ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:616-085

Эффективность антигипертензивной терапии по результатам программы КОНСОНАНС. Только ли достижение целевого уровня артериального давления?

Ю. М. Лопатин[1], С. В. Недогода[1], А. С. Галявич[2], В. В. Кашталап[3], Г. И. Нечаева[4], Н. П. Лямина[5], А. О. Недошивин[6], Л. Г. Ратова[6], И. И. Шапошник[7], А. О. Конради[6] от имени участников программы КОНСОНАНС

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Россия.
[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия.
[3] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Кемерово, Россия.
[4] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Россия.
[5] Государственное автономное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия.
[6] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия.
[7] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

Контактная информация:
Ратова Людмила Геннадьевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341.
E-mail: ratova_lg@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 14.07.23 и принята к печати 16.08.23.

Резюме

Цель исследования — оценить эффективность лечения фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида (Консилар Д24) по результатам домашнего мониторирования артериального давления (ДМАД), влияние препарата на долгосрочную вариабельность артериального давления (АД) и самочувствие пациентов по данным визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) EuroQol у больных артериальной гипертензией (АГ) 1–2-й степени, не достигших контроля АД на предшествующей терапии или не принимавших антигипертензивную терапию, в реальной клинической практике. **Материалы и методы.** В многоцентровую открытую наблюдательную программу включены 358 пациентов программы КОНСОНАНС, которые выполнили ДМАД и представили дневники самоконтроля АД на всех визитах к врачу. На каждом визите свое самочувствие по ВАШ оценили 326 пациентов (91,1 %) из 358. Протокол программы и соответствующая документация были одобрены независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (протокол № 200219 от 11.02.2019). Все включенные пациенты подписали письменное информированное согласие до начала участия в программе. Динамика клинического АД оценивалась исходно, через 0,5; 1; 3 и 6 месяцев лечения. Первые 2 недели пациенты измеряли АД самостоятельно ежедневно, далее — не реже трех раз в неделю. Для каждой точки измерения АД определяли среднее значение двух последовательных измерений. Критерием эффективности по данным ДМАД считалось достижение среднего АД < 135/85 мм рт. ст. Межвизитная вариабельность АД определялась как стандартное отклонение (SD). Для оценки качества жизни пациенты самостоятельно оценивали свое самочувствие по ВАШ EuroQol от 1 до 100 баллов. Статистический анализ был выполнен с использованием программы Statistica 10. Количественные переменные представлены как среднее значение и стандартное отклонение, их изменение было оценено с использованием парного t-критерия Стьюдента. Сравнение качественных признаков проводилось с использованием критерия χ^2 МакНемара с поправкой Йетса. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. **Результаты.** Целевого уровня клинического АД < 140/90 мм рт. ст. через 2 недели лечения достигли 268 (74,9 %) пациентов, через 6 месяцев лечения — 356 (99,4 %) пациентов. Целевого уровня домашнего АД < 135/85 мм рт. ст. через 2 недели лечения достиг 271 (75,7 %) пациент, через 6 месяцев лечения — 326 (91,1 %) пациентов. Межвизитная вариабельность АД с первого по шестой месяц лечения на фоне неизменной антигипертензивной терапии составила для клинического АД 4,1 ± 2,3 / 2,5 ± 1,1 мм рт. ст. и для домашнего АД 4,5 ± 3,5 / 2,8 ± 1,9 мм рт. ст. Оценка по ВАШ исходно составила 54,7 ± 19,1 балла и через 6 месяцев лечения увеличилась до 86,6 ± 6,1 балла (31,9 ± 18,5; $p < 0,0001$). **Заключение.** Оптимизация антигипертензивной терапии с использованием фиксированной комбинации рамиприла/индапамида (Консилар Д24) эффективно снижает клиническое и домашнее АД, что позволяет быстро достигать целевого уровня АД у большинства пациентов с ранее не контролируемой АГ. Лечение фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида сопровождается уменьшением межвизитной вариабельности АД и улучшает качество жизни пациентов в реальной клинической практике.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия, рамиприл, индапамид, домашнее мониторирование артериального давления, межвизитная вариабельность артериального давления, качество жизни

Для цитирования: Лопатин Ю. М., Недогода С. В., Галявич А. С., Каштелап В. В., Нечаева Г. И., Лямина Н. П., Недошивин А. О., Ратова Л. Г., Шапошник И. И., Конради А. О. от имени участников программы КОНСОНАНС. Эффективность антигипертензивной терапии по результатам программы КОНСОНАНС. Только ли достижение целевого уровня артериального давления? Артериальная гипертензия. 2023;29(4):419–431. ***doi:10.18705/1607-419X-2023-29-4-419-431***

The efficacy of antihypertensive therapy according to the results of the CONSONANCE program: is achieving the target blood pressure level the sole criterion?

Yu. M. Lopatin[1], S. V. Nedogoda[1], A. S. Galyavich[2], V. V. Kashtalap[3], G. I. Nechaeva[4], N. P. Lyamina[5], A. O. Nedoshivin[6], L. G. Ratova[6], I. I. Shaposhnik[7], A. O. Konradi[6] on behalf of the participants of the CONSONANCE program

[1] Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.
[2] Kazan State University, Kazan, Russia.
[3] Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.
[4] Omsk State Medical University, Omsk, Russia.
[5] Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow, Russia.
[6] Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia.
[7] South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Corresponding author:
Lyudmila G. Ratova,
Almazov National Medical Research Centre,
2 Akkuratov str., St Petersburg, 197341 Russia.
E-mail: ratova_lg@almazovcentre.ru

Received 14 July 2023; accepted 16 August 2023.

