка эффективности антигипертензивной терапии, а так же сравнительная оценка нагрузки давлением невозможны. Однако сохраняет свою информативность ИП, поэтому у пациентов, имеющих высокий ИВ, приближающийся к 100%, он приобретает особое значение и дает дополнительную информацию о гипербарической нагрузке на органы-мишени.

Полагают, что у нормотоников (как у мужчин, так и у женщин) нагрузка систолическим артериальным давле-

Таблица 2. Цикадный профиль пациентов

СИ АД	Группа	Dipper %	Non-dipper %	Night-Peaker %	Over-dipper %
САД	Группа 1 (n=180)	80 (n=144)	20 (n=36)	-	-
	Группа 2 (n=86)	33 (n=28)	44 (n=38)	2 (n=2)	21 (n=18)
ДАД	Группа 1 (n=180)	80 (n=144)	20 (n=36)	-	-
	Группа 2 (n=86)	21 (n=18)	51 (n=44)	14 (n=12)	14 (n=12)

Примечание: СИ – суточный индекс; АД – артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление

Таблица 3. Показатели «нагрузки давлением»

Показатель	Группа 1 n=180	Группа 2 n=86	p1-2
ИП САД,%	44,91±18,20	122,48±25,45	0,03
ИПн САД,%	2,00±0,23	5,84±1,21	0,02
ИВ САД,%	24,83±9,14	40,84±5,26	0,17
ИИ САД,%	26,22±5,33	35,28±6,80	0,43
ИП ДАД,%	38,59±9,87	57,87±12,41	0,74
ИПн ДАД,%	1,93±0,84	2,89±0,59	0,72
ИВ ДАД,%	24,41±8,63	33,65±4,85	0,54
ИИ ДАД,%	23,06±9,28	37,26±6,76	0,39

Примечание: САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ИП – индекс площади; ИПн – индекс площади нормированный; ИИ – индекс измерений; ИВ – индекс времени

Таблица 4. Показатели утренней динамики артериального давления

Показатель	Группа 1 n=180	Группа 2 n=86	p1-2
ВУП САД, мм рт.ст	35,40±4,86	37,33±2,88	0,93
ВУП ДАД, мм рт.ст.	29,00±5,02	29,81±1,81	0,95
СУП САД, мм.рт.ст./час	14,36±8,20	8,79±4,86	0,22
СУП ДАД, мм.рт.ст./час	8,20±0,04	3,48±1,05	0,50

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ВУП – величина утреннего подъема; СУП – скорость утреннего подъема

нием увеличивается с возрастом, а нагрузка диастолическим давлением – не изменяется. В работах российских авторов показана более тесная корреляционная связь между размером левого предсердия, ИММЛДЖ, диастолической дисфункцией левого желудочка и нагрузкой давлением, чем с клиническими и среднесуточными значениями артериального давления. Этот показатель обычно дополняет анализ средних величин АД, и чаще используется отечественными авторами при оценке эффективности лечения.

Мнение российских ученых подтверждают результаты исследования White WB, который обнаружил более тесную взаимосвязь между индексом массы миокарда ЛЖ, индексом левого предсердия, максимальной скоростью наполнения левого желудочка и нагрузкой давлением, чем с абсолютными показателями артериального давления [15].

В ряде исследований было установлено, что индексы нагрузки «повышенным давлением» обладают как минимум такой же прогностической значимостью, как и

средние величины АД, однако пока относятся экспертами по СМАД ко II классу клинической значимости [16].

Отсутствие общепринятых способов расчета и нормативов индекса площади ограничивает его практическое использование. Неточности в определении времени сна и бодрствования, т.е. ошибка на один час во времени просыпания - ложное увеличение времени сна - приводит к росту ИП САД для ночных часов в среднем на 22,3±2,5%. Нормированный индекс площади (ИПн) позволяет устранить вышеперечисленные недостатки определения ИП.

В нашем исследовании ИП и нормированный ИП САД наибольший у пациентов 2 группы и значимо отличался при межгрупповом сравнении (таблица 3). ИП и ИПн зависели от длительности и степени АГ: ИП САД и длительность АГ ( $r=0,387$ ;  $p=0,011$ ), ИПн САД и длительность АГ ( $r=0,398$ ;  $p=0,001$ ), ИП ДАД и длительность АГ ( $r=0,310$ ;  $p=0,048$ ), ИП САД и степень АГ ( $r=0,323$ ;  $p=0,035$ ), ИПн САД и степень АГ ( $r=0,349$ ;  $p=0,035$ ).

Нами проведен корреляционный анализ показателей «нагрузки давлением» и результатов ЭхоКГ. Вы-

явлена значимая взаимосвязь ИП САД и ИОТ ( $r=0,465$ ;  $p=0,002$ ), МСсист ( $r=0,315$ ;  $p=0,048$ ). ИПн САД взаимосвязан с ИОТ ( $r=-0,420$ ;  $p=0,008$ ), ИВ САД взаимосвязан с ИОТ ( $r=0,354$ ;  $p=0,027$ ).

ИП ДАД взаимосвязан с Е/А ( $r=-0,443$ ;  $p=0,030$ ), ИПн ДАД с ИОТ ( $r=0,365$ ;  $p=0,024$ ). ИИ ДАД с Е/А ( $r=0,484$ ;  $p=0,049$ ).

