

ДИНАМИКА РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И СОСУДИСТОГО ВОЗРАСТА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Логачева И. В.¹, Баранова С. П.², Сафронова В. В.², Рязанова Т. А.¹, Зайцев Д. С.², Тимонин Д. В.²

Цель. Оценить возможность применения новых оценочных шкал в повседневном длительном лечении периндоприлом/амлодипином у больных артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска.

Материал и методы. В исследование включено 30 больных АГ высокого и очень высокого риска (12 мужчин и 18 женщин) в возрасте $57,7 \pm 9,3$ лет, которые после стационарного лечения неконтролируемой АГ фиксированной комбинацией периндоприла/амлодипина в дозе 10/5, 5/10, 10/10 мг в течение последующих двух лет (с промежуточным контролем через 1 год) продолжили приём препарата. В течение этого периода осуществлялся контроль за динамикой АД, межвизитной вариабельностью САД/ДАД, приверженностью к терапии, некоторыми показателями гемодинамики (по данным ЭхоКГ), липидного спектра, креатинина и глюкозы. На основании предложенных новых экспертных систем (шкалы ASCORE и шкалы для расчета "сосудистого возраста") практикующий врач оценивал динамику индивидуального риска сердечно-сосудистых осложнений и "сосудистого возраста".

Результаты. Больные, наблюдавшиеся в поликлинике, имели III стадию АГ, из них 2 степень АГ диагностирована у 26,7%; 3 степень — у 73,3%. После первого года лечения периндоприлом/амлодипином на визите к врачу величина САД/ДАД составляла $162,8 \pm 7,7/91,5 \pm 2,4$ мм рт.ст.; приверженность к терапии — 63,4%. В течение второго года больные четко придерживались рекомендаций врача с достижением целевого уровня САД/ДАД (приверженность — 83,4%). Выявлено значимое уменьшение межвизитной изменчивости САД (с исходной $11,6 \pm 1,4$ в стационаре до $4,3 \pm 0,2$ мм рт.ст. после двух лет амбулаторного лечения; $p < 0,001$). Достоверно уменьшились показатели липидного спектра и уровня глюкозы. Вероятность развития 5-летнего риска ССО снизилась с $16,1 \pm 1,1\%$ (при госпитализации) до $9,2 \pm 2,0\%$ ($p < 0,01$) и $4,4 \pm 0,7\%$ ($p < 0,01$) через 1 и 2 года, соответственно. "Сосудистый возраст" при поступлении в стационар на 14,4 лет превышал реальный (паспортный), через 2 года лечения параметры паспортного возраста и СВ максимально сблизились ($p < 0,01$).

Заключение. В условиях реальной клинической практики апробированы новые европейские экспертные системы: шкала 5-летнего риска развития сердечно-сосудистого события и определение "сосудистого возраста" по шкале SCORE, которые продемонстрировали вероятность снижения риска ССО, подтвердили концепцию уменьшения "сосудистого возраста" под влиянием эффективной антигипертензивной терапии. Фиксированная комбинация периндоприла/амлодипина, используемая в течение двух лет, показала клини-

ческую эффективность у ранее не контролируемых больных с АГ, уменьшала межвизитную вариабельность АД, снижала индивидуальный риск развития ССО, повышала приверженность к терапии.

Российский кардиологический журнал 2016, 12 (140): 75–83
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-75-83>

Ключевые слова: периндоприл/амлодипин, сердечно-сосудистые осложнения, сосудистый возраст.

¹ГБОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия МЗ РФ, Ижевск;
²БУЗ УР Республиканский клинико-диагностический центр МЗ УР, Ижевск, Россия.

Логачева И. В.* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики ФПК и ПП, Баранова С. П. — врач кардиологического отделения, Сафронова В. В. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением, Рязанова Т. А. — аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики, Зайцев Д. С. — врач отделения ультразвуковой диагностики, Тимонин Д. В. — зам. гл. врача по медицинской части.

*Автор, ответственный за переписку: logiv@udm.ru

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, СВ — сосудистый возраст, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ОХС — общий холестерин, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ЧСС — частота сердечных сокращений, иАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, БМКК — блокатор медленных кальциевых каналов, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 05.09.2016

Рецензия получена 07.09.2016

Принята к публикации 14.09.2016

CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS RISK AND VASCULAR AGE DYNAMICS IN LONG-TERM TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

Logacheva I. V.¹, Baranova S. P.², Safronova V. V.², Ryazanova T. A.¹, Zajtsev D. S.², Timonin D. V.²

Aim. To evaluate the possibility for the novel scores implementation in everyday management by perindopril/amlodipine in arterial hypertension patients of high and very high risk.

Material and methods. Totally, 30 patients included, with AH of high and very high risk (12 males, 18 females) at the age $57,7 \pm 9,3$ y.o., who, after the in-patient management of non-controlled AH by fixed combination of perindopril/amlodipine doses 10/5, 5/10, 10/10 mg, respectively, were treated and followed up for the next 2 years (with additional control in 1 year). During this period there was control of BP dynamics, intervisit variability of SBP/DBP, adherence to treatment, some of hemodynamics values (by EchoCG), lipids, creatinin and glucose of blood. Based on the proposed new expert systems (ASCORE scale, "vascular age" assessment scale) a clinician evaluated the dynamics of individual risk of cardiovascular complications and the "vascular age".

Results. The outpatients had stage III AH, of those grade 2 AH was diagnosed in 26,7%, and grade 3 in 73,3%. In one year of treatment by perindopril/amlodipine in office visit the level of SBP/DBP was $162,8 \pm 7,7/91,5 \pm 2,4$ mmHg; adherence to treatment — 63,4%. During the second year patients adhered to clinicians

recommendation, with the target BP levels achieved (adherence 83,4%). There was significant decrease of intervisit variability of SBP (with the baseline $11,6 \pm 1,4$ mmHg at in-patient and to $4,3 \pm 0,2$ mmHg in 2 years of outpatient treatment; $p < 0,001$). Lipid spectrum values and glucose decreased significantly. Probability of 5-year risk of cardiovascular complications (CVC) decreased from $16,1 \pm 1,1\%$ (in-patient) to $9,2 \pm 2,0\%$ ($p < 0,01$) and $4,4 \pm 0,7\%$ ($p < 0,01$) in 1 and 2 years, respectively. The "vascular age" during admittance was 14,4 years higher than real (passport), and in 2 years the values of passport age and VS overlapped ($p < 0,01$).

