

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:616.127

Вариабельность артериального давления при артериальной гипертензии в сочетании с ишемической болезнью сердца: прогностическая значимость и возможности коррекции в реальной клинической практике

О. Д. Остроумова^{1,2}, А. И. Кочетков¹, Т. Ф. Гусева¹

¹ ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

Контактная информация:

Остроумова Ольга Дмитриевна,
ФГБОУ ВО МГМСУ
им. А. И. Евдокимова
Минздрава России,
Делегатская ул., д. 20/1,
Москва, Россия, 127473.
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Статья поступила в редакцию
16.04.18 и принята к печати 26.04.18.

Резюме

В обзоре представлены данные о роли вариабельности артериального давления как нового фактора риска и ее прогностической значимости у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца. Рассмотрены современные принципы расчета вариабельности артериального давления, ее классификация. Обсуждаются подходы к дифференцированному выбору антигипертензивных препаратов у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Приоритетное внимание уделено возможности применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов кальция у данной категории пациентов, а также их комбинаций. Приведена доказательная база положительного влияния периндоприла и амлодипина, а также их фиксированной комбинации на вариабельность артериального давления и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений при артериальной гипертензии в сочетании с ишемической болезнью сердца, в том числе в реальной клинической практике.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, вариабельность артериального давления, сердечно-сосудистый риск, антигипертензивные препараты, периндоприл, амлодипин, фиксированные комбинации

Для цитирования: Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Гусева Т. Ф. Вариабельность артериального давления при артериальной гипертензии в сочетании с ишемической болезнью сердца: прогностическая значимость и возможности коррекции в реальной клинической практике. Артериальная гипертензия. 2018;24(2):246–256. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-246-256

Blood pressure variability in hypertension associated with coronary heart disease: prognostic value and management approaches

O. D. Ostroumova^{1,2}, A. I. Kochetkov¹, T. F. Guseva¹

¹ A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

² Sechenov University, Moscow, Russia

Contact information:

Olga D. Ostroumova, A. I. Yevdokimov
Moscow State University
of Medicine and Dentistry,
20/1 Delegatskaya str.,
Moscow, Russia, 127473.
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Received 16 April 2018;
accepted 26 April 2018.

Abstract

The review discusses the role of blood pressure variability as a novel risk factor and its prognostic value in hypertension associated with the coronary artery disease. We discuss the modern approaches to calculation of blood pressure variability, its classification. The choice of antihypertensive drugs based on the blood pressure variability is discussed considering hypertension associated with coronary artery disease. We pay special attention to angiotensin enzyme converting inhibitors and calcium channel blockers, as well as their combinations. We present the evidence of the effects of perindopril and amlodipine and their fixed combination on the blood pressure variability and the decrease in cardiovascular risk in hypertension associated with coronary artery disease.

Key words: hypertension, coronary artery disease, blood pressure variability, cardiovascular risk, antihypertensive drugs, perindopril, amlodipine, fixed combinations

For citation: Ostroumova OD, Kochetkov AI, Guseva TF. Blood pressure variability in hypertension associated with coronary heart disease: prognostic value and management approaches. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(2):246–256. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-246-256

Артериальная гипертензия (АГ) как фактор риска развития серьезных осложнений и ее влияние на поражение органов-мишеней достаточно широко изучены в клинической практике. Известно, что повышение систолического артериального давления (САД) на 20 мм рт. ст. или диастолического артериального давления (ДАД) на 10 мм рт. ст. удваивает риск внезапной сердечной смерти, инфаркта миокарда и инсульта [1].

Помимо абсолютных значений артериального давления (АД) в клинической практике большое значение имеют его отклонения от среднего уровня за определенный промежуток времени, или вариабельность АД (ВАД) [2]. На сегодняшний день повышенная ВАД признана новым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [3–16]. Такая изменчивость АД представляет собой

динамический феномен, обусловленный взаимодействием множества факторов — поведенческих, гуморальных, нейрорефлекторных. Величина колебаний АД зависит от разных параметров, в том числе от наличия АГ, объема циркулирующей крови, изменений в пред- и постнагрузке на сердце, дыхательного цикла, применяемых антигипертензивных препаратов (АГП), а также от особенностей индивидуального ответа организма на триггеры повседневной жизни, такие, как физическая активность, психологический стресс, длительность и качество сна, курение, употребление алкоголя, сезонные изменения температуры окружающей среды и ряд прочих физиологических и патологических факторов [17].

Один из важных вопросов — это классификация ВАД. Следует отметить, что в настоящее время,

так же как и раньше, общепризнанная классификация ВАД отсутствует. Мы предложили следующую классификацию ВАД [18]:

I. Ритмические колебания АД (beat-to-beat variability).

II. Краткосрочная вариабельность АД (short-term blood pressure variability):

1. Вариабельность АД в рамках одного визита к врачу (within-visit variability);
2. Суточная ВАД — вариабельность АД в течение суток, определяемая методом суточного мониторирования АД (СМАД), включая вариабельность АД отдельно в периоды бодрствования и сна.

III. Среднесрочная вариабельность АД (mid-term blood pressure variability) или вариабельность АД в разные дни (day-to-day blood pressure variability);

IV. Долгосрочная вариабельность АД (long term blood pressure variability):

1. Вариабельность АД «от визита к визиту» (visit-to-visit blood pressure variability) или межвизитная вариабельность АД;

2. Сезонная вариабельность АД. Известно, что наименьшие значения АД определяются в летнее время, наибольшие — в зимнее [2, 19].