Abstract

Objective. This study aims to assess the efficacy of single-pill combination ramipril/indapamide (Konsilar-D 24) in patients with grade 1 and 2 hypertension who did not achieve blood pressure (BP) control through previous therapy or did not receive antihypertensive treatment in routine clinical practice. The assessment is based on home BP monitoring (HBPM), long-term BP variability, and quality of life according to the visual analog scale (VAS) EuroQol. **Design and methods.** A multicenter open observational program involved 358 CONSONANCE program patients who provided home BP monitoring (HBPM) data and self-monitoring diaries for all visits. Among them, 326 patients (91,1 %) evaluated their well-being using VAS at each visit. The program protocol was approved by the independent ethics committee of the Almazov National Medical Research Centre (protocol № 200219 от 11.02.2019). All participants provided written informed consent before inclusion. Clinical BP changes were evaluated at baseline, 0,5, 1, 3 and 6 months into treatment. Patients measured their BP daily for the initial 2 weeks and then at least 3 times a week. The average of two consecutive measurements represented each reading. The effectiveness criterion for HBPM was achieving an average BP < 135/85 mm Hg. Visit-to-visit BP variability was assessed using standard deviation (SD). Patients self-assessed their quality of life by the VAS EuroQol scale from 1 to 100 points. Statistical analysis was performed with the use of Statistica 10. Quantitative variables were presented as means and standard deviations, and their changes were evaluated using paired Student's t-test. Qualitative features were compared using McNemar's test with Yates' continuity correction. A p-value < 0,05 denoted statistical significance. **Results.** After 2 weeks of treatment, 268 (74,9 %) patients achieved clinical BP < 140/90 mm Hg, the number increased up to 356 (99,4 %) after 6 months. For home BP, 271 (75,7 %) and 326 (91,1 %) patients reached the target after 2 weeks and after 6 months, respectively. Visit-to-visit BP variability, while on unchanged antihypertensive therapy, was 4,1 ± 2,3 / 2,5 ± 1,1 mm Hg for clinical BP and 4,5 ± 3,5 / 2,8 ± 1,9 mm Hg for home BP. The initial VAS score was 54,7 ± 19,1 points, increasing to 86,6 ± 6,1 points after 6 months of treatment (a change of 31,9 ± 18,5 points; p < 0,0001). **Conclusions.** Optimizing antihypertensive therapy with the single-pill combination ramipril/indapamide (Consilar D 24) effectively reduces both clinical and

home BP, leading to the swift achievement of the target BP level for most patients with previously uncontrolled arterial hypertension. Treatment with this single-pill combination also reduces visit-to-visit BP variability and enhances patients' quality of life in real clinical settings.

Key words: arterial hypertension, combined antihypertensive therapy, ramipril, indapamide, home blood pressure monitoring, visit-to-visit blood pressure variability, quality of life

For citation: Lopatin YuM, Nedogoda SV, Galyavich AS, Kashtalap VV, Nechaeva GI, Lyamina NP, Nedoshivin AO, Ratova LG, Shaposhnik II, Konradi AO on behalf of the participants of the CONSONANCE program. The efficacy of antihypertensive therapy according to the results of the CONSONANCE program: is achieving the target blood pressure level the sole criterion? Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(4):419–431. ***doi:10.18705/1607-419X-2023-29-4-419-431***

Введение

Неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ) остается основным атрибутивным фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности во всем мире. Большинство пациентов с высоким артериальным давлением (АД) в России знают о наличии АГ, около половины пациентов с АГ получают лечение, но только половина из них контролирует АД на целевом уровне менее 140/90 мм рт. ст. [1]. К сожалению, подход «лечение до достижения цели» в реальной клинической практике подавляющим большинством врачей и пациентов не применяется, что способствует значительному расхождению между частотой контроля АД в рандомизированных клинических исследованиях и в реальной клинической практике. В рекомендациях «Артериальная гипертензия у взрослых» [2] и в руководствах по диагностике и лечению АГ разных стран говорится, что мониторинг АД в домашних условиях рекомендуется при недоступности метода суточного мониторирования АД или из-за предпочтений пациента при диагностике АГ. Домашнее мониторирование АД (ДМАД) позволяет выявлять гипертензию белого халата и маскированную гипертензию, а также превосходит обычные офисные измерения АД в прогнозировании сердечно-сосудистых событий [3]. ДМАД широкодоступно, дешево, вызывает меньший дискомфорт, чем суточное мониторирование АД, и мотивирует пациентов к лечению за счет повышения осведомленности и вовлечения в активный долгосрочный контроль АД. ДМАД является приемлемой альтернативой визитам в медицинское учреждение при стабильном течении АГ [4–7].

Долгосрочный контроль АД сложно представить без оценки его вариабельности. Традиционно оценивается суточная вариабельность АД по данным его суточного мониторирования. Однако в течение последних 10–15 лет особый акцент при оценке антигипертензивной эффективности делается на межвизитную вариабельность АД, которую можно легко оценить для каждого пациента [8–12]. Именно межвизитная вариабельность АД позволяет более объективно оценить антигипертензивную эффективность назначенного лечения, избежать как недостаточного, так и избыточного назначения антигипертензивных препаратов.

Немаловажной составляющей оценки эффективности антигипертензивной терапии является самочувствие пациента на фоне приема лекарств. Самочувствие и переносимость терапии во многом определяют приверженность пациента к лечению. Для оценки можно использовать как общие, так и специфические для заболевания опросники.

Название программы оценки эффективности и безопасности терапии препарата Консилар Д24 — КОНСОНАНС, выбрано не случайно. Консонанс — это созвучие, согласное звучание. Так или иначе, все аспекты эффективности в лечении пациентов с АГ должны звучать в унисон. В программе КОНСОНАНС оценивалась эффективность, безопасность и долгосрочная приверженность терапии фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида (Консилар Д24) у больных АГ 1–2 степени, не достигших контроля АД на предшествующей терапии или не принимавших антигипертензивную терапию, в реальной клинической практике. Среди ряда методов по оценке эффективности Консилара Д24 и достижения на препарате долгосрочного контроля АД был метод ДМАД [13]. Помимо эффективности лечения фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида (Консилар Д24) по результатам ДМАД, в этой статье мы представляем влияние препарата на долгосрочную вариабельность АД, а также самочувствие пациентов по данным визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) EuroQol.

Материалы и методы

Дизайн программы и участники

Открытая наблюдательная неконтролируемая проспективная неинтервенционная многоцентровая программа «Определение эффективности и переносимости терапии фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида (КОНСилар-Д24) в рутиннОй клиНической прАктике у пациентов с артериальНой гипертензией 1–2 степени как при переводе С пред-

шествующей неэффективной терапии, так и у пациентов, ранее не получавших лечение» — программа КОНСОНАНС, проводилась в 8 городах Российской Федерации с февраля по ноябрь 2019 года. Протокол программы и соответствующая документация были одобрены независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (протокол № 200219 от 11.02.2019). Все включенные пациенты подписали письменное информированное согласие до начала участия в программе. Критерии включения/невключения в программу и дизайн программы подробно представлены в публикации А. О. Конради и соавторов [13].

