

УДК 616.12–008.331.1–085

Німцович Т. І.^{1, 2}, Кравченко А. М.¹

Інформація про авторів

¹Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ, Україна

²Обласний кардіологічний диспансер, м. Хмельницький, Україна

Резюме. Обговорюються питання варіабельності артеріального тиску як фактора ризику інсульту, інфаркту міокарда та інших серцево-судинних ускладнень. Останніми роками міжвізитна варіабельність артеріального тиску привертає велику увагу як чинник, асоційований з прогнозом на тлі тривалої антигіпертензивної терапії. В огляді представлено дослідження, з яких видно, що використання окремих гіпотензивних препаратів (амлодипін, окремі діуретики) дозволяє знизити міжвізитну варіабельність артеріального тиску, що асоціюється зі зменшенням серцево-судинного ризику в клінічній практиці. Клінічне значення міжвізитної варіабельності та можливості її медикаментозної корекції вимагають подальших досліджень.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, артеріальний тиск, варіабельність, блокатори кальцієвих каналів.

Артеріальна гіпертензія (АГ) – провідний фактор ризику передчасної смерті, і згідно з доповіддю ВООЗ вона є причиною 12,8 % (7,5 млн) смертей у світі і

54 % смертей від серцево-судинної патології [1]. Упродовж останніх років з'являється все більше інформації про те, що, окрім рівнів артеріального тиску (АТ), значущим показником, який впливає на прогноз, є варіабельність АТ. Феномен варіабельності АТ відомий досить давно, уже в 70-х роках минулого століття обговорювалося клінічне значення цього показника для пацієнтів з АГ [1, 2]. Під варіабельністю АТ розуміють коливання АТ з плином часу, саме інтервали між вимірами покладені в основу класифікації варіабельності АТ, що перевищує фізіологічну норму. Водночас варіабельність можна оцінювати протягом хвилин, днів, тижнів і навіть місяців. Причини варіабельності АТ досить різноманітні – частина з них відображає лише ймовірні похибки вимірювань, що раніше давало привід вважати феномен варіабельності АТ як випадковий чинник. Однак деякі показники варіабельності відображають стан механізмів, що відповідають за регуляцію АТ і значною мірою впливають на розвиток серцево-судинних ускладнень [3, 4, 5]. Багато досліджень підтверджує, що показник варіабельності АТ має велике клінічне значення, саме він пов'язаний з такими феноменами, як АГ «білого халата», «маскована» АГ, епізодична АГ, а також визначає такі характеристики добового моніторингу АТ (ДМАТ), як ранкове підвищення АТ і зміна АТ у нічний час. Значення варіабельності офісного АТ, варіабельності 24-годинного АТ, оціненого при добовому моніторингу АТ, і варіабельності АТ при самоконтролі АТ (СКАТ) для прогнозування серцево-судинного ризику також обговорюється, але результати залишаються суперечливими [4, 5].

Нині на перший план виходить феномен варіабельності клінічного АТ, або так званої міжвізитної варіабельності АТ. Є досить переконливі докази, що вона є незалежним прогностичним фактором виникнення ускладнень АГ, а також може бути новим індикатором ефективності терапії [4, 6].

Відомо, що варіабельність АТ багато в чому залежить від ступеня зниження АТ в нічні години та величини й швидкості ранкового підвищення АТ, які своєю чергою асоційовані з ураженням органів-мішеней і ризиком серцево-судинних ускладнень [3, 5, 7].

Встановлено, що спонтанні коливання АТ упродовж доби відіграють велику роль у розвитку ендотеліальної дисфункції та атеросклерозу, що було продемонстровано на експериментальних моделях. Точний аналіз варіабельності АТ упродовж доби має безперечне патофізіологічне значення для розуміння механізмів, залучених у гомеостатичний контроль АТ у здорових осіб і при таких захворюваннях, як есенціальна та вторинна АГ, застійна серцева недостатність, цукровий діабет і хронічна хвороба нирок. Цей показник дозволяє судити про пошкодження органів-мішеней, зумовлених високим АТ і прогресуванням у них змін з плином часу. Незалежний зв'язок між високою варіабельністю АТ і клінічними результатами виявлено і в епідеміологічних дослідженнях [8].