Conclusion. In real-practice circumstances we tested new European expert systems: 5-year risk score for cardiovascular events, and assessment of "vascular age" by SCORE, which demonstrated the probability of CVC risk decline and confirmed the concept of "vascular age" decrease under influence of effective antihypertension therapy. The fixed combination of perindopril/amlodipine, used during two years, showed clinical effectiveness in former non-controlled patients with AH, decreased the intervisit variability of BP, decreased individual risk of CVC and increased adherence to treatment.

Key words: perindopril/amlodipine, cardiovascular complications, vascular age.

Более 10 лет в международных, Российских и Европейских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) доминирует концепция, базирующаяся на оценке суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Данную позицию определяет тот факт, что помимо повышения артериального давления (АД) у большинства больных обнаруживаются и другие факторы риска (ФР), значительноотягчающие и усиливающие общий риск ССО [1, 2]. Вероятность общего риска ССО в России принято рассчитывать по европейской шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), который выражается в виде абсолютного риска смерти в ближайшие 10 лет [3]. При этом учитываются гендерные и возрастные различия, статус курения, уровень общего холестерина (ОХС) и систолического АД (САД). Шкала SCORE “работает” в плане определения доли риска (процент риска) развития сердечно-сосудистого заболевания со смертельным исходом у конкретного больного. Но появилось достаточное количество моментов, ограничивающих точность и универсальность определения ССО на основании шкалы SCORE. А именно, популяционные данные шкалы SCORE получены давно (20–30 лет назад); далее, влияние отдельных ФР на прогноз в разных популяциях значительно различается; уверенность прогноза снижается, особенно, если больной получает антигипертензивную терапию (АГТ); наконец, эта шкала неприменима к пациентам, перенесшим инфаркт миокарда, инсульт, коронарное шунтирование и т.д. Безусловно, всё сказанное выше не удовлетворяет практических врачей.

Предпринимаются попытки модификации как уже апробированных шкал (SCORE, Европа; Фремингемской, США; QRISR, Великобритания), так и создание новых экспертных систем (ОРИСКОН, Россия) [4–6]. Определенным и весьма успешным шагом в этом направлении явилась разработка оценочной шкалы ASCORE [7]. Основой этой шкалы явилась проработка данных 19 257 пациентов с АГ из рандомизированного исследования ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm), в котором сравнивались 2 комбинации: амлодипин/периндоприл (база современного Престанса®) и ателнолол/бендрофлуметазид [8]. Комбинация иАПФ и блокатора медленных кальциевых каналов (БМКК) положительно влияла на различные клинические параметры и сердечно-сосудистую смертность. При детальной разработке данных пятилетнего наблюдения за 15 955 пациентами из исследования ASCOT-BPLA выявлено 1240 сердечно-сосудистых событий

(нефатальных инфарктов, инсультов, смертельных исходов). Статистическая проработка клинических и лабораторных показателей выявила прогностическую ценность таких параметров, как возраст и пол пациента, курение, величина САД, уровень глюкозы натощак, креатинин крови, ОХС и ХС ЛВП (липопротеины высокой плотности), наличие сахарного диабета и предшествующей АГТ. Именно эти показатели легли в основу формирования шкалы, получившей название ASCORE, используемой для расчета пятилетнего сердечно-сосудистого риска (рис. 1). Подробный расчет вероятного пятилетнего сердечно-сосудистого события по шкале ASCORE представлен в работе Ю.А. Карпова и Е.В. Сорокина [9].

К сожалению, пациенты не совсем адекватно оценивают возможность развития собственных фатальных и нефатальных событий в течение пятилетнего срока. Следовательно, и приверженность (некорректный прием АГП) к лечению остается не на должном уровне. Так, в исследовании ПИФАГОР IV (в котором принимали участие и врачи Удмуртской республики) отмечена приверженность к комбинированной АГТ на уровне 70,7%, при частоте выбора фиксированных комбинаций 52,3% [10]. Для того чтобы повысить мотивацию больных к постоянному приему лекарственных препаратов, облегчить понимание терминологии риска ССО, а в итоге — уменьшить возможность их развития, введено понятие “сосудистого возраста” (СВ). Это возраст условного некурящего пациента с целевыми уровнями модифицируемых факторов риска (уровень ОХС и глюкозы крови, САД) соотнесённого с таким же риском ССО, как у реального пациента, который зависит у него лишь от немодифицируемых факторов (возраста и пола) [11]. Способ расчета СВ построен на основании европейской шкалы SCORE [9] (рис. 2). Предлагаемые шкалы (ASCORE — для расчета 5-летнего риска развития ССО и “сосудистого возраста”), как ожидается, помогут оценить индивидуальные риски возникновения ССО и уменьшить собственный “сосудистый возраст” пациентов с помощью постоянного медикаментозного лечения.

Цель исследования: оценить возможность применения новых оценочных шкал в повседневном длительном лечении периндоприлом/амлодипином (Престанс®, АО “Сервье”) у больных АГ высокого и очень высокого риска.