Из 511 пациентов популяции эффективности [13] ДМАД выполнили и представили дневники самоконтроля АД на всех визитах к врачу 358 (70,1 %) человек. На каждом визите свое самочувствие по ВАШ оценили 326 пациентов (91,1 %) из 358. Средняя суточная доза рамиприла составила 4,3 ± 1,4 мг (2,5–10,0 мг), индапамида — 1,1 ± 0,3 мг (0,625–2,5 мг). Большинство участников (246 пациентов; 68,7 %) получали одну капсулу Консилара Д24, 5 мг рамиприла и 1,25 мг индапамида. Неизменной доза фиксированной комбинации рамиприла/индапамида оставалась у 330 (92,2 %) пациентов. У 6 (1,7 %) человек доза препарата была увеличена до 2 капсул в сутки (рамиприл/индапамид 10/2,5 мг); у 21 (5,9 %) пациента доза препарата была увеличена с рамиприл/индапамид 2,5/0,625 мг до рамиприл/индапамид 5/1,25 мг; у 1 пациента доза препарата была уменьшена с рамиприл/индапамид 5/1,25 мг до рамиприл/индапамид 2,5/0,625 мг. 78 (21,8 %) пациентов при завершении участия в программе получали трехкомпонентную антигипертензивную терапию, в большинстве случаев [73 (93,6 %)] назначалась фиксированная комбинация рамиприла/индапамида + бета-адреноблокатор по причине ишемической болезни сердца или из-за необходимости контроля частоты сердечных сокращений.

Самоконтроль артериального давления и частоты пульса

Пациенты исходно имели личные автоматические тонометры с манжетой на предплечье для измерения АД по осциллометрическому принципу. После получения информированного согласия пациентам выдавались дневники для записи домашнего АД с просьбой измерять его и частоту сердечных сокращений между 6 и 9 часами утра в течение одного часа после пробуждения. АД измерялось в положении сидя после пятиминутного отдыха два раза с интервалом в 1–2 минуты до завтрака и приема антигипертензивных препаратов. Результаты пациенты фиксировали в дневнике пациента и приносили заполненный дневник на каждый визит в течение всего периода участия в программе КОНСОНАНС. Первые 2 недели (с первого по второй визит) пациенты измеряли АД каждый день, начиная со второго визита (через 0,5 месяца после начала лечения Консиларом Д24) — не реже трех раз в неделю. Для каждой точки измерения АД определяли среднее значение двух последовательных измерений АД. Критерием эффективности по данным ДМАД согласно рекомендациям [2] считалось достижение среднего АД по данным ДМАД < 135/85 мм рт. ст.

Вариабельность артериального давления

Для долгосрочной оценки результатов лечения рассчитывалась межвизитная вариабельность АД, определяемая как стандартное отклонение (SD) отдельно для систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) [14, 15]. Межвизитную вариабельность для клинического АД рассчитывали для пар последовательных визитов, для домашнего АД — попарно для каждого месяца лечения. На третьем визите (первый месяц лечения) была выделена подгруппа из 291 пациента, достигших целевого уровня клинического и домашнего АД, у которых антигипертензивная терапия не менялась до окончания участия в программе. Это позволило исключить влияние коррекции медикаментозной антигипертензивной терапии на межвизитную вариабельность АД. В этой подгруппе была рассчитана вариабельность АД с неизменной терапией.

Оценка качества жизни

Для оценки качества жизни пациенты самостоятельно оценивали свое самочувствие по ВАШ EuroQol. По шкале EuroQol наихудшее состояние здоровья оценивалось в 1 балл, наилучшее — в 100 баллов [16]. Оценка проводилась пациентами самостоятельно без участия врача и других лиц.

Статистический анализ

Популяция для анализа включала пациентов, которые завершили исследование в соответствии с протоколом, совершили все визиты и выполнили ДМАД с ведением дневников самоконтроля АД. Статистический анализ был проведен с использованием программы Statistica 10. Для количественных показателей выполнена оценка их соответствия нормальному закону распределения Шапиро–Уилка. Количественные переменные представлены как среднее значение и стандартное отклонение, их изменение было оценено с использованием парного t-критерия Стьюдента. Сравнение качественных признаков проводилось с использованием критерия

χ^2 МакНемара с поправкой Йетса. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты

Эффективность лечения фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида по клиническому артериальному давлению

У всех пациентов зарегистрировано значительное снижение АД через 2 недели лечения (–21,2 ± 10,2 мм рт. ст.; $p < 0,0001$ / –10,1 ± 6,8 мм рт. ст.; $p < 0,0001$) по сравнению с исходным уровнем. Аналогичное значительное снижение АД было зафиксировано через 6 месяцев лечения (–31,3 ± 10,0 мм рт. ст.; $p < 0,0001$ / –15,4 ± 7,0 мм рт. ст.; $p < 0,0001$) по сравнению с исходным уровнем. Целевого уровня клинического АД < 140/90 мм рт. ст. через 2 недели лечения достигли 268 (74,9 %) человек, через 1 месяц — 330 (92,2 %), через 3 месяца — 352 (98,3 %), и при завершении программы через 6 месяцев лечения — 356 (99,4 %). Все пациенты ответили на лечение снижением САД на 10 мм рт. ст. и снижением ДАД на 5 мм рт. ст.

Эффективность лечения фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида по данным домашнего мониторирования артериального давления

Динамика домашнего АД по месяцам представлена в таблице. Динамика АД по дням в первые 2 недели лечения представлена на рис. 1, динамика еженедельных показателей представлена на рис. 2.