Для оценки ВАД используются разные показатели, но наиболее часто стандартное отклонение (standard deviation, SD) или коэффициент вариаций (coefficient of variations, CV), равный SD/M , где M — среднее значение АД [2, 19]. Недостатком общепринятого показателя SD является его зависимость от среднего уровня АД. Для определения суточной ВАД существует более актуальный параметр [2] — SD, рассчитанный с поправкой на фактическую продолжительность дневного и ночного периодов (SDdn). SDdn рассчитывают по формуле: $(SD_{\text{день}} \times \text{продолжительность дня} + SD_{\text{ночь}} \times \text{продолжительность ночи}) / \text{суммарная продолжительность дня и ночи}$ [20]. Этот метод устраняет влияние перепада день–ночь на ВАД [2]. Также используют такие показатели, как средняя реальная вариабельность (average real variability, ARV), «вариабельность, не зависящая от среднего» (variability independent of mean, VIM), разница между максимальным и минимальным значением уровня АД (maximum minus minimum difference, MMD) и даже максимальный уровень АД (обычно систолического) за анализируемый период при самоконтроле АД [21, 22]. ARV усредняет абсолютную разность уровней АД между последовательными измерениями и, таким образом, в отличие от SD и SDdn, учитывает последовательность, в которой выполнялись измерения [2, 23]. Также показатель ARV как нельзя лучше подходит для анализа данных самоконтроля АД при опреде-

лении междневной ВАД в связи с весьма сопоставимыми по уровню усредненными величинами утреннего и вечернего АД [22]. Коэффициент VIM не зависит от уровня АД, имеет очень сложную методику расчета [2]. В случае вариабельности АД в разные дни результаты VIM сложно интерпретировать [22].

Интересно отметить, что исторически первое исследование [17] клинической значимости ВАД у пациентов с АГ датируется далеким 1993 годом. Данная оригинальная работа была проведена G. Mancía с соавторами [15]. В ней мониторинг АД производился у 73 больных АГ интраартериально по Оксфордской методике исходно и через 7,4 года периода наблюдения. Была выявлена взаимосвязь ($r = 0,51$; $p < 0,05$) между поражением органов-мишеней (ПОМ) и среднесуточной ВАД (использовался составной индекс, основанный на выраженности электрокардиографических и/или эхокардиографических признаков гипертрофии левого желудочка, тяжести ретино- и нефропатии) изначально и по прошествии периода наблюдения, для оценки среднесуточной ВАД рассчитывали показатель SD).

В наши дни интерес к проблеме ВАД резко вырос, начиная с 2010 года, когда появились результаты исследования ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, blood pressure lowering arm), посвященные ВАД [3, 24]. В данной работе у пациентов с АГ было проанализировано влияние на риск инсульта и инфаркта миокарда трех видов ВАД — ВАД в рамках визита, суточная ВАД и ВАД между визитами [3]. Было выявлено, что вариабельность САД между визитами является сильным предиктором развития как инсульта, так и инфаркта миокарда, независимым от изменений уровня САД за все время наблюдения в исследовании ASCOT (около 5 лет), от возраста и пола пациентов. Долгосрочная вариабельность (вариабельность между визитами) ДАД также имела прогностическое значение, хотя и меньшее, чем вариабельность САД. Впервые в исследовании ASCOT было выявлено, что вариабельность САД в рамках визита — значимый предиктор развития инсульта и инфаркта миокарда, хотя значимость ВАД в рамках одного визита и уступала прогностической ценности ВАД между визитами (долгосрочной ВАД) [3]. Роль межвизитной ВАД как предиктора сердечно-сосудистых и церебральных осложнений была проанализирована в метаанализе К. М. Diaz с соавторами (2014) [25]. В данной работе авторы установили, что увеличение межвизитной вариабельности САД на каждые 5 мм рт. ст. влечет за собой повышение риска ишемической болезни сердца (ИБС) на 27 %, инсульта — на 17 %, общей

смертности — на 22 %. Влияние суточной ВАД, как САД, так и ДАД, на риск сердечно-сосудистых событий широко изучалось в 1990–2000-е годы, когда и было выявлено значение повышенной ВАД как в дневное, так и в ночное время в отношении риска развития осложнений АГ [16, 26].

На сегодняшний день известно, что ВАД особенно повышена у отдельных групп населения — у женщин, курильщиков, пациентов с сахарным диабетом, с АГ и при наличии заболеваний почек [27–29].

Согласно эпидемиологическим исследованиям АГ в силу своей высокой распространенности и особенностей патогенеза является главным фактором риска развития ИБС [30, 31]. Сочетание данных заболеваний наблюдается очень часто — у 80,3 % больных ИБС имеется сопутствующая АГ, что даже выше, чем распространенность дислипидемий (77,0 %) у данной категории больных [32]. С другой стороны, ИБС занимает первое место среди причин смерти у пациентов с АГ [31]. С точки зрения клинической значимости, прогноза для пациента и выбора оптимальных схем антигипертензивных препаратов (АГП) для минимизации риска осложнений, актуальным является вопрос изучения роли ВАД у больных с сочетанием АГ и ИБС. Однако несмотря на очевидную практическую востребованность в таких работах, этой проблеме посвящено ограниченное число исследований. В связи с вышеуказанными фактами далее нам хотелось бы привести имеющиеся на сегодняшний день данные, отражающие современные представления о роли повышенной ВАД у лиц с АГ и ИБС.