Материал и методы

Программа представляла собой проспективное, открытое, несравнительное исследование и осу-

ВЫРАЖЕННОЕ СНИЖЕНИЕ АД ТОЧНОЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ



ПРЕСТАНС

ПЕРИНДОПРИЛА АРГИНИН + АМЛОДИПИН

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ



Рег. уд. N ЛСР-000836/10
Реклама

СОСТАВ: Престанс в таблетках 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/5 мг, 10 мг/10 мг, содержащих соответственно, периндоприла аргинина 5 мг / амлодипина 5 мг, периндоприла аргинина 5 мг / амлодипина 10 мг, периндоприла аргинина 10 мг / амлодипина 10 мг. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ*** Артериальная гипертензия и/или ишемическая болезнь сердца (ИБС); стабильная стенокардия напряжения у пациентов, которым требуется терапия периндоприлом и амлодипином. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ*** Внутрь по 1 таблетке 1 раз в сутки утром перед приемом пищи. При терапевтической необходимости, доза препарата может быть изменена или предварительно может быть проведен индивидуальный подбор доз отдельных компонентов. Пациентам пожилого возраста и пациентам с почечной недостаточностью. Необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в плазме крови. Противопоказан пациентам с клиренсом креатинина (КК) менее 60 мл/мин. Пациентам с почечной недостаточностью. Поиск оптимальной начальной и поддерживающей дозы следует проводить индивидуально, применяя препараты амлодипина и периндоприла в монотерапии. Дети и подростки. Не следует назначать. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ*** Гиперчувствительность к периндоприлу или другим ингибиторам АПФ, амлодипину или другим производным диарилпиперидина, или к любому вспомогательному веществу; ангионевротический отек в анамнезе на фоне терапии ингибитором АПФ; наследственный/идиопатический ангионевротический отек; беременность (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»); одновременное применение с апискриен-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73м² площади поверхности тела (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Фармакодинамика»); тяжелая артериальная гипотензия; шок, включая кардиогенный; обструкция выходного тракта левого желудочка (напр. клинически значимый стеноз аорты); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда; почечная недостаточность; возраст до 18 лет, наследственная непереносимость лактозы, лактазная недостаточность и глюкозо-галактозная мальабсорбция. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*** Повышенная чувствительность/ангионевротический отек. Прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до полного исчезновения симптомов. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Анафилактические реакции при проведении афереза ЛПНП. В редких случаях у пациентов могут развиваться угрожающие жизни реакции. Следует временно прекратить терапию перед каждой процедурой. Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации. Следует временно прекратить терапию перед каждой процедурой. При случайном приеме препарата анафилактическая реакция возникла снова. Нейтральный/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия. С особой осторожностью следует применять у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или пропранолола, особенно у пациентов с нарушением функции почек. Рекомендуется контролировать лейкоциты в крови. Двойная блокада РААС. Совместное применение ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек. Рекомендуется контролировать функцию почек (включая острую почечную недостаточность). То, двойная блокада РААС не рекомендуется. Не следует применять ингибиторы АПФ в сочетании с антагонистами рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией. Беременность. Необходимо прекратить лечение. При необходимости назначить другую гипотензивную терапию. Артериальная гипотензия. У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии и у пациентов со стенокардией и цереброваскулярными заболеваниями необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови. Преходящая артериальная гипотензия не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления объема циркулирующей крови и АД лечение может быть продолжено. Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия. С осторожностью. Сердечная недостаточность. С осторожностью. Нарушение функции почек. Пациентам с почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин) рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина и необходим регулярный контроль содержания калия и креатинина в сыворотке крови. У пациентов со стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови. Наличие реноваскулярной гипертензии обуславливает повышенный риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Почечная недостаточность. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа. Печеночная недостаточность. В редких случаях на фоне приема ингибитора АПФ возникает холестатическая желтуха. Три прогрессивные фазы этого синдрома развиваются фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. При появлении желтухи или значительного повышения активности печеночных ферментов следует прекратить прием препарата. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью повысить дозу следует постепенно, обеспечивая тщательный мониторинг клинического состояния. Этнические различия. Периндоприл, возможно, оказывает менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы. У пациентов негроидной расы чаще, чем у представителей других рас развивается ангионевротический отек. Кашель. Сухой кашель. Хирургическое вмешательство/общая анестезия. Прекратить прием препарата за 70 дней до хирургического вмешательства. Гиперкалиемия. Лечение должно проводиться на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови у пациентов с почечной недостаточностью, с нарушением функции почек, в возрасте старше 70 лет, сахарным диабетом, некоторыми сопутствующими состояниями (дегидратация, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, метаболический ацидоз), одновременным приемом калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия. Сахарный диабет. В течение первого месяца терапии необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови. Гипернатриемический криз. Эффективность и безопасность не установлены. Пожилые пациенты. Повышение дозы с осторожностью. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ*** Не рекомендуемые сочетания: калийсберегающие диуретики, препараты калия или калийсодержащие заменители пищевой соли, препараты лития, эстрамустин, дантролен (внутривенное введение), грейпфруты или грейпфрутовый сок. Сочетания препаратов, требующие особого внимания: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая ацетилсалициловую кислоту 83 г/сут; гипогликемические средства (производные сульфонилмочевина и инсулин), индукторы и ингибиторы изоферментов цитохрома СР2С1, фенитоин. Сочетания препаратов, требующие внимания: диуретики, симпатомиметические средства, препараты золота, гипотензивные средства, вазодилаторы, кортикостероиды, тетрациклин, о-драноблокаторы (паразиты, альфа-блокаторы, доксамин, тамсулол, теразолин), амифостин, трициклические антидепрессанты, нейротропики, средства для общей анестезии, аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, прокаинамид. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ*** Противопоказан. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ*** Обратное снижение подвижности сперматозоидов у некоторых пациентов, принимающих блокаторы кальциевых каналов. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ПОВЫШЕННОЙ СКОРОСТИ ФИЗИЧЕСКИХ И ПСИХИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ*** Возможно развитие головокружения, головной боли, утомляемости, сонливости и тошноты. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ*** Часто: Сонливость, головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, нарушение зрения, шум в ушах, сердцебиение, «приливы» крови к коже лица, артериальная гипотензия, одышка, кашель, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор, зуд, сыпь, экзантема, отек голени, мышечные спазмы, отек, повышенная утомляемость, астения. Нечасто: аллергические реакции, бессонница, лабильность настроения, нарушение сна, ринит, бронхоспазм, изменение ритма дефекации, сухость слизистой оболочки полости рта, тремор, гипестезия, депрессия, обморок, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистой оболочки, языка, голосовых складок и/или гортани, аллопеция, геморагическая сыпь, изменение цвета кожи, повышенная потливость, крапивница, артралгия, миалгия, боль в спине, нарушение мочеиспускания, никтурия, учащенное мочеиспускание, нарушение функции почек, импотенция, гинекомастия, боль в грудной клетке, недомогание, боль, увеличение массы тела, снижение массы тела. Редко: спутанность сознания, повышение концентрации билирубина. Очень редко: лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, снижение гемоглобина и гематокрита, тифлоэктазия, периферическая склерозировка, гипертонус стенокардия, инфаркт миокарда, аритмия, инсульт, васкулит, эозинофильная пневмония, паникратит, гиперплазия десны, гастрит, гелатит, желтуха, повышение активности печеночных ферментов, цитопатический или холестатический гепатит, отек Квинке, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, экфолиативный дерматит, фоточувствительность, острая почечная недостаточность. Неуточенной частоты гипогликемия, повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, гиперкалиемия. Зарегистрированы отдельные случаи экстрапирамидного синдрома. **ПЕРЕДОЗИРОВКА*** **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ*** Периндоприл - ингибитор фермента, превращающего ангиотензин II в ангиотензин III (ингибитор АПФ). Амлодипин - БМКК, производное дигидропиридина, ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. **ФОРМА ВЫПУСКА*** Таблетки, 5 мг + 5 мг + 10 мг, 10 мг + 10 мг, 5 мг + 10 мг, 10 мг + 5 мг, 10 мг + 10 мг, 10 мг + 5 мг, 10 мг + 10 мг, 5 мг + 10 мг, 10 мг + 5 мг (мешки 1000-3000000 и 1 (бюкка блистательная)). **Адрес:** Сервье, 115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3, тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01, www.servier.ru