Целевого уровня домашнего АД < 135/85 мм рт. ст. через 2 недели лечения достиг 271 (75,7 %) пациент, через 3 месяца — 326 (91,1 %) и при завершении программы через 6 месяцев лечения — 342 (95,5 %). Динамика достижения целевого уров-

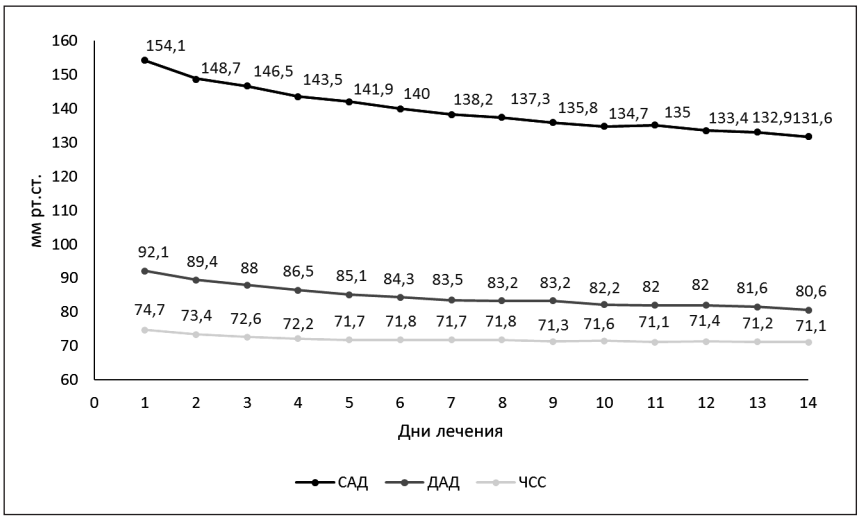
Таблица

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ РАМИПРИЛА/ИНДАПАМИДА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПО ДАННЫМ ДОМАШНЕГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ (n = 358)

Среднее значение АД по результатам ДМАД	САД, мм рт. ст. Mean ± SD	p*	ДАД, мм рт. Mean ± SD	p*	ЧСС, мм рт. Mean ± SD	p*
Первая неделя лечения	144,7 ± 6,5		87,0 ± 6,5		72,6 ± 6,8	
Вторая неделя лечения	134,4 ± 8,7		82,1 ± 6,4		71,4 ± 6,5	
Третья и четвертая недели лечения	130,3 ± 7,1		80,1 ± 5,1		70,9 ± 5,7	
Второй месяц лечения	125,6 ± 7,0		77,4 ± 5,2		70,0 ± 5,3	
Третий месяц лечения	124,3 ± 6,9		76,9 ± 5,2		69,3 ± 5,1	
Четвертый месяц лечения	123,9 ± 6,6		76,4 ± 5,0		69,1 ± 5,3	
Пятый месяц лечения	123,6 ± 6,6		76,4 ± 5,2		68,8 ± 5,1	
Шестой месяц лечения	123,0 ± 6,5		76,2 ± 4,7		68,6 ± 5,0	
Динамика: первая неделя — вторая неделя лечения	–10,3 ± 7,6	< 0,0001	–4,9 ± 5,0	< 0,0001	–1,2 ± 4,2	< 0,0001
Динамика за первый месяц лечения	–14,4 ± 7,6	< 0,0001	–6,9 ± 5,3	< 0,0001	–1,7 ± 4,0	< 0,0001
Динамика за второй месяц лечения	–4,7 ± 5,9	< 0,0001	–2,7 ± 4,2	< 0,0001	–0,9 ± 3,2	0,002
Динамика за третий месяц лечения	–1,3 ± 3,8	0,001	–0,5 ± 3,2	нз	–0,7 ± 2,8	0,01
Динамика за четвертый месяц лечения	–0,4 ± 3,7	нз	–0,5 ± 3,0	нз	–0,2 ± 2,9	нз
Динамика за пятый месяц лечения	–0,3 ± 2,7	нз	–0,0 ± 2,5	нз	–0,3 ± 2,5	нз
Динамика за шестой месяц лечения	–0,6 ± 2,2	нз	–0,2 ± 2,4	нз	–0,2 ± 2,4	нз
Динамика за первый–третий месяцы лечения	–20,4 ± 9,4	< 0,0001	–10,1 ± 7,4	< 0,0001	–3,3 ± 5,9	< 0,0001
Динамика за третий–шестой месяцы лечения	–1,3 ± 4,0	0,0009	–0,7 ± 3,6	0,004	–0,7 ± 3,4	0,01

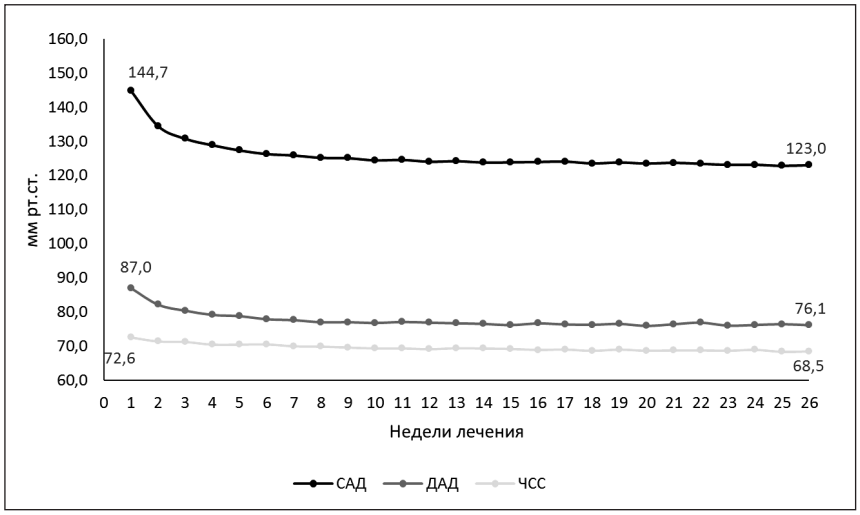
Примечание: АД — артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ДМАД — домашнее мониторирование артериального давления; нз — различия незначимы; САД — систолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; * — парный t-критерий. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Рисунок 1. Артериальное давление и частота сердечных сокращений в первые 2 недели лечения у пациентов с артериальной гипертензией, выполнявших домашнее мониторирование артериального давления (n = 358)



Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рисунок 2. Артериальное давление и частота сердечных сокращений по неделям лечения у пациентов с артериальной гипертензией, выполнявших домашнее мониторирование артериального давления (n = 358)



Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

ня домашнего АД по месяцам лечения представлена на рис. 3.