Результаты проведенных исследований дают основания предполагать, что при сочетании АГ и ИБС происходит повышение ВАД. Так, заслуживает внимания масштабное многоцентровое исследование BP-CARE (Blood Pressure control rate and CArdiovascular Risk profile) [33], проведенное в странах Восточной Европы. В нем приняли участие пациенты с АГ ($n = 6425$, средний возраст $59,2 \pm 11,0$ года), получавшие АГП, оценивались эффективность антигипертензивной терапии, профиль сердечно-сосудистого риска и выраженность ПОМ. В одном из субанализов изучалась клиническая значимость вариабельности (SD и CV) САД в течение визита. Пациенты были разделены на квартили, исходя из значений SD и CV, и для каждого квартиля анализировались взаимосвязи ВАД с сердечно-сосудистым риском. В результате среди прочего было установлено, что у пациентов с наибольшими значениями CV чаще отмечаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в анамнезе, в том числе ИБС (в квартиле 1 — у 57,4 % паци-

ентов имели место ССЗ, в квартиле 4 — у 63,9 %; $p < 0,001$). Сходные закономерности получены для ВАД, выраженной в виде SD.

В другой работе изучалась взаимосвязь суточной вариабельности САД (SD) с синдромом обструктивного апноэ во время сна (СОАС) и распространенностью ССЗ (ИБС) в группе СОАС [34]. В исследование вошли 384 пациента с АГ (средний возраст 50 лет, 64,1 % мужчин, у 42,2 % выявлен СОАС). В ходе регрессионного анализа было выявлено, что с суточной вариабельностью САД ассоциированы распространенность ИБС, СОАС и возраст ($p < 0,05$). При разделении группы пациентов с СОАС на подгруппы с высокой и низкой вариабельностью САД распространенность ИБС была также больше в подгруппе с высокой вариабельностью САД (43,2 против 38,3 %). Логистический регрессионный анализ в модели без поправок показал, что увеличение суточной вариабельности САД на 1 SD приводит к росту встречаемости ИБС в 2 раза, а при внесении поправки на потенциальные ковариаты (в первую очередь, среднесуточное и офисное САД) прирост вариабельности САД на 1 SD ассоциирован с увеличением распространенности ИБС на 21 %.

Следует также привести данные P. Muntner с соавторами (2015), которые провели субанализ исследования ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) с целью изучения взаимосвязи межвизитной вариабельности САД и ДАД (рассчитывался SD) с наличием ССЗ и фатальными исходами [35]. В субанализ были включены данные 25814 пациентов с АГ, период наблюдения составил 28 месяцев, за это время участники совершали 7 контрольных визитов, в ходе которых производилось измерение АД. Конечные точки включали в себя фатальные коронарные события или нефатальные инфаркты миокарда, общую смертность, инсульт и сердечную недостаточность. На основании SD САД все участники были разделены на квартили. Важно отметить, что при сравнении квартиля 1 и квартиля 4 отмечены различия в частоте значимых эпизодов депрессии сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) — 9,1 и 11,1 % ($p < 0,001$), которые указывают на большую распространенность ишемии миокарда у больных с более высокой ВАД. Кроме того, как установлено в ходе мультивариантного анализа с поправкой в том числе на САД, у пациентов из наивысшего квартиля по сравнению с больными из квартиля 1 на 30 % возрастает относительный риск фатальных коронарных событий или нефатального инфаркта миокарда, на 58 % — риск общей смертности, на 46 и 25 % — риск развития мозгового инсульта и хронической сердечной недостаточности.

Принимая во внимание тот факт, что ИБС представляет собой клиническое проявление атеросклеротического поражения коронарных артерий, следует привести данные о взаимосвязи ВАД с маркерами атеросклероза. Так, взаимосвязь суточной ВАД с атеросклеротическим процессом в сонных артериях изучалась в European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) [6], в котором принимали участие 1663 больных АГ (средний возраст $56,2 \pm 7,7$ года). Было установлено, что среднесуточная вариабельность САД и пульсового АД (SD) за 24 ч коррелирует с количеством атеросклеротических бляшек в сонных артериях и с толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий ($p < 0,001$).

Необходимо отметить, что повышенная ВАД у пациентов с сочетанием АГ и ИБС имеет клиническое значение: в исследованиях установлены высокая предиктивная ценность ВАД и ее влияние на прогноз. Так, E. Vidal-Petiot с соавторами (2017) на контингенте пациентов из исследования STABILITY (изучение эффективности дараприда в сравнении с плацебо у больных с диагностированной ранее ИБС, $n=15828$) анализировал риск, ассоциированный с ВАД [36]. В данной работе определялась межвизитная ВАД в виде стандартного отклонения в ходе 5 измерений (исходно и в 1-й, 3-й, 6-й и 12-й месяцы) в течение первого года после рандомизации. Использовалась составная первичная конечная точка, представляющая собой время до развития внезапной сердечной смерти, инфаркта миокарда или инсульта, которые возникли по прошествии 12 месяцев после начала исследования. Больные, у которых вышеуказанные ССО возникали в первый год после рандомизации, из анализа исключались. В итоге после первого года от старта работы свое участие в ней продолжили 13794 пациента, медиана периода наблюдения была равна 2,6 года. Среднее офисное САД/ДАД на первом году исследования составило $131,7 \pm 13,7 / 78,3 \pm 8,3$ мм рт. ст. По данным регрессионной модели Кокса с поправками на среднее АД, применяемое лечение, исходное наличие сосудистых заболеваний, функциональное состояние почек и сопутствующие факторы риска, наступление первичной конечной точки было ассоциировано с вариабельностью как САД (отношение рисков (ОР) на каждые 5 мм рт. ст. прироста вариабельности САД = 1,13; 95-процентный доверительный интервал (95 % ДИ) = 1,06–1,21; $p < 0,001$), так и ДАД (ОР 1,28; 95 % ДИ 1,15–1,41; $p < 0,001$).

