

Исследование ПРОРЫВ 2: Часть II. Влияние фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин на вариабельность артериального давления и качество жизни больных с исходно неконтролируемой артериальной гипертензией

*В.М. Горбунов, Ю.А. Карпов, А.Д. Деев
от имени участников исследования ПРОРЫВ 2*

В последнее время всё большее внимание уделяется влиянию антигипертензивной терапии на вариабельность артериального давления (АД). В статье подробно описаны результаты исследования ПРОРЫВ 2, в котором наряду с эффективностью и безопасностью фиксированной комбинации (ФК) периндоприла аргинин/амлодипин (Престанс, Лаборатории Сервье) изучалось влияние препарата на вариабельность АД (на основании данных суточного мониторинга и самоконтроля), а также на качество жизни (с помощью специализированного опросника Марбургского университета). Выявлен ряд благоприятных дополнительных фармакодинамических эффектов ФК периндоприла аргинин/амлодипин: снижение вариабельности АД, равномерность 24-часового антигипертензивного эффекта, положительное влияние на весь спектр показателей качества жизни.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированная комбинация периндоприла аргинин/амлодипин, вариабельность артериального давления, качество жизни, индекс сглаживания (smoothness index).

Основной целью лечения артериальной гипертензии (АГ) является снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. Для выполнения этой задачи необходимо достижение целевых значений клинического артериального давления (АД). В настоящее время это положение можно распространить и на величины АД, измеряемого вне клиники [1, 2].

Однако в последнее время появляется всё больше доказательств того, что профилактическая эффективность лечения АГ может быть связана и с другими факторами, независимыми от достигнутых средних уровней АД. Одним из таких факторов является вариабельность АД (ВАД), особенно долгосрочная (так называемая “межвизитная” ВАД). Как известно, в исследовании ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm) вари-

абельность систолического АД (САД) “от визита к визиту” оказалась сильным предиктором инсульта и коронарных событий. Прогностическое значение этого показателя было подтверждено в процедуре многофакторного дисперсионного анализа с учетом основных факторов риска [3]. При этом “межвизитная” ВАД в группе лечения периндоприла аргинином/амлодипином была значительно меньше в течение всего срока наблюдения, чем в группе лечения на основе атенолола. Результаты этого и некоторых других исследований позволили обозначить актуальную научную проблему – “ВАД как новая мишень антигипертензивной терапии”.

Одним из аспектов этой проблемы, несомненно, является дальнейшее исследование влияния комбинации периндоприла аргинин/амлодипин (Престанс) на ВАД. При планировании программы ПРОРЫВ 2 мы постарались учесть современные тенденции в изучении этого показателя, такие как использование амбулаторных методов измерения АД для оценки долгосрочной ВАД, внимание к социально-психологическим характеристикам пациентов, влияющим на приверженность лечению и, опосредованно, на ВАД.

Целью фрагмента исследования ПРОРЫВ 2, описываемого в данной работе, являлось изучение влияния фиксированной комбинации (ФК) периндоприла аргинин/амлодипин на различные показатели ВАД и качество жизни (КЖ) у больных с исходно неконтролируемой на фоне терапии АГ.

Владимир Михайлович Горбунов – профессор, рук. лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических инфекционных заболеваний ФГБУ “ГНИЦ профилактической медицины” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва.

Юрий Александрович Карпов – профессор, первый заместитель генерального директора ФГБУ “РКНПК” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва.

Александр Дмитриевич Деев – канд. физ.-мат. наук, рук. лаборатории биостатистики ФГБУ “ГНИЦ профилактической медицины” Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Материал и методы

Протокол исследования подробно описан нами ранее [4]. В программе принимали участие врачи из различных городов Российской Федерации. Основными критериями включения больных были:

- 1) возраст 19–75 лет;
- 2) неэффективность предшествовавшей антигипертензивной терапии (клиническое АД >140/90 мм рт. ст. на визите отбора, усредненное дневное АД по данным суточного мониторирования АД (СМАД) >135/85 мм рт. ст. на визите включения);

3) наличие информированного согласия.