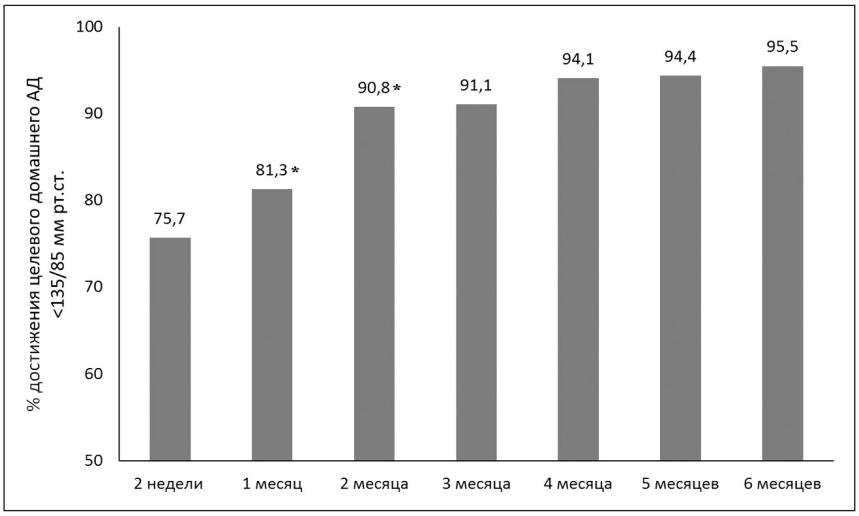
Долгосрочная межвизитная вариабельность артериального давления

Динамика межвизитной вариабельности клинического АД для попарных визитов с неизменной антигипертензивной терапией представлена на рис. 4. Динамика вариабельности домашнего АД попарно для каждого месяца лечения представлена на рис. 5. Межвизитная вариабельность с первого по шестой месяц лечения на фоне неизменной антигипертензивной терапии составила для клинического АД 4,1 ± 2,3 / 2,5 ± 1,1 мм рт. ст. и для домашнего АД — 4,5 ± 3,5 / 2,8 ± 1,9 мм рт. ст. Средний уровень клинического АД у этих пациентов составил 123,4 ± 5,5 / 77,0 ± 4,3 мм рт. ст., домашнего АД — 122,2 ± 4,9 / 76,2 ± 4,3 мм рт. ст.

Оценка качества жизни пациентов

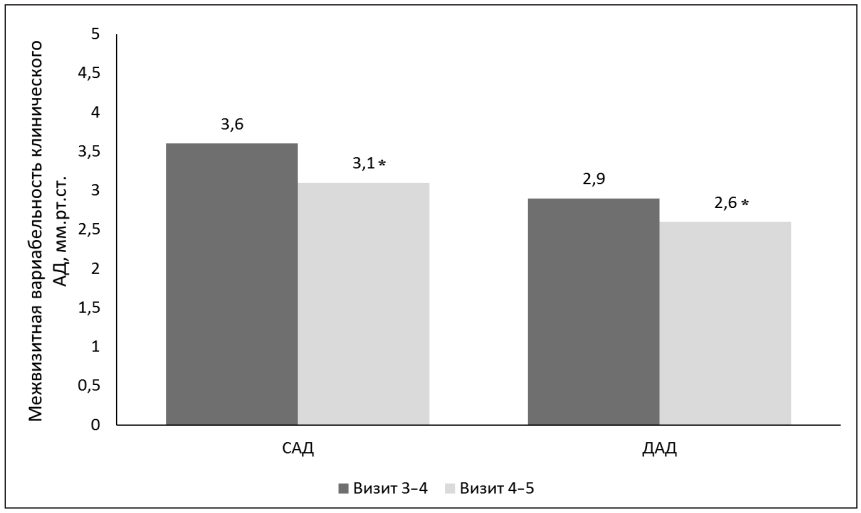
Исходно свое самочувствие участники программы оценили как «среднее», в 54,7 ± 19,1 балла. За 6 месяцев лечения Консиларом Д24 пациенты отметили значимое улучшение, что привело к уве-

Рисунок 3. Достижение целевого уровня домашнего артериального давления < 135/85 мм рт. ст. (n = 358)



Примечание: АД — артериальное давление; * — p = 0,001 по критерию МакНемара с поправкой Йетса.

Рисунок 4. Изменение вариабельности клинического артериального давления на фоне лечения Консиларом Д24 у пациентов с достигнутым целевым артериальным давлением на неизменной антигипертензивной терапии (n = 291)



Примечание: АД — артериальное давление; * — парный t-критерий p = 0,001, достоверность изменений по сравнению с вариабельностью между третьим и четвертым визитами.

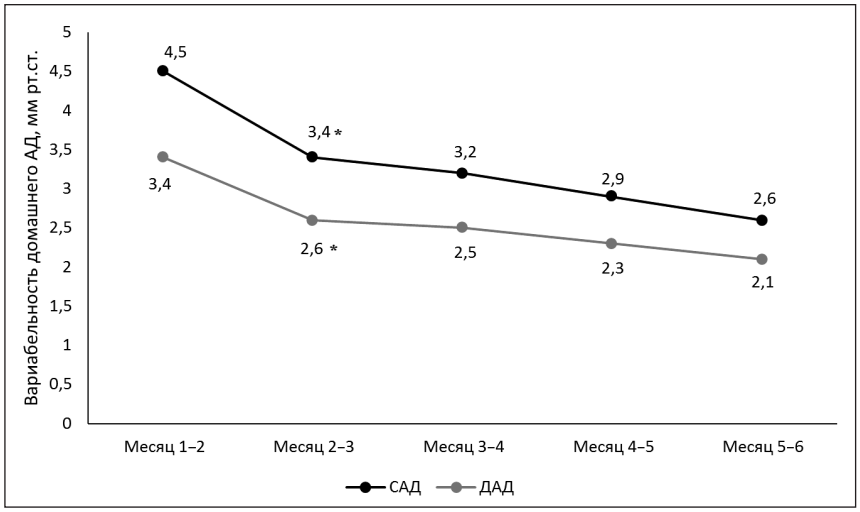
личению среднего балла до 86,6 ± 6,1 (31,9 ± 18,5; p < 0,0001). Изменение качества жизни по визитам на фоне лечения Консиларом Д24 представлено на рис. 6. Пациенты отмечали улучшение качества жизни на каждом посещении, включая визит через 3 месяца лечения (p < 0,001). С третьего по шестой месяц их качество жизни не изменилось.