В другой работе S. Cao с соавторами (2011) изучали влияние ВАД на формирование рестеноза стентированного участка коронарной артерии после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ)

[37]. В данное многоцентровое исследование вошло 100 пациентов со стабильной ИБС и нормальным АД. Перед процедурой ЧКВ всем больным проводилось офисное измерение АД и СМАД. В качестве показателей ВАД рассчитывались среднесуточные, среднедневные и средненочные SD и CV. Все пациенты прошли повторную коронароангиографию через 6 месяцев после исходного вмешательства. В соответствии с полученными данными было сформировано две группы пациентов: с бинарным рестенозом стента ($n = 30$) и контрольная со стенозом стентированного участка коронарной артерии менее 50 % ($n = 70$). В группе рестеноза, по сравнению с контрольной, были значимо выше SD и CV для САД в течение суток, дня ($p < 0,001$ для всех показателей) и в ночное время ($p < 0,001$ и $p = 0,004$ соответственно). Сходные закономерности получены и для параметров вариабельности ДАД, за исключением CV для ДАД в ночное время — последний показатель между группами не различался. В ходе проведения мультивариантного анализа все индексы ВАД за исключением CV ДАД в ночное время являлись независимыми факторами риска рестеноза стента. Также были установлены пороговые значения среднесуточного SD и CV для САД (11,4 мм рт. ст. и 13 % соответственно), которые с высокой чувствительностью (93 % в обоих случаях) и специфичностью (94 % и 91 %, соответственно) определяют риск рестеноза через 6 месяцев после ЧКВ.

Заслуживает также внимания исследование K. Gondo с соавторами (2015), в котором изучалась взаимосвязь межвизитной ВАД (рассчитывалось SD, а также минимальные и максимальные значения АД) и среднего уровня офисного АД с возникновением ССО (инфаркт миокарда, необходимость в повторной реваскуляризации пораженной области коронарной артерии и летальные исходы от любых причин) у пациентов с АГ и ИБС после успешно проведенного ЧКВ [38]. В работу было включено 176 больных, период наблюдения составил 6–9 месяцев, в течение него участники совершали 4 контрольных визита для измерения офисного АД, после чего повторялась коронароангиография. Все пациенты также разделялись на две группы с наличием исходно острого коронарного синдрома (ОКС, $n = 50$) и стабильной стенокардии ($n = 126$). В результате исследования было обнаружено, что в группе больных ОКС межвизитная вариабельность САД и максимальные показатели САД были выше у тех пациентов, у кого впоследствии развился инфаркт миокарда. Пороговые значения вариабельности САД и максимальные значения САД, которые с высокой чувствительностью и специфичностью служили предикторами возникновения инфаркта

миокарда в группе ОКС составили, соответственно, 15,1 и 138 мм рт. ст.

В дополнение к вышеизложенным данным, ВАД может являться важным фактором риска развития ССО у пациентов с ОКС в период нахождения их в стационаре. А. К. М. Hassan с соавторами (2017) изучал влияние суточной ВАД (среднесуточное SD и SDdn) на сердечно-сосудистые исходы у больных ОКС [1]. В качестве конечной точки рассматривались ССО, возникавшие во время госпитализации. В исследование были включены 200 пациентов с ОКС (средний возраст 58,6 года, 27,5 % женщин, 47 % курильщики и у 38 % диагностирован сахарный диабет). Всем участникам работы проводилось СМАД при поступлении в стационар. На основании медианного ВАД пациенты были разделены на 2 группы — с высокой и низкой ВАД. У больных в группе с высокой ВАД чаще развивались внутригоспитальные ССО по сравнению с группой с низкой ВАД (47 % и 27 % соответственно, $p = 0,003$). При многофакторном логистическом регрессионном анализе было установлено, что ВАД (отношение шансов [ОШ] 2,4; 95 % ДИ 1,2–4,5; $p = 0,008$) и наличие сахарного диабета 2-го (ОШ 2,6; 95 % ДИ 1,2–5,3; $p = 0,008$) служили единственными независимыми предикторами ССО.

Предиктивная роль суточной ВАД в развитии ИБС у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с нефропатией ($n = 36$) также изучалась К. Tamura с соавторами (2007) [39]. Всем участникам исследования выполнялось СМАД. Было установлено, что частота возникновения ИБС выше у лиц с повышенной среднесуточной вариабельностью САД по сравнению с пациентами, имеющими нормальные ее значения (67 против 11 %). При этом статистически значимых различий в распространенности цереброваскулярной болезни между указанными группами обнаружено не было. Логистический регрессионный анализ показал, что вариабельность САД в ночное время служит независимым фактором риска развития ИБС (ОШ 3,13; 95 % ДИ 1,02–9,61; $p < 0,05$). Кроме того, повышенная вариабельность САД в ночные часы ассоциирована с гиперактивацией симпатической нервной системы, что, вероятно, служит дополнительным механизмом, повышающим риск возникновения ИБС у пациентов с поражением почек на фоне сахарного диабета.