Основные критерии исключения:

- 1) клиническое АД на визите отбора \geq 180/110 мм рт. ст.;
- 2) выраженный эффект “белого халата” – среднедневное АД на визите включения <135/85 мм рт. ст.;
- 3) прием трех и более антигипертензивных препаратов;
- 4) любые серьезные сопутствующие заболевания, затрудняющие выполнение протокола исследования или требующие регулярного приема антигипертензивных препаратов.

В программу включались пациенты, которым врач в рутинной клинической практике решил отменить предшествовавшую неэффективную антигипертензивную терапию и назначить ФК периндоприла аргинин/амлодипин в дозе, необходимой больному в зависимости от уровня АД и количества принимавшихся препаратов.

Исследование было открытым, несравнительным. Продолжительность программы составила 3 мес. За это время было предусмотрено 6 визитов: В0 – визит отбора: оценка соответствия критериям включения, начало обследования, установка монитора АД; В1 – визит включения: завершение обследования, анализ данных СМАД, назначение ФК периндоприла аргинин/амлодипин. На визитах В2–В4 (после 2 нед, 1 и 2 мес лечения) проводилась коррекция дозы препарата. На визите В5 выполнялось итоговое обследование.

Самоконтроль АД (СКАД) проводился на протяжении всей программы. Пациенты были проинструктированы по методике СКАД и заполняли специально разработанные дневники. Артериальное давление следовало измерять в положении сидя, на одной и той же рабочей руке, после 5-минутного отдыха, с 1–2-минутными интервалами между измерениями. Проводилось по 3 измерения АД утром после пробуждения (до завтрака и перед приемом ФК периндоприла аргинин/амлодипин) и вечером перед ужином. Вариабельность АД на визите определяли как стандартное отклонение от среднего (SD) по результатам измерений АД в течение 6 дней, предшествовавших дню визита.

Суточное мониторирование АД. Артериальное давление измерялось на недоминантной руке в дневной период с 7:00 до 23:00 каждые 15 мин, в ночной период – с 23:00 до 7:00 каждые 30 мин. Анализировались следующие основные показатели:

1) усредненные показатели за 24 ч и отдельно за дневной и ночной периоды;

2) максимальные величины АД;

3) индексы ВАД оценивали как SD с помощью процедуры дисперсионного анализа с учетом влияния усредненных уровней АД;

4) характеристику равномерности антигипертензивного эффекта – индекс сглаживания (smoothness index) определяли как величину, обратную коэффициенту вариации 24 почасовых эффектов препарата [5]. Для расчета этого показателя сопоставляли результаты СМАД на визитах В5 и В1.

Оценка КЖ. Для оценки КЖ больных применялась адаптированная и валидизированная для русскоязычной популяции версия опросника Марбургского университета General Well-Being Questionnaire (GWBQ) [6, 7]. Опросник основывается на результатах самооценки больным своего состояния и включает в себя 8 клинических шкал: I – физическое самочувствие (жалобы), II – работоспособность, III и IV – позитивное и негативное психологическое самочувствие соответственно, V – психологические способности, VI – социальное самочувствие, VII – способность к социальным контактам, VIII – сексуальные способности у мужчин. При оценке динамики показателей шкал опросника GWBQ учитывалось, что снижение показателей по I и IV шкалам и повышение по остальным шкалам свидетельствуют об улучшении КЖ. Показатели шкалы VIII не оценивались, так как в исследовании принимали участие и мужчины, и женщины.

Качество жизни оценивалось до начала терапии ФК периндоприла аргинин/амлодипин (В1), а также после длительного лечения изучаемым препаратом (В5). Анализ проведен старшим научным сотрудником ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” (ГНИЦПМ) Министерства здравоохранения РФ канд. мед. наук Г.Ф. Андреевой.

Статистический анализ. Для статистического анализа использовали процедуры однофакторного и многофакторного дисперсионного анализа в системе SAS. Дополнительно был проведен непараметрический дисперсионный анализ. Принципиальных различий между результатами параметрического и непараметрического дисперсионного анализа получено не было. Данные представлены как средние со стандартным отклонением либо стандартной ошибкой ($M \pm SD$, $M \pm m$). Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования

Всего в исследование в 50 городах РФ кардиологами было включено 90 больных АГ (средний возраст $52,7 \pm 12,2$ года, средняя продолжительность заболевания $8,5 \pm 2,0$ года; 53 мужчины). Клиническую характеристику пациентов см. в предыдущей публикации [4]. Антигипертензивные препараты до включения в исследование прини-