Обсуждение

Программа КОНСОНАНС была организована для оценки антигипертензивной эффективности и безопасности фиксированной комбинации рамиприл/индапамид у больных АГ 1–2 степени, не достигших контроля АД на предшествующей терапии или не принимавших антигипертензивную терапию, в реальной клинической практике, и ставила задачи оценить долгосрочный контроль как клинического, так и домашнего АД и влияние терапии Консиларом Д24 на самочувствие пациентов по данным ВАШ. Особой задачей была оценка межвизитной вариабельности клинического и домашнего АД.

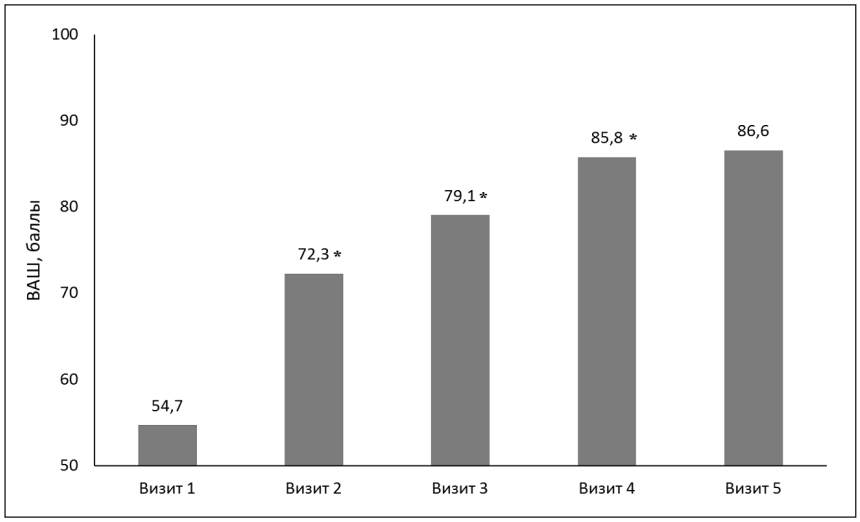
ДМАД и суточное мониторирование АД позволяют получить множественные измерения АД в обычной жизни пациента, обеспечивая более точную и репрезентативную оценку, чем клиническое АД. Результаты ДМАД более тесно связаны с риском развития инсульта, терминальной почечной недостаточности и поражения органов-мишеней, чем

Рисунок 5. Изменение вариабельности домашнего артериального давления на фоне лечения Консиларом Д24 у пациентов с достигнутым целевым артериальным давлением на неизменной антигипертензивной терапии (n = 291)



Примечание: АД — артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; * — парный t-критерий, p = 0,001, значимость изменений по сравнению с вариабельностью между первым и вторым месяцами лечения.

Рисунок 6. Изменение качества жизни на фоне лечения Консиларом Д24 (n = 326)



Примечание: ВАШ — визуально-аналоговая шкала; * — парный t-критерий, p = 0,001, значимость изменений по сравнению с предыдущим визитом.

показатели офисного АД [3]. Исследование Ohasama продемонстрировало, что ДМАД превосходит клиническое АД в прогнозировании риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [17]. Впоследствии метаанализ нескольких исследований показал, что ДМАД остается значимым предиктором сердечно-сосудистой смертности и сердечно-сосудистых событий после поправки на клиническое АД, а также позволяет более точно стратифицировать риск сердечно-сосудистых событий, чем клиническое АД, особенно у пациентов с маскированной гипертензией [18, 19]. Из-за своей диагностической точности и прогностической ценности ДМАД должно играть решающую роль в долгосрочном лечении пациентов с АГ. Широкое применение ДМАД также можно обосновать тем, что у леченых пациентов феномены «эффекта белого халата» и маскированной неконтролируемой гипертензии столь же распространены, как и у пациентов, не получающих антигипертензивную терапию, и могут быть легко идентифицированы с помощью ДМАД; оно широкодоступно и не требует финансовых затрат; большинство пациентов предпочитают ДМАД для внеофисной оценки АД как метод, не ограничивающий повседневную деятельность и сон; способствует повышению приверженности лечению.

В программе КОНСОНАНС оценка контроля домашнего АД и достижения его целевого уровня

в рамках исследования в реальной клинической практике в России выполнена впервые. Выбор утреннего АД для самоконтроля был обусловлен тем, что оно является наиболее сильным предиктором сердечно-сосудистых событий [20]. Значимое снижение домашнего АД регистрировалось с первой недели лечения. Снижение САД было значимым на протяжении первых трех месяцев лечения, ДАД — на протяжении первых двух месяцев лечения Консиларом Д24. В дальнейшем средние значения АД, регистрируемые пациентами, существенно не изменялись, что свидетельствует о длительном стабильном контроле АД на фоне лечения фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида и при отсутствии ускользания антигипертензивного эффекта. Значимое снижение АД привело к высокой частоте достижения целевого уровня домашнего АД < 135/85 мм рт. ст. уже через 2 недели (75,7 %), а дальнейшее нарастание антигипертензивного эффекта позволило достичь целевого уровня АД у 95,5 % пациентов.

Антигипертензивная терапия у пациентов с АГ, несомненно, способствует снижению сердечно-сосудистого риска и улучшению прогноза [2]. В 2010-х годах была опубликована серия крупных работ по межвизитной вариабельности АД как фактора, обладающего высокой прогностической значимостью в отношении риска развития сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смерти [8–12]. Поэтому «идеальный» антигипертензивный препарат должен обеспечивать не только быстрое достижение и хорошее удержание целевого уровня АД, но и снижать его межвизитную вариабельность. Единые нормы для межвизитной вариабельности АД не установлены. По данным исследования NHANES III, безопасным является значение SD САД менее 4,8 мм рт. ст. [9]. В последующем на основании исследования с участием 25 814 пациентов были предложены ориентировочные нормальные значения межвизитной вариабельности SD < 6,5 мм рт. ст. для САД и SD < 4,2 мм рт. ст. для ДАД [15]. Межвизитная вариабельность АД в программе КОНСОНАНС на фоне неизменной антигипертензивной терапии составила для клинического АД 4,1 ± 2,3 / 2,5 ± 1,1 мм рт. ст. и для домашнего АД — 4,5 ± 3,5 / 2,8 ± 1,9 мм рт. ст., что ниже рекомендуемого безопасного для пациента уровня. Межвизитная вариабельность АД в реальной клинической практике впервые была оценена в программе КОНСТАНТА на фоне лечения фиксированной комбинацией периндоприла А/амлодипина и составила 4,2 ± 2,1 / 2,6 ± 1,4 мм рт. ст. [21]. Таким образом, фиксированные комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента с индапамидом или амлодипином демонстрируют сходную эффективность в снижении межвизитной вариабельности АД. Ежемесячная вариабельность домашнего АД в программе КОНСОНАНС была оценена в реальной клинической практике впервые.