В основу сучасної класифікації варіабельності АТ покладені тимчасові інтервали, упродовж яких оцінюють показник варіабельності АТ. Виділяють такі види варіабельності АТ [2, 9]:

1. Короткотривала:

а) від удару до удару (вимірюють інвазивно за допомогою спеціального приладу);

б) від вимірювання до вимірювання – варіабельність ДМАТ;

в) варіабельність офісного АТ – внутрішньовізитна.

2. Середньої тривалості: за кілька днів підряд (СКАТ).

3. Довготривала: від візиту до візиту – міжвізитна, або варіабельність клінічного АТ (традиційні вимірювання).

4. Сезонна (всі методи вимірювання).

Усі згадані показники варіабельності розраховують за величиною стандартного відхилення (SD) від відповідних вимірювань АТ. Застосовують також складніші методи аналізу, до яких належить розрахунок коефіцієнта варіації (співвідношення між SD і середнім АТ), а також розрахунок «істинної середньої варіабельності АТ» (ARV24), який, можливо, є найбільш точним способом. Цей індекс усереднює абсолютну різницю рівнів АТ між послідовними вимірами і таким чином враховує послідовність, в якій виконували вимірювання. Використання цих методик дає змогу виключити з аналізу нашарування добового ритму й зробити точнішим розрахунок варіабельності АТ. Як нормативи варіабельності критеріями є значення систолічного АТ (САТ) – 15/15 мм рт. ст. (день/ніч), діастолічного АТ (ДАТ) – 14/12 мм рт. ст. (день/ніч). Пацієнта відносять до групи з високою варіабельністю у разі перевищення хоча б одного із чотирьох критичних значень [4, 5, 9].

Варіабельність клінічного АТ, або міжвізитна варіабельність, найбільшою мірою пов'язана зі складною взаємодією різних регуляторних механізмів і необхідністю організму реагувати на «виклики» навколишнього середовища [10]. Це багатокomпонентний феномен, що залежить від активності людини, психологічних факторів, відповіді на антигіпертензивну терапію і стану нервової та гуморальної систем. Детермінанти варіабельності АТ були вивчені в декількох популяційних дослідженнях: найчастіше до них відносять вік, АТ, частоту серцевих скорочень (ЧСС), стать і зміну регуляції з боку центральної та периферичної нервової системи [11, 12]. Важливу роль відіграють поведінкові чинники. Існують докази того, що різке динамічне фізичне навантаження і емоційний стрес можуть підвищувати АТ

і посилювати його коливання, тоді як інші стани (сон, травлення тощо) призводять до його зниження. Також мають вплив барорефлекторні механізми, оскільки вони призводять до коливань АТ, пов'язаних зі змінами дихання, а також ритмічними змінами центральної вегетативної регуляції. Дійсно, рефлекси артеріальних барорецепторів, як було показано в експериментальних моделях, є своєрідним буфером для спонтанної варіабельності АТ. Їх інактивація в разі пошкодження каротидного синуса й аортальних нервів призводить до значного підвищення коливань АТ.

Мають свій вплив і гуморальні механізми у виникненні коливань АТ, насамперед такі гуморальні фактори, як ангіотензин, ендотелін, оксид азоту, брадикініни, інсулін тощо. Обговорюється наявність зв'язку між варіабельністю АТ і симпатичною активністю [9]. Водночас ураження органів-мішеней, артеріальна ригідність, дисфункція вегетативної нервової системи й порушення барорефлекторної активності є предикторами серцево-судинних ускладнень і можуть бути причиною підвищення варіабельності АТ. У зв'язку із цим існує думка про те, що цей показник є швидше маркером наявної патології, а не незалежним предиктором серцево-судинних ускладнень.