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.



Этап 1 Физиологические характеристики

НЕКУРЯЩИЕ МУЖЧИНЫ									НЕКУРЯЩИЕ ЖЕНЩИНЫ								
САД, мм рт.ст.	Возраст, годы								САД, мм рт.ст.	Возраст, годы							
	<40	41-45	46-50	51-55	56-60	61-65	66-70	>71		<40	41-45	46-50	51-55	56-60	61-65	66-70	>71
126	11	13	15	18	20	23	26	28	126	0	2	6	10	14	18	22	25
138	12	14	16	19	21	24	27	29	138	1	3	7	11	15	19	23	26
149	13	15	17	20	22	25	28	30	149	2	4	8	12	16	20	24	27
161	14	16	18	21	23	26	29	31	161	3	5	9	13	17	21	25	28
173	15	17	19	22	24	27	30	32	173	4	6	10	14	18	22	26	29
185	16	18	20	23	25	28	31	33	185	5	7	11	15	19	23	27	30
197	17	19	21	24	26	29	32	34	197	6	8	12	16	20	24	28	31
>208	18	20	22	25	27	30	33	35	>208	7	9	13	17	21	25	29	32

КУРЯЩИЕ МУЖЧИНЫ									КУРЯЩИЕ ЖЕНЩИНЫ								
САД, мм рт.ст.	Возраст, годы								САД, мм рт.ст.	Возраст, годы							
	<40	41-45	46-50	51-55	56-60	61-65	66-70	>71		<40	41-45	46-50	51-55	56-60	61-65	66-70	>71
126	20	21	23	25	26	28	30	31	126	10	11	15	18	21	24	27	29
138	21	22	24	26	27	29	31	32	138	11	12	16	19	22	25	28	30
149	22	23	25	27	28	30	32	33	149	12	13	17	20	23	26	29	31
161	23	24	26	28	29	31	33	34	161	13	14	18	21	24	27	30	32
173	24	25	27	29	30	32	34	35	173	14	15	19	22	25	28	31	33
185	25	26	28	30	31	33	35	36	185	15	16	20	23	26	29	32	34
197	26	27	29	31	32	34	36	37	197	16	17	21	24	27	30	33	35
>208	27	28	30	32	33	35	37	38	>208	17	18	22	25	28	31	34	36
Сахарный диабет: +1 Предшествующая АГТ: +1									Сахарный диабет: +1 Предшествующая АГТ: +1								

ЛПВП, ммоль/л	Общий холестерин, ммоль/л							
	3,9	4,8	5,7	6,8	7,5	8,8	9,3	>10,2
2,8	2	3	4	5	6	7	8	9
2,5	3	4	5	6	7	8	9	10
2,1	4	5	6	7	8	9	10	11
1,8	5	6	7	8	9	10	11	12
1,5	6	7	8	9	10	11	12	13
1,1	7	8	9	10	11	12	13	14
0,8	8	9	10	11	12	13	14	15
<0,4	9	10	11	12	13	14	15	16
Балл В: _____								

Креатинин, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л							
	5,3	7,0	8,7	10,3	12,0	13,7	15,3	>17,0
93	2	3	4	5	6	7	8	9
108	3	4	5	6	7	8	9	10
124	4	5	6	7	8	9	10	11
139	5	6	7	8	9	10	11	12
155	6	7	8	9	10	11	12	13
170	7	8	9	10	11	12	13	14
186	8	9	10	11	12	13	14	15
>201	9	10	11	12	13	14	15	16
Балл С: _____								

Общий риск, баллы	5-летний риск по ASCORE, %
0	0,15
10	0,41
12	0,50
14	0,61
16	0,74
18	0,90
20	1,10
22	1,35
24	1,64
26	2,00
28	2,44
30	2,97
32	3,62
34	4,40
36	5,35
38	6,49
40	7,87
42	9,53
44	11,51
46	13,87
48	16,67
50	19,97

Сердечно-сосудистый риск

- Низкий
- Умеренный
- Высокий
- Очень высокий

Общий балл: A + B + C = _____

Рис. 1. Шкала ASCORE.