Еще в одной работе на основании данных, представленных в Американском регистре ветеранов войны, изучалась взаимосвязь межвизитной ВАД с сердечно-сосудистыми событиями, общей смертностью и конечной стадией хронической болезни почек (ХБП) [40]. В исследование вош-

ли 2865157 человек, период наблюдения составил около 9 лет (2005–2013). У всех пациентов было выполнено минимум 8 офисных измерений АД за этот промежуток времени, рассчитывалась вариабельность САД (в виде SD). С помощью регрессионной модели Кокса оценивалась взаимосвязь квартилей SD САД с частотой выявления ИБС, инсульта, конечной стадии ХБП, а также с общей смертностью. Учитывались поправки на социально-демографические параметры, исходную скорость клубочковой фильтрации, коморбидные заболевания, индекс массы тела, уровень САД, ДАД и применяемые АГП. В итоге в числе прочих результатов было обнаружено, что вариабельность САД ассоциирована с ССЗ, а при мультивариантном анализе по мере перехода от 2-го к 4-му квартилю SD взаимосвязь ее с наличием ИБС, инсульта, ХБП и общей смертностью прогрессивно возрастала.

Таким образом, исходя из представленных выше данных, можно сделать вывод, что у пациентов с ИБС и/или сочетанием ИБС и АГ наблюдается повышение показателей вариабельности САД внутри визита, в течение суток и между визитами, что, в свою очередь, отрицательно сказывается на прогнозе — увеличивается риск развития внезапной сердечной смерти, инфаркта миокарда, мозгового инсульта, общей смертности, а у пациентов, перенесших ЧКВ, повышается вероятность рестеноза стентированных участков коронарных артерий. Эти факты диктуют необходимость дифференцированного выбора АГП с точки зрения их оптимального влияния на ВАД.

Согласно Российским [41] и Европейским [42] рекомендациям по диагностике и лечению АГ при наличии у пациента ИБС АГП первой линии являются β -блокаторы (ББ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и дигидропиридиновые антагонисты кальция (АК). ББ применяются в особых клинических ситуациях — в течение первых трех лет после перенесенного инфаркта миокарда и/или при наличии стенокардии [43].

Что касается иАПФ, то они также применяются при сочетании АГ и ИБС, однако у данной группы АГП отсутствует класс-эффект в отношении влияния на прогноз у пациентов с ИБС. В связи с этим здесь необходим дифференцированный выбор конкретных представителей иАПФ с учетом имеющейся доказательной базы. Одним из представителей иАПФ с доказанным положительным влиянием на прогноз является периндоприл. Здесь необходимо привести данные широкомасштабного многоцентрового исследования EUROPA [44], проведенного в 24 европейских странах (период наблюдения составил в среднем 4,2 года). В ис-

следование было включено 13 655 больных с подтвержденным диагнозом ИБС, но без клинических признаков сердечной недостаточности, в том числе с инфарктом миокарда в анамнезе (64 %), ангиографическими признаками ИБС (61 %), перенесших процедуру реваскуляризации миокарда (55 %) или имевших только положительный результат теста с физической нагрузкой (5 %). После вводного периода длительностью 4 недели, в течение которого все пациенты получали периндоприл (по 4 мг/сут в первые 2 недели, а в последующем при хорошей переносимости по 8 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель), 12 218 больных были рандомизированы на две группы: в первой ($n = 6110$) назначали периндоприл 8 мг 1 раз в день, во второй ($n = 6108$) — плацебо. Все пациенты в обеих группах также получали стандартную терапию ИБС. Первичной конечной точкой исследования было наступление одного из событий — смерти от сердечно-сосудистого заболевания, инфаркта миокарда или остановки сердца с успешной реанимацией [32, 44].

Согласно полученным результатам, периндоприл значительно снижал смертность от ССЗ, частоту развития нефатального инфаркта миокарда или остановки кровообращения с успешной реанимацией. В группе периндоприла таких событий за время наблюдения возникло 488 (8 %), а в группе плацебо — 603 (10 %) ($p = 0,0003$). Снижение относительного риска составило 20 %. Положительный эффект периндоприла проявлялся уже через год приема препарата, а затем постоянно увеличивался на протяжении периода наблюдения. Кроме того, лечение периндоприлом привело к снижению риска развития фатального и нефатального инфаркта миокарда на 23,9 % ($p < 0,001$) и риска развития хронической сердечной недостаточности на 39,2 % ($p = 0,002$) [32, 44]. При этом риск общей смертности уменьшился на 11 %, частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности — на 39 % [32, 44].

Еще одними АГП первой линии при сочетании АГ и ИБС, как указывалось выше, являются дигидропиридиновые АК. В частности, пролонгированные препараты данной группы применяются при наличии у пациента АГ и стабильной стенокардии [41, 42]. Среди дигидропиридиновых АК одну из лидирующих позиций занимает амлодипин в силу своей высокой антигипертензивной эффективности и большой доказательной базы [32]. Амлодипин относится к АК III поколения, которые характеризуются большей селективностью действия на сосуды и улучшенными фармакокинетическими свойствами за счет замедленного высвобождения активного вещества и особой химической структуры [32]. Амлодипин представляет собой один из наиболее

изученных с позиций доказательной медицины современных АГП. Проведено свыше 500 клинических исследований амлодипина, в том числе национальных и международных многоцентровых рандомизированных исследований (ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), CAMELOT, TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Trial), PREVENT, CAPE (Circadian Anti-Ischemic Program in Europe) и прочие), результаты которых свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности препарата и его хорошей переносимости при АГ и ИБС [32]. Так, в упоминавшемся ранее исследовании ALLHAT [45] у 42 418 пациентов в течение 6 лет изучали риск возникновения осложнений АГ на фоне приема АК, диуретиков, иАПФ и ББ. По данным ALLHAT, амлодипин наиболее эффективно снижал риск общей смертности, частоту развития ИБС и ее осложнений.