Однак останнім часом з'являється все більше доказів щодо показника міжвізитної варіабельності АТ як незалежного прогностичного фактора ризику серцево-судинних ускладнень [12, 13]. Дослідження ASCOT – перше найбільше дослідження, яке продемонструвало, що міжвізитна варіабельність АТ була більш потужним предиктором розвитку як інсульту, так і коронарних подій, порівняно з рівнем середнього АТ. Під час порівняння верхньої та нижньої частини децилів варіабельності між візитами САТ виявлено збільшення у 4 рази ризику розвитку інсульту й у 2–3 рази збільшення ризику коронарних ускладнень. Встановлено, що варіабельність клінічного САТ є сильним предиктором інсульту, серцевої недостатності, стенокардії та інфаркту міокарда. Прогностична значущість міжвізитної варіабельності САТ не залежала від ЧСС і не пов'язана з феноменом «білого халата» [6, 16].

Внутрішньовізитна варіабельність АТ також була, хоча й меншою мірою, предиктором як церебральних, так і коронарних подій. Такі ж закономірності були відзначені під час аналізу варіабельності АТ за даними ДМАТ і денного САТ, які вказували на ризик церебральних і коронарних ускладнень, але меншою мірою, ніж міжвізитна варіабельність. Ці дані переконливо свідчать про те, що саме висока міжвізитна варіабельність АТ є найбільш значущим фактором розвитку серцево-судинних ускладнень, у цьому, найбільшому за кількістю учасників (19 257), дослідженні. Міжвізитна варіабельність АТ виявилась більш потужним предиктором небажаних подій, ніж добова варіабельність, її прогностична значущість не залежала від середнього АТ упродовж усіх візитів у клініку і показників ДМАТ. Імовірно, що міжвізитна варіабельність АТ більшою мірою впливає на розвиток інсульту, ніж варіабельність добового АТ, у зв'язку з тіснішим зв'язком, з так званою нестабільністю АТ, тобто раптовими непередбачуваними коливаннями АТ у відповідь на зовнішні стимули [14, 15].

У дослідженні Nata Y. і співавт. було встановлено, що коефіцієнт варіації клінічного САТ також був вищим у 138 пацієнтів з інсультом, порівняно з показниками в контрольній групі [16]. У дослідженні Muntner P. було показано, що висока міжвізитна варіабельність АТ збільшує ризик смерті упродовж 14 років спостереження [17, 18]. У Honolulu Heart Program міжвізитну варіабельність САТ асоціювали з підвищеним ризиком коронарних подій навіть після усунення чинників, здатних вплинути на ці результати [19]. Окрім того, міжвізитна варіабельність АТ є незалежною детермінантою розвитку когнітивних порушень у пацієнтів літнього віку з високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень, що продемонстровано в дослідженні Nagai M. і співавт., в якому брав участь 201 пацієнт літнього віку з високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань. При цьому міжвізитну варіабельність вимірювали упродовж 12 візитів, а когнітивну функцію оцінювали за шкалами MMSE і GDS [20]. З огляду на високу прогностичну роль міжвізитної варіабельності АТ, цікавим видається зв'язок цього показника з іншими факторами ризику, зокрема із характеристиками артеріальної ригідності. Вважається, що артеріальна ригідність може бути одним із факторів, що призводять до підвищення варіабельності АТ. У дослідженні Muntner P. і співавт. пульсовий тиск і літній вік були незалежно пов'язані з високою міжвізитною варіабельністю САТ [18]. Lee H. T. і співавт. як маркер ригідності артеріальної стінки