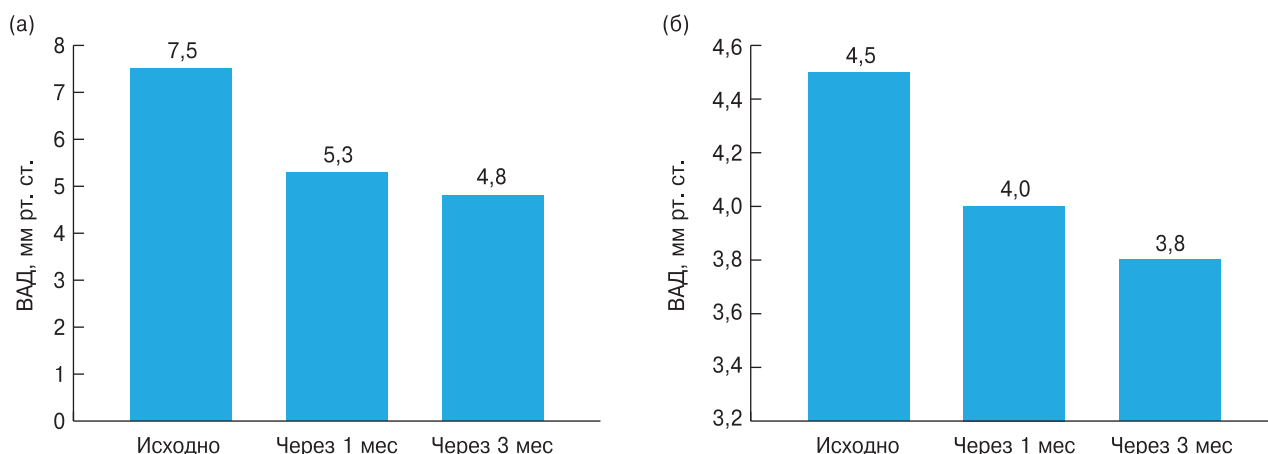


Рис. 1. Динамика ВАД (утро + вечер) по данным СКАД (n = 86). а – САД, б – ДАД. Достоверность различий для всех показателей $p < 0,0001$.

мали все больные: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – 70% пациентов, β -блокаторы – 29%, антагонисты кальция – 17%, блокаторы ангиотензиновых рецепторов – 12%, диуретики – 12%. Различные ФК принимали 10 больных. Из других значимых препаратов приме-

нялись статины, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, триметазидин, нитраты, ивабрадин.

Фиксированная комбинация периндоприла аргинин/амлодипин (Престанс) в дозе 5/5 мг была назначена 49% больных, в дозе 10/5 мг – 33%, в дозе 10/10 мг – 18%.

Таблица 1. Динамика АД и ЧСС по данным клинического измерения, СМАД и СКАД (M \pm SD)

Показатель	Исходно	Через 2 нед	Через 3 мес
На визите			
САД/ДАД, мм рт. ст.	161,4 \pm 10,0/94,9 \pm 7,5	–	127,7 \pm 8,5/77,8 \pm 6,0
ЧСС, в 1 мин	76,4 \pm 9,1	–	69,9 \pm 6,2
СМАД			
САД/ДАД, мм рт. ст.			
среднесуточное	152,8 \pm 10,5/90,0 \pm 7,5	–	125,6 \pm 25,2/81,0 \pm 11,1
среднее дневное	155,0 \pm 11,3/92,8 \pm 8,3	–	129,2 \pm 13,9/80,7 \pm 7,4
среднее ночное	139,5 \pm 12,7/83,2 \pm 9,3	–	122,9 \pm 10,8/73,9 \pm 8,6
СКАД			
САД/ДАД, мм рт. ст.			
утреннее	–	148,4 \pm 16,6/88,4 \pm 10,5	125,2 \pm 10,3/76,8 \pm 7,4
вечернее	–	147,0 \pm 16,4/87,4 \pm 10,8	129,9 \pm 12,7/78,0 \pm 8,7
ЧСС, в 1 мин			
утренняя	–	72,6 \pm 10,2	69,2 \pm 8,1
вечерняя	–	73,8 \pm 9,1	69,9 \pm 7,7