шествлялась в два этапа. В первом (стационарном) этапе продолжительностью 14 дней принимали участие кардиологи Республиканского клинического диагностического центра. В исследование первона-

чально включено 35 больных (мужчин и женщин) в возрасте $50,4 \pm 8,9$ лет. Критериями отбора пациентов служила неконтролируемая эссенциальная гипертония (величина систолического АД — САД выше

Шкала определения “сосудистого возраста”

САД, мм рт.ст.	Женщины										САД, мм рт.ст.	Мужчины										САД, мм рт.ст.
	Курящие					Некурящие						Курящие					Некурящие					
	Возраст, годы >65											Возраст, годы >65										
>180	76	78	80	81	83	85	86	88	90	93	>180	80	83	86	89	93	92	96	99	103	107	>180
160-179	72	73	75	77	79	80	81	83	85	87	160-179	74	76	79	82	86	85	88	91	95	99	160-179
140-159	68	69	71	72	74	75	76	78	80	82	140-159	68	70	73	76	79	78	81	84	88	91	140-159
120-139	64	65	67	68	70	70	72	74	76	78	120-139	63	65	68	70	73	72	75	78	81	85	120-139
	60-64											60-64										
>180	70	72	73	75	77	85	86	88	90	93	>180	73	76	79	82	85	85	88	91	95	98	>180
160-179	66	67	69	71	72	80	81	83	85	87	160-179	63	70	73	76	79	78	81	84	87	91	160-179
140-159	62	64	65	67	68	75	76	78	80	82	140-159	63	65	67	70	73	72	75	78	81	84	140-159
120-139	64	65	67	68	70	70	72	74	76	78	120-139	58	60	62	65	68	67	69	72	75	78	120-139
	55-59											55-59										
>180	64	65	67	68	70	71	72	74	76	78	>180	67	69	72	75	78	77	80	83	86	90	>180
160-179	60	62	63	64	66	67	68	70	71	73	160-179	62	64	67	69	72	71	74	77	80	83	160-179
140-159	57	58	60	61	62	63	64	66	67	69	140-159	57	59	62	64	67	66	68	71	74	77	140-159
120-139	54	55	56	58	59	59	61	62	64	65	120-139	53	55	57	59	62	61	63	66	68	71	120-139
	50-54											50-54										
>180	58	59	60	62	63	64	65	67	68	70	>180	60	62	65	67	70	69	72	75	78	81	>180
160-179	55	56	57	58	60	60	61	63	64	66	160-179	56	58	60	63	65	64	66	69	72	75	160-179
140-159	52	53	54	55	57	57	58	59	61	62	140-159	52	54	56	58	61	59	62	64	67	70	140-159
120-139	49	50	51	52	54	54	55	56	58	59	120-139	48	50	52	54	56	55	57	60	62	65	120-139
	40-49											40-49										
>180	46	47	48	49	50	50	51	52	53	55	>180	47	49	51	53	55	54	56	58	61	63	>180
160-179	43	44	45	46	47	47	48	49	51	52	160-179	44	46	47	49	51	50	52	54	56	59	160-179
140-159	41	42	43	44	45	45	46	47	48	49	140-159	41	43	44	46	48	47	49	50	52	55	140-159
120-139	39	40	41	42	43	43	44	45	46	47	120-139	39	40	42	43	45	44	45	47	40	51	120-139
	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8		4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	
	Холестерин, ммоль на литр					Холестерин, ммоль на литр						Холестерин, ммоль на литр					Холестерин, ммоль на литр					

Низкий
 Умеренный
 Высокий
 Очень высокий

Сердечно-сосудистый риск у вашего пациента _____%

Рис. 2. Шкала определения сосудистого возраста.

140 мм рт.ст. и диастолического — ДАД выше 90 мм рт.ст., несмотря на предшествующий прием антигипертензивных препаратов). Не включали пациентов, получающих исходно более 4-х препаратов, с вторичной АГ, тяжелой сопутствующей патологией и при наличии противопоказаний и гиперчувствительности к иАПФ и БМКК. Назначение фиксированной комбинации периндоприла/амлодипина рекомендовалось в соответствии с инструкцией в дозах 5/5, 10/5, 5/10 и 10/10 мг в зависимости от предшествующей АГТ и зависело от решения лечащего врача. Лечение другими препаратами (бета-адреноблокаторы, антиагреганты, статины, нитраты) определял палатный врач. Во время стационарного этапа оценка эффективности терапии проводилась на основании динамики САД, ДАД, среднего и пульсового АД. Критериями эффективности служила также оценка внутривизитной и межвизитной вариабельности АД, изменение

качества жизни. Положительные результаты госпитального этапа суммированы в ранее опубликованной в 2014г работе [12].

На втором этапе (после выписки из стационара) на протяжении последующих 2-х лет (промежуточный контроль через 1 год, затем через 2 года), наблюдение и лечение за этим же контингентом больных осуществлялось участковыми терапевтами. Проводился контроль за динамикой АД, межвизитной вариабельностью САД/ДАД, приверженностью к терапии, некоторыми показателями гемодинамики (по данным ЭхоКГ), липидного спектра, креатинина и глюкозы. На основании предложенных новых экспертных систем (шкалы ASCORE и шкалы для расчета “сосудистого возраста”) практикующий врач оценивал индивидуальные риски ССО и динамику СВ в процессе лечения комбинированным препаратом периндоприл/амлодипин. Достоверную прогно-

стическую ценность 5-летней вероятности развития ССО определяли, используя такие показатели, как пол, возраст, курение, уровень САД, креатинина, глюкозы натощак, ОХС, ХС ЛВП. В расчетную модель включали наличие сахарного диабета и предшествующую АГТ. Расчет “сосудистого возраста” определялся по шкале абсолютного риска фатальных ССО SCORE для стран с высоким и низким исходным риском [11].

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica v.6 for Windows (StatSoft Inc., США, 2002). Все полученные данные представлены в виде средних (М) величин со стандартной ошибкой (m). При сравнении средних величин использовался t-критерий Стьюдента. Различия между М

в сравниваемых группах считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Из 35 стационарных больных с АГ, первоначально лечившихся фиксированной комбинацией периндоприла/амлодипина в подобранной дозе (5/5; 10/5; 5/10 и 10/10 мг) на протяжении 2-х лет осталось 30 человек, 12 мужчин и 18 женщин в возрасте $57,7 \pm 9,3$ лет (табл. 1). Пять человек из исследования выбыло по разным причинам (у двух появились отеки, у одного — кашель, двое — самостоятельно прекратили прием препарата).