Говоря о влиянии разных классов антигипертензивных препаратов на ВАД, следует привести данные метаанализа А. J. S. Webb с соавторами (2010), в котором изучались эффекты монотерапии разными классами АГП (АК, непетлевые диуретики, иАПФ, антагонистов рецепторов к ангиотензину II, ББ) на долгосрочную ВАД по сравнению с плацебо [46]. Было установлено, что дигидропиридиновые АК и диуретики значительно снижали межвизитную вариабельность САД. Сходное, хотя и менее выраженное влияние было обнаружено и в отношении вариабельности ДАД [46, 47]. Поскольку на сегодняшний день все приоритеты в отношении лечения АГ отданы комбинированной антигипертензивной терапии, интерес представляет оценка влияния различных комбинаций АГП на межвизитную ВАД. Так было выявлено, что только добавление дигидропиридиновых АК к другим АГП обеспечивает значительное и значимое снижение вариабельности САД [47].

Также необходимо подчеркнуть, что наличие ИБС у пациента с АГ трактуется как присутствие ассоциированного клинического состояния и определяет дополнительный очень высокий риск ССО. В то же время исходя из Российских [41] и Европейских [42] рекомендаций по АГ пациентам высокого и очень высокого риска уже на старте лечения показано назначение комбинированной антигипертензивной терапии и, в первую очередь, фиксированных комбинаций (ФК) АГП.

В этой связи востребованными и клинически важными являются данные об эффективности комбинированной антигипертензивной терапии и о ее влиянии на ВАД. Центральным исследованием последних лет, предоставляющим такие сведения, слу-

жит упоминавшееся в начале обзора исследование ASCOT [13], а конкретнее — его ветвь по снижению АД — ASCOT-BPLA (blood pressure lowering arm). В программу ASCOT-BPLA было включено 19257 пациентов с АГ. Одна половина (9639 человек) получала комбинацию амлодипина с периндоприлом, а вторая половина (9618 человек) — комбинацию атенолола с диуретиком бендрофлуметиазидом. В обеих группах больных произошло значимое снижение как САД, так и ДАД. В среднем по данным исследования разница в уровне САД/ДАД между группами составила 2,7/1,9 мм рт. ст. в пользу группы больных «амлодипин/периндоприл», то есть отмечено большее снижение САД на фоне приема комбинации антагонист кальция / иАПФ, по сравнению с комбинацией ББ/диуретик. Главное, в исследовании ASCOT было выявлено большее влияние комбинации амлодипин/периндоприл на снижение частоты возникновения фатальных и нефатальных мозговых инсультов, а также инфарктов миокарда и других ССО. Другим не менее важным результатом ASCOT стало то, что значения параметров, характеризующих межвизитную вариабельность САД и ДАД, были меньше в группе амлодипин + периндоприл, чем в группе атенолол + тиазидный диуретик ($p < 0,0001$) [24]. В исследовании ASCOT также установлено, что комбинация амлодипин/периндоприл существенно снизила вариабельность САД внутри визита, а комбинация атенолол/тиазидный диуретик не влияла на этот вид вариабельности САД [24].

Также в исследовании ASCOT сравнивали влияние двух комбинаций на ВАД в течение суток [24]. Анализ данных этой ветви исследования показывает, что вариабельность (SD, CV) САД и ДАД в дневные часы была меньше в группе амлодипин/периндоприл по сравнению с группой атенолол/тиазидный диуретик. Сходные тенденции выявлены и в отношении вариабельности (SD, CV) САД и ДАД в ночные часы.

Очевидный успех комбинации амлодипина с периндоприлом в исследовании ASCOT привел к созданию ФК этих препаратов. В России она называется Престанс, появилась в октябре 2010 года. Престанс имеет 2 показания — АГ и ИБС. Он выпускается в 4 вариантах соотношения доз, что, безусловно, очень удобно в реальной клинической практике: амлодипин 5 мг / периндоприл 5 мг, амлодипин 5 мг / периндоприл 10 мг, амлодипин 10 мг / периндоприл 5 мг, амлодипин 10 мг / периндоприл 10 мг.

Несмотря на относительно недавнее появление на рынке, фиксированная комбинация периндоприл/амлодипин уже имеет собственную базу.

С точки зрения влияния препарата на ВАД интересны данные регистра вариабельности АД (регистр ВАД) [48]. Это международный проспективный наблюдательный регистр амбулаторных пациентов с АГ с периодом наблюдения 1 год. Председателем исполнительного комитета регистра ВАД являлся профессор Нейл Поултер (Neil Poulter) из Великобритании. В России исследование проходило под эгидой Российского медицинского общества по АГ. Всего в регистр 110 ведущими специалистами в области АГ из 38 городов Российской Федерации были включены 1066 пациентов, из них у 267 имело место сочетание АГ и ИБС, в свою очередь 85 из них получали Престанс. При анализе подгрупп, получавших и не получавших препарат, в обеих группах выявлено снижение межвизитной вариабельности (SD) САД и ДАД на 8-м и на 12-м месяце лечения по сравнению с исходными данными. В подгруппе фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин вариабельность САД/ДАД исходно составляла 14,7/7,4 мм рт. ст. соответственно; на 8-м месяце — 5,7/4,4 мм рт. ст.; на 12-м — 3,6/3,0 мм рт. ст. В подгруппе без препарата аналогичные показатели ВАД составили исходно — 8,9/5,1 мм рт. ст.; на 8-м месяце — 7,7/4,3 мм рт. ст.; на 12-м месяце — 7,1/3,5 мм рт. ст. Снижение SD САД на фоне фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин было значительно более выраженным ($-11,1 \pm 2,6$ мм рт. ст. по сравнению с $-1,8 \pm 0,7$ мм рт. ст. в другой подгруппе, $p < 0,0001$). Кроме того, только в подгруппе больных, получавших фиксированную комбинацию периндоприл/амлодипин, к концу периода наблюдения значение SD САД было меньше рекомендуемого уровня менее 4,8 мм рт. ст. и составило $3,6 \pm 2,1$ мм рт. ст.