Примечание. Достоверность различий для всех показателей $p < 0,0001$.
Обозначения: ДАД – диастолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 2. Динамика максимальных значений АД (мм рт. ст.) по данным СКАД (M \pm m)

Показатель	Визит 1	Визит 3	Визит 5	Показатель	Визит 1	Визит 3	Визит 5
САД				ДАД			
утро + вечер	156,5 \pm 0,8	136,9 \pm 0,8*	133,1 \pm 0,8**	утро + вечер	93,5 \pm 0,5	83,9 \pm 0,4*	81,9 \pm 0,5**
утро	157,3 \pm 1,2	137,3 \pm 1,1*	130,0 \pm 1,2***	утро	94,0 \pm 0,6	84,6 \pm 0,6*	80,7 \pm 0,7***
вечер	155,6 \pm 1,2	136,6 \pm 1,1*	136,3 \pm 1,2	вечер	93,0 \pm 0,6	83,2 \pm 0,6*	83,2 \pm 0,7

* $p < 0,0001$ в сравнении с визитом 1; ** $p < 0,01$ в сравнении с визитом 3; *** $p < 0,0001$ в сравнении с визитом 3.

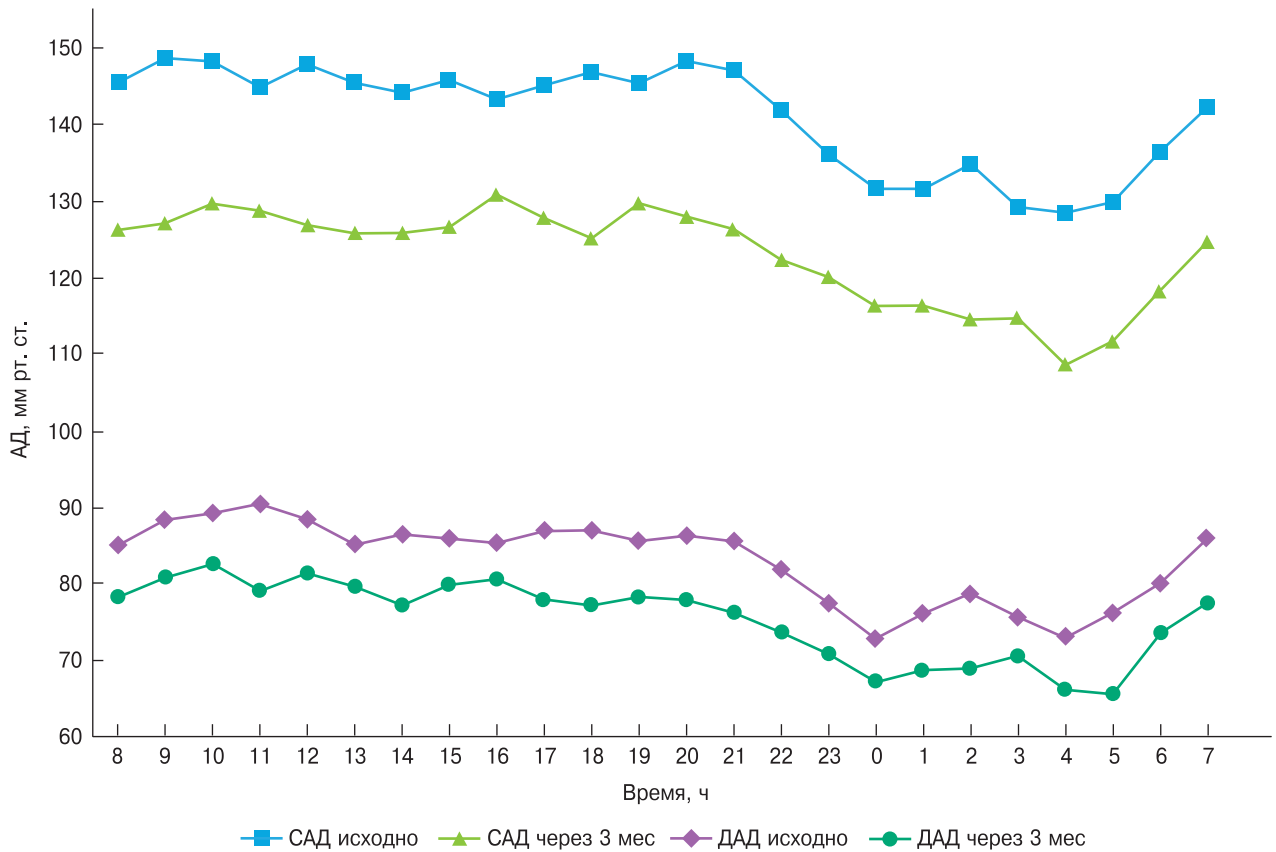


Рис. 2. Суточная динамика АД по данным СМАД на исходном визите и через 3 мес.