С учетом роста числа церебральных и кардиальных катастроф в утренние часы, характеризующиеся ростом давления и ЧСС, особое значение придают темпу роста АД: величине и скорости утреннего подъема АД [17].

К. Капо и соавторы при длительном наблюдении за больными АГ выявили положительную корреляционную связь между частотой мозговых инсультов и величиной утреннего подъема АД. При этом степень повышения утреннего АД не зависела от уровня среднесуточного АД и ряда других показателей. Величина утреннего подъема АД, по мнению авторов, является независимым и прогностически значимым фактором риска развития церебральных осложнений [18]. Нормативные значения для показателей утреннего подъема АД имеют рекомендательный характер. Величина утреннего подъема САД < 56 мм рт. ст., ДАД < 30-36 мм рт.ст. Скорость утреннего подъема САД < 10 мм.рт.ст./час, ДАД < 6 мм рт. ст/час.

В нашем исследовании величина утреннего подъема артериального давления (ВУП) в исследуемых группах не превышала рекомендуемые значения (таблица 4). Статистически значимые межгрупповые различия ВУП АД (САД и ДАД) не выявлены.

Скорость утреннего подъема АД (САД и ДАД) наибольшая у пациентов 1 группы. Скорость утреннего подъема ДАД наименьшая у пациентов 2 группы и имела

тенденцию к увеличению в 1 группе, межгрупповых различий СУП ДАД не выявлено (таблица 4).

Корреляционный анализ времени и скорости утреннего подъема АД и результатов ЭхоКГ выявил взаимосвязь ВУП САД и ИОТ ( $r=0,450$ ;  $p=0,005$ ), иКДО ( $r=0,-347$ ;  $p=0,048$ ). СУП САД и ЛП ( $r=0,378$ ;  $p=0,01$ ), иММЛЖ ( $r=0,398$ ;  $p=0,01$ ), ИОТ ( $r=0,397$ ;  $p=0,020$ ), ММЛЖ ( $r=0,384$ ;  $p=0,020$ ).

## Заключение

1. У большинства больных с артериальной гипертонией сохранялся двухфазный ритм АД. В группе пациентов с артериальной гипертонией и диастолической дисфункцией левого желудочка суточный профиль АД был неоднороден по САД и ДАД: в суточном профиле САД в равной степени встречались «dipper», «non-dipper» «overdipper». В суточном профиле ДАД преобладали пациенты с «non-dipper». Установлена взаимосвязь СИ АД и размера левого предсердия, индексированной массы миокарда.

2. У пациентов с АГ и ХСН увеличен индекс площади САД, в сравнении с пациентами с изолированным течением АГ. Выявлена значимая взаимосвязь индекса площади артериального давления и толщины стенки левого желудочка, соотношения Е/А.■

*Губарева И.В. - к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Самара; Адрес для переписки: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; тел.: +78463320173; E-mail: irigub@rambler.ru.*

## Литература:

- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Азеев Ф.Т. и др. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской (исследование ЭПОХА, госпитальный этап). Сердечная недостаточность. 2011. 12(2): 63–69.
- Бойцов С.А., Ю.А. Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. 13(4): 4–14.
- Мареев В. Ю., Даниелян М. О., Беленков Ю. Н. От имени рабочей группы исследования ЭПОХА–О–ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА–О–ХСН. Сердечная недостаточность. 2006; 7 (4): 164–171.
- Caruana M.F. Dante G. et al. Ambulatory blood pressure monitoring of patients with congestive heart failure. A new prognosis marker. Arq. Bras. Cardiol. 2002; 78: 153-166.
- Philippe van de Borne, Michel Abramowicz, Serge Degre et al. Effects of chronic congestive heart failure on 24-hour blood pressure and heart rate patterns: a hemodynamic approach. Am Heart J. 1992; 123: 998-1004.
- Терещенко С.Н., Демидова И.В., Борисов Н.Е. и соавт. Клинико-гемодинамическая эффективность карведилола у больных с застойной сердечной недостаточностью. Кардиология 1998; 2: 43-46.
- Moroni C., De Biase L., Pannarale G et al. blood pressure circadian rhythm and variability in subjects with severe congestive heart failure. Blood Press 1998; 7: 282- 285.
- ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension [Text] // Eur. Heart Journal. 2013. – Vol. 34, № 28. – P. 2159–2219.
- Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) [Текст] / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Азеев, Г.П. Арутюнов [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2013. – № 14(7). – С. 379–472.
- Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца [Текст] / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 3 (95 Прил. 1). – С. 1–28.

12. Реброва О.В. Статистический анализ медицинских данных с помощью пакета программ «Статистика». М.: Медиа Сфера, 2002.
13. Schmieder R.E., Veelken R., Gatzka Ch.D. et al. Predictors for hypertensive nephropathy: results of a 6-year follow-up study in essential hypertension. *J. Hypertens.* 1995. V.13, N-3. P.357-365.
14. White WB, Dey HM, Schulman P. Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild to moderate hypertension. *Am Heart J* 1989; 118:782-795
15. O'Brien E, Asmar R., Beilin L. et al. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement *Hypertension* 2005; 23:697-701.
17. Kario K., Kanai N, Saito K et al. Ischemic stroke and the gene for angiotensin converting enzyme in Japanese hypertensives. *Circulation.* 1996. 93:1630-1633.
18. Kario K, Pickering TG, Umeda Y. et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. A prospective study. *Circulation* 2003; 107:1401-1406.