Таким образом, применение фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин помимо высокой антигипертензивной эффективности, обусловленной составными компонентами препарата, каждая из которых является эталонным представителем АГП в своем классе, обеспечивает также мощную защиту от ССО, благодаря воздействию на механизмы ВАД, что улучшает прогноз для больного. В связи с этим фиксированная комбинация периндоприл/амлодипин должна рассматриваться в качестве стартовой терапии первого выбора у пациентов с сочетанием АГ и ИБС.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья опубликована при поддержке фармацевтической компании «Сервье» (Франция). / The paper is supported by the company “Servier” (France).

Список литературы / References

- Hassan AKM, Abd-El Rahman H, Mohsen K, Dimitry SR. Impact of in-hospital blood pressure variability on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2017;19(12):1252–1259. doi:10.1111/jch.13107
- Горбунов В.М. Современные представления о вариабельности артериального давления. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012;8(6):810–818. [Gorbunov VM. Modern views on the variability of blood pressure. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2012;8(6):810–818. In Russian].
- 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
- Höcht C. Blood pressure variability: prognostic value and therapeutic implications. *ISRN Hypertension* 2013;2013: ID 398485.
- Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens*. 1987;5(1):93–98.
- Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens*. 2001;19(11):1981–1989.
- Sega R, Corrao G, Bombelli M, Beltrame L, Facchetti R, Grassi G et al. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study. *Hypertension* 2002;39(2):710–714.
- McMullan CJ, Bakris GL, Phillips RA, Forman JP. Association of blood pressure variability with mortality among African Americans with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(5):731–738.
- Kawai T, Ohishi M, Kamide K. Differences between daytime and nighttime blood pressure variability regarding systemic atherosclerotic change and renal function. *Hypertens Res*. 2013;36:232–239.
- Schillaci G, Bilo G, Pucci G, Laurent S, Macquin-Mavier I, Boutouyrie P et al. Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension: findings from 2 large databases. *Hypertension* 2012;60(2):369–377. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197491
- Schutte AE, Schutte R, Huisman HW, van Rooyen JM, Fourie CM, Malan NT et al. Blood pressure variability is significantly associated with ECG left ventricular mass in normotensive Africans: The SABPA Study. *Hypertens Res*. 2011;34(10):1127–1134.
- Sakakura K, Ishikawa J, Okuno M, Shimada K, Kario K. Exaggerated ambulatory blood pressure variability is associated with cognitive dysfunction in the very elderly and quality of life in the younger elderly. *Am J Hypertens*. 2007;20(7):720–727.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895–906.
- Parati G, Ulian L, Santucci C, Omboni S, Mancia G. Blood pressure variability, cardiovascular risk and antihypertensive treatment. *J Hypertens Suppl*. 1995;13(4): S27–S34.
- Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993;11(10):1133–1137.
- Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Rapicetta C, Reboldi G. Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension. *Am J Hypertens*. 2007;20(2):154–161.
- Cuspidi C, Tadic M, Grassi G. Short-term blood pressure variability in acute coronary syndrome. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2017;19(12):1249–1251. doi:10.1111/jch.13105
- Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Павлеева Е.Е. Вариабельность артериального давления. Межвизитная вариабельность артериального давления. Кардиология. 2017;57(11):68–75. [Ostroumova OD, Borisova EV, Pavleeva EE. Blood pressure variability. Inter-visit blood pressure variability. *Kardiologiya*. 2017;57(11):68–75. In Russian].
- Остроумова О.Д. Вариабельность артериального давления и риск развития осложнений при артериальной гипертензии. Терапевтический архив. 2012;10:91–97. [Ostroumova OD. The variability of blood pressure and the risk of complications in arterial hypertension. *Ter Arkhiv*. 2012;10:91–97. In Russian].
- Bilo G, Giglio A, Styczkiewicz K, Caldara G, Maronati A, Kawecka-Jaszcz K et al. A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall. *J Hypertens* 2007;25(10):2058–2066.
- Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Blood pressure variability: assessment, predictive value, and potential as a therapeutic target. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(4):537. doi:10.1007/s11906-015-0537-1
- Платонова Е.В., Горбунов В.М., Шальнова С.А., Деев А.Д. Потенциал и парадоксы изучения домашней вариабельности артериального давления. Кардиология 2015;8:68–75. doi:https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2015.8.68–75 [Platonova EV, Gorbunov VM, Shal'nova SA, Deev AD. Potential and paradoxes of home blood pressure variability. *Kardiologiya*. 2015;8:68–75. doi:https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2015.8.68–75 In Russian].
- Mena L, Pintos S, Queipo NV, Aizpúrua JA, Maestre G, Sulbarán T. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens* 2003;23(3):505–511.
- Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B et al.; ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol*. 2010;9(5):469–480. doi:10.1016/S1474-4422(10)70066-1
- Diaz KM, Tanner RM, Falzon L, Levitan EB, Reynolds K, Shimbo D et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and cardiovascular disease and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2014;64(5):965–982. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03903
- Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Trevano FQ et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension*. 2007;49(6):1265–1270.
- Gluszek J, Kosicka T. Visit-to-visit blood pressure variability and cardiovascular and kidney diseases. *Arterial Hypertens*. 2016;20(1):26–31. doi:10.5603/AH.2016.0006
- Hussein WF, Chang TI. Visit to visit variability of systolic blood pressure and cardiovascular disease. *Curr Hypertens. Rep*. 2015;17:14.
- Mancia G, Parati G, Castiglioni P, Tordi R, Tortorici E, Glavina F et al. Daily life blood pressure changes are steeper in hypertensive than in normotensive subjects. *Hypertension*. 2003;42:277–282.
- Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, Aronow WS, Black HR, Blumenthal RS et al.; American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of