Контингент больных оставался тяжёлым: всем диагностирована III стадия ГБ и преимущественно 3 степень повышения АД. Более трёх ФР имело 96,7% больных, 40% — до госпитализации в стационар перенесли инфаркт миокарда или ОНМК/ТИА. После первого года лечения на визите к терапевту величина САД/ДАД составляла $162,8 \pm 7,7 / 91,5 \pm 2,4$ мм рт.ст. То есть, уровень САД был существенно ниже, чем при первой госпитализации год назад ($184,2 \pm 7,6$; $p < 0,05$), в то время как приверженность к терапии оказалась не очень высокой — 63,4%. Для достижения целевого уровня АД, врач вынужден был скорректировать дозу периндоприла/амлодипина у 15 больных (до 10/10 мг). Таким образом, от дозы 5/10 мг пришлось отказаться, 6 больных принимали препарат в фиксированной композиции 10/5 и 24 — 10/10 мг. После коррекции дозы и проведенных бесед через 14 дней отмечено снижение АД до целевого уровня ($138,8 \pm 8,4 / 84,2 \pm 2,3$ мм рт.ст.; $p < 0,01$). В течение второго года наблюдения больные четко придерживались рекомендаций врача (приверженность — 83,4%), и после приглашения на контрольное обследование через 2 года лечения периндоприлом/амлодипином САД/ДАД оказалось на уровне $126,6 \pm 6,8 / 80,9 \pm 2,4$; $p < 0,001$). Частота сердечных сокращений в течение длительного периода наблюдения и лечения существенно не изменялась (табл. 2).

Одновременно с достоверным снижением САД/ДАД значимо ($p < 0,001$) уменьшилась его межвизитная вариабельность, которая через год составляла $3,7 \pm 0,4 / 2,1 \pm 0,5$, а после 2-х лет терапии $4,3 \pm 0,2 / 2,1 \pm 0,05$ (исходно при терапии в стационаре — $11,6 \pm 1,4 / 6,8 \pm 1,4$) (рис. 3).

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Значение
Число пациентов	30
Мужчины/женщины (абс./%)	12(40)/18(60)
Возраст, годы	$57,7 \pm 9,3$
Длительность АГ, годы	$11,2 \pm 2,1$
САД, мм рт.ст.	$162,8 \pm 7,7$
ДАД, мм рт.ст.	$91,5 \pm 2,4$
2 степень АГ (абс./%)	8/26,7
3 степень АГ (абс./%)	22/73,3
Индекс массы тела, кг/м ²	$34,3 \pm 3,2$
Курение (абс./%)	7/23,3
Дислипидемия (абс./%)	30/100,0
Абдоминальное ожирение (абс./%)	22/73,3
Нарушение толерантности к углеводам (абс./%)	7/23,3
Отягощенная наследственность (абс./%)	26/86,7
Гипертрофия левого желудочка (абс./%)	28/93,3
Микроальбуминурия (абс./%)	21/60,0
≥3 факторов риска (абс./%)	29/96,7
Атеросклероз брахиоцефальных артерий (абс./%)	14/46,7
ОНМК/ТИА в анамнезе (абс./%)	5/16,7
Ишемическая болезнь сердца (абс./%)	14/46,7
Инфаркт миокарда в анамнезе (абс./%)	7/23,3

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

Таблица 2

Динамика АД в течение двух лет наблюдения

Показатели	Исходно при госпитализации (2 года назад)	При выписке из стационара	Через 1 год при первом обращении	Через 1 год после коррекции лечения	Через 2 года
САД, мм рт.ст.	$184,2 \pm 7,6$	$142,1 \pm 13,8^{**}$	$162,8 \pm 7,7^*$	$138,8 \pm 8,4^{**}$	$126,6 \pm 6,8^{**}$
ДАД, мм рт.ст.	$104,6 \pm 7,2$	$84,3 \pm 5,7^*$	$91,5 \pm 2,4^*$	$84,2 \pm 2,3^*$	$80,9 \pm 2,4^*$
ЧСС, уд./мин	$76,8 \pm 1,8$	$78,1 \pm 1,9$	$77,8 \pm 1,5$	$76,3 \pm 1,8$	$73,7 \pm 1,6$

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ — различия по сравнению с исходными значениями.

Сокращения: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

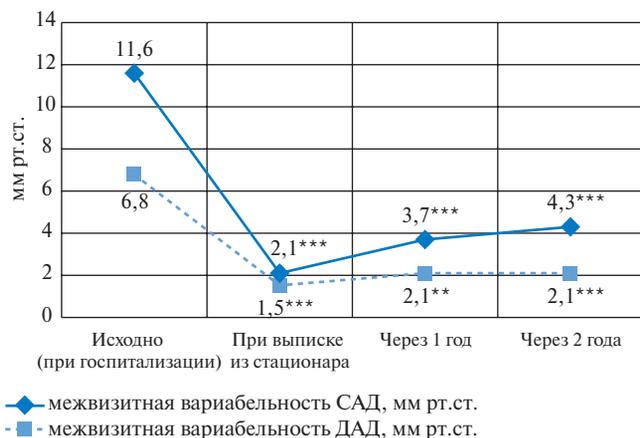


Рис. 3. Динамика межвизитной вариабельности систолического и диастолического АД, мм рт.ст.

Примечание: *** — $p < 0,001$ — по сравнению с исходным значением.

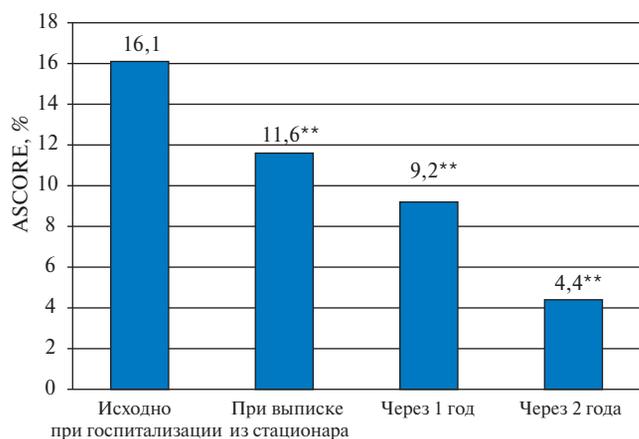


Рис. 4. Вероятный пятилетний риск сердечно-сосудистых осложнений (шкала ASCORE).