запропонували оцінювати індекс артеріальної жорсткості, який можна використовувати як предиктор серцево-судинної смертності у пацієнтів з АГ. Цей показник характеризує не тільки власне артеріальну ригідність, а й варіабельність АТ упродовж доби, відображаючи функціональний стан вегетативної нервової системи. Lee H. T. і співавт. провели дослідження для виявлення взаємозв'язків між індексом артеріальної ригідності й варіабельністю АТ у пацієнтів з АГ при використанні ДМАТ. У дослідженні брали участь 644 пацієнти, які не отримували антигіпертензивну терапію. Встановлено, що варіабельність АТ є незалежним чинником підвищення індексу артеріальної ригідності [21]. Найбільш наочне значення міжсезонної варіабельності АТ продемонструвало дослідження PAMELA, під час проведення якого виявлено зміни клінічного і добового АТ залежно від пори року – найменші значення реєстрували влітку, а найбільші – взимку [9, 23]. Було продемонстровано статистично значущу зворотну залежність між ризиком серцево-судинної та загальної смерті й коливаннями АТ в денний і нічний час. Показано, що прогностичні можливості варіабельності АТ значно вищі порівняно зі співвідношенням денного і нічного АТ і середньодобової величини діастолічного АТ [24]. У дослідженні Ohasama також продемонстровано статистично значуще підвищення смертності від інсульту на тлі підвищення варіабельності АТ, а в дослідженні FINN-Home study показано, що висока варіабельність АТ і ЧСС при СКАТ є незалежним предиктором серцево-судинних ускладнень.

Ураховуючи вищевикладене, очевидно, що зниження варіабельності АТ, особливо варіабельності клінічного АТ, може розглядатися як одна із цілей антигіпертензивної терапії. З огляду на значущість симпатичної активності у виникненні коливань, можна припустити, що препарати із центральною симпатолітичною активністю повинні покращувати показники варіабельності. Крім того, інактивація симпатичної активності може сприяти регресу гіпертрофії лівого шлуночка, поліпшенню метаболічних показників і тканинної перфузії. Вірогідно, що всі ці ефекти мають допомогти забезпечити пацієнтам з АГ більш виражений захист серцево-судинної системи, ніж просте зниження АТ [7]. Сучасний погляд про вплив антигіпертензивної терапії на варіабельність добового АТ демонструє дослідження X-CELLENT. Під час оцінювання показника варіабельності АТ і ЧСС використовували середні значення АТ і стандартне відхилення. Було показано, що тільки амлодипін і індапамід уповільненого вивільнення істотно

знижували варіабельність САТ. Дія амлодипіну на варіабельність АТ визначалася зниженням АТ і впливом на вегетативну нервову систему, в той час як механізм дії індапаміду до кінця не вивчений, обговорюється його вплив на артеріальну ригідність. Можливості антигіпертензивної терапії на міжвізитну варіабельність АТ продемонстровані в уже згаданому дослідженні ASCOT. Варіабельність АТ між візитами була завжди нижча у хворих, які отримували амлодипін + периндоприл, порівняно з групою, які отримували атенолол з бендрофлуметіазидом [16, 19]. У цьому дослідженні в пацієнтів, які отримували лікування амлодипіном з периндоприлом, порівняно з хворими, які отримували лікування атенололом із бендрофлуметіазидом, відзначали зниження ризику інсульту на 23 % і коронарних ускладнень на 13 %. Вплив різних класів антигіпертензивних препаратів на варіабельність АТ було проаналізовано в метааналізі, проведеному Rothwell P. і співавт. [3].

У програмі КОНСТАНТА (1520 досліджуваних) також показано зменшення міжвізитної варіабельності в пацієнтів у разі приймання амлодипіну й периндоприлу в реальній клінічній практиці [21]. Метааналіз 389 досліджень показав, що блокатори кальцієвих каналів володіли незаперечною перевагою перед іншими класами антигіпертензивних препаратів щодо зменшення показника варіабельності АТ. Також ефективність була доведена і для непетльових діуретиків у проспективному дослідженні, де показано, що зниження величини варіабельності зменшувало ризик інсульту, але не інфаркту міокарда [25]. Нещодавній метааналіз даних рандомізованих досліджень, які порівнюють ефективність різних антигіпертензивних режимів один з одним і з плацебо, показав, що блокатори кальцієвих каналів і тiazидні діуретики знижують варіабельність АТ, а бета-блокатори й інгібітори АПФ, навпаки, підвищують її. Однак є і протилежні дані. Так, зокрема в дослідженні Muntner P. було показано, що всі антигіпертензивні препарати незалежно від класу призводять до зростання міжвізитної варіабельності АТ. Можливим поясненням цього факту може бути низька прихильність до приймання препаратів [18].

Таким чином, варіабельність АТ – складний багатокomпонентний феномен, який відображає коливання АТ упродовж різних проміжків часу.