Важным аспектом оценки эффективности антигипертензивной терапии стало достоверное улучшение качества жизни по данным ВАШ EuroQol (31,9 ± 18,5; p < 0,0001).

Заключение

Оптимизация антигипертензивной терапии с использованием фиксированной комбинации рамиприла/индапамида — Консилар Д24 — эффективно снижает клиническое и домашнее АД с первой недели лечения, позволяя быстро достигать целевого уровня АД у большинства пациентов с ранее не контролируемой АГ. Лечение фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида сопровождается уменьшением межвизитной вариабельности АД и улучшает качество жизни в реальной клинической практике.

Ограничения исследования

Результаты исследования ограничены дизайном, призванным отразить реальную клиническую практику в открытой наблюдательной неконтролируемой проспективной программе.

Финансирование / Funding

Программа выполнена при поддержке компании «Вертекс» (Россия). / The work was carried out with the support of the Werteks company (Russia).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья подготовлена при информационной поддержке компании «Вертекс» (Россия), что никоим образом не повлияло на мнение авторов и материал статьи. / The article was prepared with the informational support of the Werteks company (Russia), which in no way affected the opinion of the authors and the presented data.

Участники программы КОНСОНАНС, соавторы статьи:

Волгоград: Атаманчук Н. М., Воробьева С. Г., Гаврилова В. Г., Кочкина Т. Г., Мельникова Е. А., Скрипко И. Ю., Спицина Т. Ю., Чикун Л. Ю.;
Казань: Балеева Л. В., Галеева З. М., Гришова Ю. Н., Иванова А. П., Идиятуллина В. Р., Клементьева А. Г., Хамедова М. Ш.;

Кемерово: Беккер Ю.О., Дербенева О.В., Корнилова Н.В., Лисина С.В., Лунегов Д.Г., Овсянникова Н.С.; Омск: Адамова Н.А., Братишко И.А., Булахова Е.Ю., Приходько Е.П., Таньшина Т.Н., Федорова Е.М.; Санкт-Петербург: Ионов М.В., Авдонина Н.Г., Лебедева В.К., Медведева Е.А.; Саратов: Дмитриева Т.С., Каламина Е.Ф., Михайлова Е.А., Рязанова Е.В., Тяпкина А.Е., Ястребова М.Б.; Уфа: Гиляева Э.Ф., Бояринова Н.В., Губаева И.Р., Кашапова Р.Ф., Мухамедьянова А.Р., Насыров К.Р., Смильгина О.Ю., Юнусова А.М., Юсупова Р.В., Янбекова С.И.; Челябинск: Ананьева А.А., Голышева И.В., Евдокимова С.Р., Лукина Ю.Е., Молодцева Е.Ю., Пашинина А.В., Пустовалова И.А., Редькина М.В., Суровцева И.В., Фанина Э.Р.

Participants of the CONSONANCE program, co-authors of the article:
Volgograd: Atamanchuk NM, Vorobyeva SG, Gavrilova VG, Kochkina TG, Melnikova EA, Skripko IYu, Spitsina TYu, Chikun LYu; Kazan: Baleeva LV, Galeeva ZM, Grishova YuN, Ivanova AP, Idiyatullina VR, Klementyeva AG, Khamedova MSh; Kemerovo: Becker YuO, Derbeneva OV, Kornilova NV, Lisina SV, Lunegov DG, Ovsyannikova NS; Omsk: Adamova NA, Bratishko IA, Bulakhova EYu, Prikhodko EP, Tanshina TN, Fedorova EM; St. Petersburg: Ionov MV, Avdonina NG, Lebedeva VK, Medvedeva EA; Saratov: Dmitrieva TS, Kalamina EF, Mikhailova EA, Ryazanova EV, Tyapkina AE, Yastrebova MB; Ufa: Gilyaeva EF, Boyarinova NV, Gubaeva IR, Kashapova RF, Mukhamedyanova AR, Nasyrov KR, Smilgina OYu, Yunusova AM, Yusupova RV, Yanbekova SI; Chelyabinsk: Ananyeva AA, Golysheva IV, Evdokimova SR, Lukina YuE, Molodtseva EYu, Pashinina AV, Pustovalova IA, Redkina MV, Surovtseva IV, Fanina ER.

Список литературы / References

1. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е. и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(4):450–466. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466 [Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, Kapustina AV, Muromtseva GA, Evstifeeva SV et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Russian Federation (data of observational ESSERF-2 study). Rat Pharmacother Cardiol. 2019;15(4):450–466. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466. In Russian].

2. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russ J Cardiol. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].

3. Parati G, Stergiou GS, Bilo G, Kollias A, Pengo M, Ochoa JE et al.; Working group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability of the European Society of Hypertension. Home blood pressure monitoring: methodology, clinical relevance and practical application: a 2021 position paper by the Working group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability of the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2021;39(9):1742–1767. doi:10.1097/HJH.0000000000002922

4. Duan Y, Xie Z, Dong F, Wu Z, Lin Z, Sun N et al. Effectiveness of home blood pressure telemonitoring: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled studies. J Hum Hypertens. 2017;31(7):427–437. doi:10.1038/jhh.2016.99

5. Bray EP, Holder R, Mant J, McManus RJ. Does self-monitoring reduce blood pressure? Meta-analysis with meta-regression of randomized controlled trials. Ann Med. 2010;42(5):371–386. doi:10.3109/07853890.2010.489567

6. Niiranen TJ, Hänninen MR, Johansson J, Reunanen A, Jula AM. Home-measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn-Home Study. Hypertension. 2010;55(6):1346–1351. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.149336

7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.03.2022 № 168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» (зарегистрирован 21.04.2022 № 68288) [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 168n dated 03.15.2022 "On approval of the procedure for conducting dispensary supervision of adults" (registered 04/21/2022 No. 68288). In Russian].

8. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. Lancet. 2010;375(9718):895–905. doi:10.1016/S0140-6736(10)60308-X

9. Muntner P, Shimbo D, Tonelli M, Reynolds K, Arnett DK, Oparil S. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. Hypertension. 2011;57(2):160–166. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.162255

10. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2010;375(9718):906–915. doi:10.1016/S0140-6736(10)60235-8

11. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. Lancet. 2010;375(9718):938–948. doi:10.1016/S0140-6736(10)60309-1

12. Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Visit-to-visit blood pressure variability in the European Lacidipine

Study on Atherosclerosis: methodological aspects and effects of antihypertensive treatment. J Hypertens. 2012;30(6):1241–1251. doi:10.1097/HJH.0b013e32835339ac

13. Конради А. О., Галявич А. С., Кашталап В. В., Лопатин Ю. М., Лямина Н. П., Недогода С. В. и др. Реальная эффективность и безопасность препарата Консилар Д24 у пациентов с артериальной гипертензией по данным программы КОНСОНАНС. Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):4651. doi:10.15829/1560-4071-2021-4651 [Konradi AO, Galyavich AS, Kashtalap VV, Lopatin YuM, Lyamina NP, Nedogoda SV et al. Practical efficacy and safety of Konsilar D24 in patients with hypertension: data from the KONSONANS program. Russ J Cardiol. 2021;26(9):4651. doi:10.15829/1560-4071-2021-4651. In Russian].

14. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, Law K, Glasziou P, Stevens RJ et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016;354;354: i4098. doi:10.1136/bmj.i4098

15. Muntner P, Whittle J, Lynch AI, Colantonio LD, Simpson LM, Einhorn PT et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and coronary heart disease, stroke, heart failure, and mortality: a Cohort Study. Ann Intern Med. 2015;163(5):329–338. doi:10.7326/M14-2803

16. EuroQol Group. EuroQol: a new facility for the measurement of health related quality of life. Health Policy. 1990;16(3): 199–208. doi:10.1016/0168-8510(90)90421-9

17. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. J Hypertens. 1998;16(7):971–975. doi:10.1097/00004872-199816070-00010

18. Stergiou GS, Siontis KC, Ioannidis JP. Home blood pressure as a cardiovascular outcome predictor: it's time to take this method seriously. Hypertension. 2010;55(6):1301–1303. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150771

19. Stergiou GS, Asayama K, Thijs L, Kollias A, Niiranen TJ, Hozawa A et al; International Database on HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO) Investigators. Prognosis of white-coat and masked hypertension: International Database of HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. Hypertension. 2014;63(4):675–682. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02741

20. Stergiou GS, Nasothimiou EG, Kalogeropoulos PG, Pantazis N, Baibas NM. The optimal home blood pressure monitoring schedule based on the Didima outcome study. J Hum Hypertens. 2010;24(3):158–164. doi:10.1038/jhh.2009.54

21. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Лукьянова Е. А. От имени врачей-участников программы КОНСТАНТА. Комбинированная терапия артериальной гипертонии фиксированной комбинацией периндоприла аргинина/амлодипина в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. Кардиология. 2013;53(6):25–34 [Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Luk'ianova EA on behalf of physicians participating in the CONSTANTA program. Combined therapy of arterial hypertension with a fixed combination of perindopril arginin/amlodipine in real clinical practice: organization and main results of the CONSTANTA program. Kardiologija. 2013;53(6):25–34. In Russian].

Информация об авторах

Лопатин Юрий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0001–8744–7144, e-mail: prof_lopatin@mail.ru;

Недогода Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0001–5981–1754, e-mail: nedogodasv@mail.ru;

Галявич Альберт Сарварович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–4510–6197, e-mail: galyavich@inbox.ru;

Кашталап Василий Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом клинической кардиологии ФГБНУ НИИ КПССЗ Министерства науки и высшего образования России, ORCID: 0000–0003–3729–616X, e-mail: v_kash@mail.ru;

Нечаева Галина Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0002–2255–128X, e-mail: profnechaeva@yandex.ru;

Лямина Надежда Павловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом медицинской реабилитации ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ, ORCID: 0000–0001–6939–3234, e-mail: lyana_n@mail.ru;

Недошивин Александр Олегович — доктор медицинских наук, профессор, ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–8892–6411, e-mail: nedoshivin_ao@almazovcentre.ru;

Ратова Людмила Геннадьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры организации, управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–3109–034X, e-mail: ratova_lg@almazovcentre.ru;

Шапошник Игорь Иосифович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0002–7731–7730, e-mail: shaposhnik@yandex.ru;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующая кафедрой организации, управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–8169–7812, e-mail: konradi@almazovcentre.ru.

Author information

Yuri M. Lopatin, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Cardiology, Cardiovascular and Thoracic Surgery INMFO, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000–0001–8744–7144, e-mail: prof_lopatin@mail.ru;

Sergey V. Nedogoda, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases INMFO, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000–0001–5981–1754, e-mail: nedogodasv@mail.ru;

Albert S. Galyavich, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Cardiology, FPC and Teaching Staff, Kazan State Medical University, ORCID: 0000–0002–4510–6197, e-mail: galyavich@inbox.ru;

Vasily V. Kashtalap, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Clinical Cardiology Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, ORCID: 0000–0003–3729–616X, e-mail: v_kash@mail.ru;

Galina I. Nechaeva, MD, PhD, DSc, Professor, Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Family

Medicine of Additional Professional Education, Omsk State Medical University, ORCID: 0000–0002–2255–128X, e-mail: profnechaeva@yandex.ru;

Nadezhda P. Lyamina, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Medical Rehabilitation Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, ORCID: 0000–0001–6939–3234, e-mail: lyana_n@mail.ru;

Aleksandr O. Nedoshivin, MD, PhD, DSc, Professor, Scientific Secretary, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0001–8892–6411, e-mail: nedoshivin_ao@almazovcentre.ru;

Lyudmila G. Ratova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Organization, Management and Economics of Healthcare Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–3109–034X, e-mail: ratova_lg@almazovcentre.ru;

Igor I. Shaposhnik, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Propedeutics of Internal Diseases, South Ural State Medical University, ORCID: 0000–0002–7731–7730, e-mail: shaposhnik@yandex.ru;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Organization, Management and Economics of Healthcare, Institute of Medical Education, Deputy Director General for Scientific Work, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0001–8169–7812, e-mail: konradi@almazovcentre.ru.