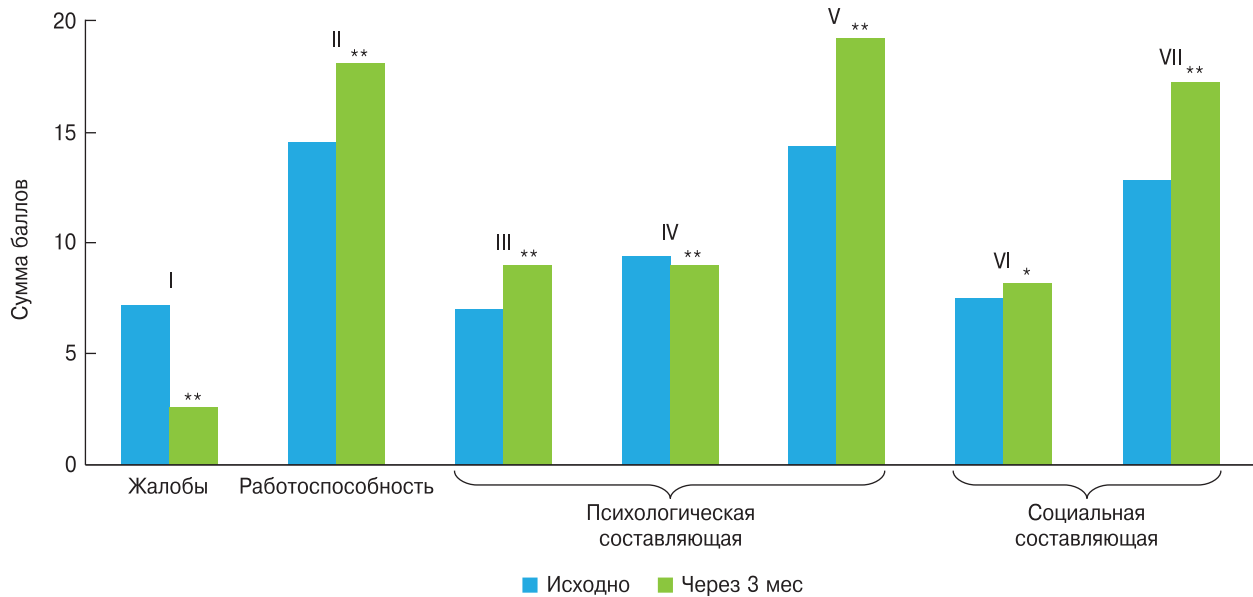


Рис. 3. Показатели КЖ по опроснику Марбургского университета GWBQ (n = 86). I–VII – шкалы, пояснения в тексте. * p < 0,05, ** p < 0,01.

Полностью закончили исследование 86 пациентов. Причины выбытия 4 больных не были связаны с приемом изучаемой ФК.

Антигипертензивный эффект ФК периндоприла аргинин/амлодипин. Фиксированная комбинация периндо-

прила аргинин/амлодипин в изучавшихся дозировках вызвала выраженный антигипертензивный эффект по данным всех трех методов измерения АД (табл. 1; подробнее см. [4]). На фоне приема препарата отмечалось достоверное уменьшение частоты сердечных сокращений.