Прогностична значущість варіабельності офісного АТ, а також варіабельності 24-годинного АТ, оціненого при ДМАТ, і варіабельності АТ під час домашнього контролю артеріального тиску остаточно не встановлена, а дані щодо їх значення суперечливі. Останніми роками на перший план виходить феномен варіабельності клінічного АТ, або так звана міжвізитна варіабельність. Донедавна значення цього показника недооцінювали, проте результати останніх проведених досліджень дозволяють говорити про його значущість в оцінюванні серцево-судинного ризику й прогнозуванні серцево-судинних ускладнень. Безсумнівно, для уточнення механізмів, що лежать в основі варіабельності АТ і можливих методів лікування, потрібні нові дослідження.

Nimtsovych TI^{1, 2}, Kravchenko AM¹

Author information

1Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine,
Kyiv, Ukraine

2Khmelnyskyi Regional Cardiologic Dispensary, Khmelnytskyi, Ukraine

The blood pressure variability: clinical importance and correction

SUMMARY. The phenomena of blood pressure variability (BPV) was studied for a long time, however, recently, it has made a comeback in the scientific literature. The review covered the BPV aspects as a risk factor for stroke, myocardial infarction and other cardiovascular complications. In recent years, the visit-to-visit BPV attracted much attention as a prognostic factor, as well as a potential therapeutic target in patients, receiving long-term antihypertensive therapy. The review included a number of studies, demonstrated the visit-to-visit BPV

reduction by usage of certain antihypertensive drugs (amlodipine, diuretics), associated with the cardiovascular complications rate decrease in real-life clinical settings. In particular, the analysis of the ASCOT trial showed the high significance of visit-to-visit BPV as stroke and coronary events predictor. Despite the confirmed BPV importance in cardiovascular risk prediction, the magnitude of these effects is not the same for various BPV parameters due to different underlying pathophysiological mechanisms. The further thoroughly designed studies were aimed to determine the clinical visit-to-visit BPV significance and the pharmacological correction possibility was warranted.

KEYWORDS: arterial hypertension, blood pressure variability, calcium channel blockers.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ REFERENCES

1. Rosner B, Polk B. The implications of blood pressure variability for clinical and screening purposes. *Chronic Dis.* 1979;32(6):451–61.

2. Шаварова ЕК, Муфтеева ЭТ, Кобалава ЖД. Риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертонией: эволюция взглядов. *Артериальная гипертензия.* 2009;15(3):314–9. Shavarova EK, Mufteeva ET, Kobalava ZD. [Cardiovascular risk in patients with arterial hypertension: an evolution

of views. *Arterialnaya gipertenziya*]. 2009;15(3):314–9. (in Russian).

3. Rothwell PM. Limitations of usual pressure hypothesis and the importance of variability, instability and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375(9718):938–48. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60309-1

4. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR. Prognostic significance 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

5. Остроумова ОД, Гусева ТФ, Хворостяная ИВ. Вариабельность артериального давления – новая мишень для профилактики инсульта. *Фарматека*. 2012;14(247):39–44. Ostroumova OD, Gusev TF, Hvorostyany IV. [Blood Pressure Variability – New Target For Stroke Prevention]. *Farmateka*. 2012;14(247):39–44. (in Russian).

6. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CR, Pierdomenico SD, Verdecchia P, Eguchi K, Kario K, Hoshida S, Polonia J, de la Sierra A, Hermida RC, Dolan E, O'Brien E, Roush GC; ABC-H Investigators. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) meta-analysis. *Hypertension*. 2016; 67:693–700.

7. Wittke E, Fuchs SC, Fuchs FD, Moreira LB, Ferlin E, Cichelero FT, Moreira CM, Neyeloff J, Moreira MB, Gus M. Association between different measurements of blood pressure variability by ABP monitoring and ankle-brachial index. *BMC Cardiovasc. Disorders*. 2010;10:55. DOI: 10.1186/1471-2261-10-55

8. Grassi G, Mancia G. Mechanisms and clinical implications of blood pressure variability. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2000;35:7(suppl. 4):15–9.