Примечание: ** — $p < 0,01$ по сравнению с исходными значениями.

Таблица 3

Динамика основных гемодинамических и биохимических параметров

Показатели	Исходно	Через 2 года
Фракция выброса, %	67,7±0,1	68,2±0,2*
Конечный диастолический объем, мл	136,0±2,8	127,1±2,9*
Конечный систолический объем, мл	44,2±1,2	40,3±1,3*
Межжелудочковая перегородка, мм	11,1±0,3	10,1±0,3*
Масса миокарда, г	238,4±9,0	196,3±9,0***
Индекс массы миокарда, г/м ²	138,6±5,7	114,1±5,8**
Общий холестерин, ммоль/л	6,7±0,6	4,7±0,6*
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	1,04±0,1	1,3±0,1*
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	3,9±0,3	2,9±0,3*
Триглицериды, ммоль/л	2,2±0,2	1,5±0,2*
Креатинин, мкмоль/л	95,2±2,2	90,9±3,1
Глюкоза, ммоль /л	6,1±0,1	5,7±0,1*

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ — различия по сравнению с исходными значениями.

Таблица 4

Динамика “сосудистого возраста” и 5-летнего риска ССО

Показатели	Исходно (при госпитализации)	При выписке из стационара	Через 1 год	Через 2 года
Паспортный возраст, годы	57,7±9,3	57,7±9,3	58,7±9,3	59,7±9,3
“Сосудистый возраст”, годы	72,1±2,73 [#]	60,7±2,6**	59,4±3,2**	56,6±4,3**
Общий риск, баллы	47,5±0,8	44,3±0,7**	41,6±1,8**	34,2±4,7**
Пятилетний риск ССО по шкале ASCORE, %	16,1±1,1	11,6±1,0**	9,2±2,0**	4,4±0,7**

Примечание: ** — $p < 0,01$ — различие по сравнению с исходными значениями, [#] — $p < 0,05$ — между исходным паспортным и сосудистым возрастом.

Поскольку в исследование изначально (2 года назад, на госпитальном этапе) были включены больные очень высокого риска (множественные ФР, сопутствующая патология, неконтролируемая АГ), на амбулаторном этапе, как указывалось выше, осуществлялся контроль за основными параметрами гемодинамики и биохимического статуса (табл. 3).

Необходимо отметить, что за 24 мес. наблюдения отрицательных изменений со стороны гемодинами-

ческих и функциональных параметров сердца зарегистрировано не было. Что касается уровня ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ, то наблюдались позитивные изменения, обусловленные контролируемым приёмом статинов. Достоверно уменьшился уровень глюкозы.

В рамках настоящей работы самое пристальное внимание уделялось оценке и последующей динамике вероятности развития пятилетнего риска ССО

с использованием шкалы ASCORE. Средний балл больных исходно (при госпитализации), через 1 и 2 года лечения периндоприлом/амлодипином составлял $47,5 \pm 0,8$; $41,6 \pm 1,8$; $34,2 \pm 4,7$ ($p < 0,01$) и соответствовал пятилетнему риску возникновения сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта в $16,1 \pm 1,1$; $9,2 \pm 2,0$ и $4,4 \pm 0,7\%$ ($p < 0,01$). Таким образом, вероятность ССО за 2 года уменьшилась на 11,7% (в 3,7 раза) (рис. 4).

Особенно показательно (прежде всего для понимания больного) изменялась величина СВ, что позитивно влияло на дальнейшую тактику лечения и на отношения врач-пациент (табл. 4). Как видно, показатель СВ при поступлении в стационар на 14,4 лет превышал реальный (паспортный) возраст больного ($p < 0,05$).

При выписке из стационара эти параметры максимально сближались, что, безусловно, оказывало влияние на приверженность к терапии. “Сосудистый возраст” после первого года терапии регистрировался в пределах реальных паспортных значений, а через 2 года лечения даже несколько уменьшился (до $56,6 \pm 4,3$ лет; $p < 0,01$). В течение этого периода не зарегистрировано ни одного случая серьезного ССО, в то время как число больных с низкой приверженностью к лечению сократилось в два раза (с 36,6 до 16,6%).

Обсуждение

Общие принципы ведения больных с АГ должны основываться на определении исходного уровня общего сердечно-сосудистого риска [1, 2]. Изложенный материал обосновывает использование новой оценочной шкалы (ASCORE), позволяющей рассчитать пятилетний суммарный сердечно-сосудистый риск (инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой смерти) у больных с АГ. Для оценки риска по этой шкале практическому врачу необходимо знать традиционные клинические (пол, возраст, статус курения, величину АД, предшествующую АГТ) и классические биохимические показатели (липидограмма, гликемия натощак, креатинин плазмы). Предварительная оценка вероятного риска ССО необходима не только врачу для определения дальнейшей тактики лечения, но может быть полезна каждому конкретному больному в плане повышения его приверженности к лечению [9]. Известно, что приверженность к лечению в России через 6 мес. терапии не превышает 48% [13]. Для повышения приверженности в практику вводится понятие “сосудистого возраста”, хотя трактовка этого понятия полностью не определена [14]. Тем не менее для практического применения, используя европейскую шкалу SCORE, показатель СВ можно определить на основании пола, возраста, курения, уровня САД и ОХС. В настоящей работе в условиях реальной клиниче-