Hypertension. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. Hypertension. 2015;65(6):1372–407. doi:10.1161/HYP.0000000000000018

31. Baguet JP, Mallion JM. Hypertension and coronary heart disease. The European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management. 2005;06 (14R) (http://www.eshonline.org/esh-content/uploads/2014/12/14r_Newsletter-Hypertension-and-Coronary-Heart-Disease.pdf)

32. Остроумова О. Д., Дудаев В. А., Фомина В. М. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: как правильно выбрать лекарственные препараты. Лечебное дело. 2014;4:41–49. [Ostroumova OD, Dudaev VA, Fomina VM. Arterial hypertension and coronary artery disease: how to choose the drug. Lechebnoye Delo = Medical Practice. 2014;4:41–49. In Russian].

33. Grassi G, Seravalle G, Maloberti A, Facchetti R, Cuspidi C, Bombelli M et al. Within-visit BP variability, cardiovascular risk factors, and BP control in central and eastern Europe: findings from the BP-CARE study. J Hypertens. 2015;33(11):2250–2256. doi:10.1097/HJH.0000000000000700

34. Ke X, Sun Y, Yang R, Liang J, Wu S, Hu C, Wang X. Association of 24 h-systolic blood pressure variability and cardiovascular disease in patients with obstructive sleep apnea. BMC Cardiovasc Disord. 2017;17(1):287. doi:10.1186/s12872-017-0723-y

35. 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

36. Vidal-Petiot E, Stebbins A, Chiswell K, Ardissino D, Aylward PE, Cannon CP et al.; STABILITY Investigators. Visit-to-visit variability of blood pressure and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary heart disease. Insights from the STABILITY trial. Eur Heart J. 2017;38(37):2813–2822. doi:10.1093/eurheartj/ehx250

37. Cay S, Cagirci G, Demir AD, Balbay Y, Erbay AR, Aydogdu S et al. Ambulatory blood pressure variability is associated with restenosis after percutaneous coronary intervention in normotensive patients. Atherosclerosis. 2011;219(2):951–7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.09.039

38. Gondo K, Miura SI, Suematsu Y, Shiga Y, Kuwano T, Sugihara M et al. Association between visit-to-visit variability in blood pressure and cardiovascular events in hypertensive patients after successful percutaneous coronary intervention. J Clin Med Res. 2015;7(7):545–550. doi:10.14740/jocmr2173w

39. Tamura K, Tsurumi Y, Sakai M, Tanaka Y, Okano Y, Yamauchi J et al. A possible relationship of nocturnal blood pressure variability with coronary artery disease in diabetic nephropathy. Clin Exp Hypertens. 2007;29(1):31–42.

40. Gosmanova EO, Mikkelsen MK, Molnar MZ, Lu JL, Yessayan LT, Kalantar-Zadeh K et al. Association of systolic blood pressure variability with mortality, coronary heart disease, stroke, and renal disease. J Am Coll Cardiol. 2016;68 (13):1375–1386. doi:10.1016/j.jacc.2016.06.054.

41. Чазова И. Е., Ратова Л. Г., Бойцов С. А., Небиеридзе Д. В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии, 2010;3:5–26. [Chazova IE, Ratova LG, Boitsov SA, Nebieridze DV. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension. 2010;3:5–26. In Russian].

42. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013;31 (7):1281–1357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc

43. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018;71 (6):1269–1324. doi:10.1161/HYP.0000000000000066

44. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet. 2003;362(9386):782–788.

45. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). J Am Med Assoc. 2002;288(23):2998–3007.

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

47. Rothwell PM, Webb AJS. Effect of dose and combination of antihypertensives on interindividual blood pressure variability: a systematic review. Stroke. 2011;42(10):2860–2865. doi:10.1161/STROKEAHA.110.611566

48. Остроумова О. Д. Первые результаты российской базы данных международного проспективного наблюдательного регистра вариабельности артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2014;11 (4):9–16. [Ostroumova OD. First results of the Russian database of international prospective observational registry variability of blood pressure in patients with hypertension. Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension. 2014;11(4):9–16. In Russian].

Информация об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, e-mail: ostroumova.olga@mail.ru;

Кочетков Алексей Иванович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, e-mail: ak_info@list.ru;

Гусева Татьяна Фёдоровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, e-mail: tguseva65@mail.ru.

Author information

Olga D. Ostroumova, MD, PhD, DSc, Professor, Department for Internal Diseases, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Professor, Department for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov University, e-mail: ostroumova.olga@mail.ru;

Alexey I. Kochetkov, MD, PhD, Assistant, Department for Internal Diseases, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, e-mail: ak_info@list.ru;

Tatiana F. Guseva, MD, PhD, Associate Professor, Department for Internal Diseases, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, e-mail: tguseva65@mail.ru.