9. Остроумова ОД, Гусева ТФ, Абакумов ЮЕ, Батутина АМ. Вариабельность систолического и диастолического артериального давления при артериальной гипертензии:

клиническая значимость, возможные патогенетические механизмы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003;2:91–4. Ostroumova OD, Guseva TF, Abakumov YuYe, Batutina AM. [Systolic and Diastolic Blood Pressure Variability in arterial hypertension: clinical significance, possible pathogenetic mechanisms]. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2003;2:91–4. (in Russian).

10. Горбунов ВМ. Вариабельность артериального давления как новая мишень антигипертензивной терапии: фокус на фиксированную комбинацию амлодипина и периндоприла аргинин. Российский кардиологический журнал. 2012;5:98–104. Gorbunov VM. [Blood pressure variability as a new target for antihypertensive therapy: focus on the fixed combination of amlodipine and perindopril arginin]. Russian Journal of Cardiology. 2012;5:98–104. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2012-5-98-104>. (in Russian).

11. Zhang Y, Agnoletti D, Blacher J, Safar ME. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability. Hypertension. 2011;58(2):155–60.

12. Frattola A, Mancia G, Parati G, Rienzo M. Blood pressure variability. Importance in research and in clinical hypertension. Arq. Bras. Cardiol. 1996;67(2):131–3.

13. Weber MA, Neutel JM, Smith DHG, Graettinger WF. Diagnosis of mild hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. Circulation. 1994;90:2291–8.

14. Hansen TW, Li Y, Staessen JA. Blood pressure variability remains an elusive predictor of cardiovascular outcome. Am. J. Hypertens. 2009;22(1):3–4.

15. Горбунов ВМ. Значение исследования различных видов вариабельности артериального давления у больных с артериальной гипертензией. Кардиология. 1997;37:66–9. Gorbunov VM. [The significance of the study of different types of blood pressure variability in patients with arterial hypertension]. Kardiologiya. 1997;37:66–9. (in Russian).

16. Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: The Finn-Home Study. *Hypertension*. 2012;59(2):212–8.

17. Rothwell PM, Webb AJS. Effect of dose and combination of antihypertensives on interindividual blood pressure variability: a systematic review. *Stroke*. 2011;42:2860–5.

18. Muntner P, Shimbo D, Tonelli M, Reynolds K, Arnett DK, Oparil S. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. *Hypertension*. 2011;57:160–6.

19. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; 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.

20. Лямина СВ, Лямина НП, Сенчихин ВН, Додина КА. Вариабельность артериального давления и сосудистый кровоток в молодом возрасте при артериальной гипертонии. *Фундаментальные исследования*. 2009;10:16–20. Lyamina SV, Lyamina NP, Senchikhin VN, Dodina KA. [Variability of blood pressure and vascular blood flow in young with arterial hypertension]. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2009;10:16–20. (in Russian).

21. Кобалава ЖД, Котовская ЮВ, Лукьянова ЕА. Комбинированная терапия артериальной гипертонии с использованием фиксированной комбинации периндоприла аргинина / амлодипина в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. *Кардиология*. 2013; 6:25–34. Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Lukyanova EA. [Combined Therapy of Arterial Hypertension With the Fixed Combination of Perindopril Arginine/Amlodipine in Real Clinical Practice: the Organization and the Main Results of the Program

CONSTANTA]. Kardiologija. 2013;6:25–34. (in Russian).

22. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, Simoons ML, Deckers JW, Fox KM; EUROPA Investigators. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. Am Heart J. 2010;159(5):795–802. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.12.042.

23. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, 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). European Heart Journal. 2013;34:2159–219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh151>

24. Masaki K, Yano K, Chen R, Rodrigues B, Curb JD. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. Lancet. 2001;358(9279):351–5.

25. Corrao G, Rea F, Ghirardi A, Soranna D, Merlino L, Mancia G. Adherence with antihypertensive drug therapy and the risk of heart failure in clinical practice. Hypertension. 2015;66:742–9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05463

Стаття надійшла в редакцію 15.02.2018 р.