ской практики впервые апробированы обе шкалы (пятилетняя оценка риска ССО и шкала СВ) для оценки эффективности пролонгированной терапии периндоприлом/амлодипином (на протяжении двух лет) у больных АГ с высокой и очень высокой степенью риска. Фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, как свидетельствуют мета-анализы, значительно улучшают приверженность больных к лечению [15]. В данном случае фиксированная комбинация периндоприла/амлодипина была назначена 35 стационарным больным АГ высокого и очень высокого риска с достижением у 82,9% больных целевого уровня АД, стабильностью контроля АД внутри и между визитами врача [12]. В дальнейшем (в поликлинических условиях) 30 больных продолжили комбинированный приём препарата с приверженностью к лечению в 63,4%. Через год была проведена коррекция терапии (увеличены дозы периндоприла/амлодипина до 10/5 и 10/10 мг), определен вероятный 5-летний риск ССО и “сосудистый возраст”, которые снизились, по сравнению с исходными, соответственно на 11,7% и на 15,5 лет. В результате значительно повысилась мотивация больных к лечению, возросла приверженность, которая к исходу второго года составила 83,4%. Значение межвизитной вариабельности САД на заключительном визите оказалось $4,3 \pm 0,2$ мм рт.ст., что ниже рекомендованного в настоящее время уровня (менее 4,8 мм рт.ст.). Значительно снизился риск ССО (до 4,4%), сосудистый возраст соответствовал паспортному (56,6 лет). Наше исследование, разумеется, не ставило перед собой грандиозных задач. И мы прекрасно понимаем, что, модифицируя ФР, снижая каждый отдельный ФР (САД, уровень ОХС, глюкозы) больной уменьшает свой собственный риск на несколько процентов. Потенциально снижая “сосудистый возраст” на несколько лет с помощью эффективной фиксированной комбинации, в перспективе каждый больной уменьшает риск возникновения фатальных и не фатальных сосудистых осложнений.

Заключение

Апробация новых экспертных систем (шкала пятилетней вероятности развития сердечно-сосудистого события и определение “сосудистого возраста” с использованием шкалы SCORE) в повседневном лечении больных АГ высокого и очень высокого риска имеет большую ценность, поскольку позволила впервые прогнозировать вероятность индивидуального риска ССО и возможность его снижения в связи с использованием эффективной АГТ. Предлагаемая европейским сообществом концепция “сосудистого возраста” способствовала повышению мотивации больных к соблюдению врачебных рекомендаций,

уменьшению ФР, снижению риска фатальных сосудистых осложнений. Фиксированная комбинация периндоприла/амлодипина, используемая в реальной клинической практике в течение двух лет, продемонстри-

ровала клиническую эффективность у больных с ранее неконтролируемой АГ, уменьшала межвизитную вариабельность АД, снижала индивидуальный риск ССО, повышала приверженность к терапии.

Литература

1. 2013 ESH/ESC GUIDELINES for the management of arterial hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2014; (1): 7-94. Russian. DOI:10.15829/1560-4071-2014-1-7-94. (Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013. Российский кардиологический журнал. 2014; (1): 7-94. DOI:10.15829/1560-4071-2014-1-7-94).
2. Chazova IE, Oschepkova EV, Zhernakova EV. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Clinical guidelines 2013. Cardiology Bulletin 2015; 1: 3-30. Russian (Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации 2013. Кардиологический вестник 2015; 1:3-30).
3. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of 10-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003; 4: 987-1003.
4. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care. The Framingham Heart Study. Circulation 2008; 117: 743-53.
5. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. BMJ 2007; 335: 136-9.
6. Shalnova SA, Kalinina AM, Deyev AD, et al. The Russian ORISKON expert system — Assessment of RISK of the Main Noninfectious diseases. Cardiovascular Therapy and Prevention 2013; 12 (4): 51-5. Russian (Шальнова С.А., Калинина А.М., Деев А.Д., Пустеленин А.В. Российская экспертная система ОРИСКОН — Оценка РИСКА Основных Неинфекционных заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2013; 12 (4): 51-5).
7. Prieto-Merino D, Dobson J, Gupta AK, et al. ASCORE: an up-to-date cardiovascular risk score for hypertensive patients reflecting contemporary clinical practice developed using the (ASCOT-BPLA) trial data. J. Hum. Hypertens 2013; 27(8): 492-6.
8. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicenter randomised controlled trial. Lancet 2005; 366(948): 895-906.
9. Karpov YuA, Sorokin EV. Influence of the combined hypotensive therapy on risk of cardiovascular complications and vascular age: results of the multicenter open research ADVANTAGE. Atmosphere. News of a cardiology of 2015; 3: 18-26. Russian (Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Влияние комбинированной гипотензивной терапии на риск сердечно-сосудистых осложнений и сосудистый возраст: результаты многоцентрового открытого исследования ADVANTAGE. Атмосфера. Новости кардиологии 2015; 3: 18-26).
10. Pharmakoepidemiologiya of an arterial Hypertension in Russia: the analysis of commitment of doctors (by results of a research PYTHAGORAS IV). Systemic Hypertensions 2015; 15(1): 19-25. Russian (Фармакоэпидемиология артериальной гипертонии в России: анализ приверженности врачей (по результатам исследования ПИФАГОР IV). Системные гипертонии 2015; 15(1): 19-25).
11. Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. Eur. Heart J 2010; 31: 2351-8.
12. Logacheva IV, Safronova VB, Maximov NI, Baranova SP. Practice of maintaining inpatients with an uncontrollable arterial hypertension. Russ J Cardiol 2014; 4(108): 75-81. Russian (Логачева И.В., Сафронова В.В., Максимов Н.И., Баранова С.П. Практика ведения стационарных больных с неконтролируемой артериальной гипертонией. Российский кардиологический журнал 2014; 4(108): 75-81).
13. Shalnova SA. Epidemiology of arterial hypertension in Russia: patient's portrait. Arterial hypertension 2008; 2(2): 5-10. Russian (Шальнова С.А. Эпидемиология артериальной гипертонии в России: портрет больного. Артериальная гипертония 2008; 2(2): 5-10).
14. Groenewegen K, den Ruijter H, Pasterkamp G, et al. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: a systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications. Eur. J. Prev. Cardiol 2015; pii: 2047487314566999. [Epub ahead of print].
15. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR, et al. Review Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension 2010; 55: 399-407.