Таблица 3. Динамика дополнительных показателей СМАД

Показатель	Визит 1	Визит 5
ВАД, мм рт. ст.		
САД		
24 ч	9,3 ± 0,3	7,7 ± 0,4**
день	9,3 ± 0,3	8,1 ± 0,4*
ночь	8,9 ± 0,6	7,0 ± 0,8*
ДАД		
24 ч	7,2 ± 0,3	7,3 ± 0,4
день	7,3 ± 0,3	7,5 ± 0,4
ночь	7,0 ± 0,5	6,9 ± 0,7
Максимальное АД, мм рт. ст.		
САД		
24 ч	147,1 ± 0,6	127,2 ± 0,7***
день	152,7 ± 0,7	132,5 ± 0,9***
ночь	135,9 ± 1,0	116,7 ± 1,2***
ДАД		
24 ч	87,5 ± 0,5	79,2 ± 0,6***
день	91,6 ± 0,6	83,4 ± 0,7***
ночь	79,1 ± 0,8	70,5 ± 0,9***
Показатели равномерности антигипертензивного эффекта		
Индекс сглаживания		
САД	–	1,21
ДАД	–	0,71

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,0001 в сравнении с визитом 1.

Вариабельность АД по данным СКАД. Прием ФК периндоприла аргинин/амлодипин сопровождался снижением ВАД (рис. 1) и усредненных по группе максимальных

уровней АД по данным СКАД. Эффект наиболее нагляден при сопоставлении показателей САД на визитах В3 и В1.

Дополнительные показатели СМАД. Фиксированная комбинация периндоприла аргинин/амлодипин вызывала равномерный 24-часовой антигипертензивный эффект (рис. 2, см. также высокие значения индекса сглаживания для САД), снижение краткосрочной вариабельности САД и выраженное снижение максимальных значений АД. Влияние ФК периндоприла аргинин/амлодипин на дополнительные показатели СМАД представлено в табл. 2 и 3.

Влияние ФК периндоприла аргинин/амлодипин на КЖ больных. При оценке исходных показателей КЖ не было выявлено достоверных различий между группами больных, получавших ФК периндоприла аргинин/амлодипин в дозах 5/5, 10/5 и 10/10 мг. При анализе динамики показателей КЖ у всех больных (табл. 4, рис. 3) выявлено достоверное улучшение всех показателей, характеризующих КЖ: уменьшилось количество жалоб (I шкала), улучшились работоспособность больных (II шкала), психологическая (III–V шкалы) и социальная (VI, VII шкалы) составляющие КЖ. Необходимо указать, что снижение показателей по шкалам I и IV (жалобы и негативное самочувствие) свидетельствует об улучшении КЖ.

При раздельном анализе показателей трех групп лечения (дозы 5/5, 10/5 и 10/10 мг) сохранялись общие закономерности “поведения” КЖ, которые были описаны выше: на фоне длительной терапии отмечалось достоверное улучшение практически всех составляющих. Исключением стала лишь одна из переменных, характеризующих социальное самочувствие больных (шкала VI): на фоне длительной терапии ФК периндоприла аргинин/амлодипин в дозе

Таблица 4. Динамика показателей КЖ

Группа больных и срок наблюдения	Шкалы опросника GWBQ						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
Все больные (n = 86)							
исходно	7,23 ± 0,34	14,45 ± 0,25	7,01 ± 0,31	9,41 ± 0,47	14,30 ± 0,35	7,45 ± 0,20	12,81 ± 0,34
после лечения	2,56 ± 0,40**	18,14 ± 0,26**	8,96 ± 0,33**	8,96 ± 0,33**	19,20 ± 0,37**	8,22 ± 0,21*	17,21 ± 0,35**
Больные, принимавшие дозу 5/5 мг (n = 43)							
исходно	7,88 ± 0,51	13,83 ± 0,33	6,67 ± 0,42	10,04 ± 0,62	14,06 ± 0,47	7,55 ± 0,27	12,06 ± 0,45
после лечения	3,02 ± 0,51**	17,95 ± 0,33**	8,41 ± 0,42*	3,93 ± 0,62**	19,09 ± 0,47**	7,90 ± 0,27 ns	16,81 ± 0,45**
Больные, принимавшие дозу 10/5 мг (n = 28)							
исходно	7,53 ± 0,61	14,10 ± 0,39	6,80 ± 0,50	9,63 ± 0,74	14,60 ± 0,56	7,56 ± 0,33	12,86 ± 0,45
после лечения	2,28 ± 0,61**	18,56 ± 0,42**	9,30 ± 0,54**	4,45 ± 0,79**	19,60 ± 0,60**	8,53 ± 0,35*	16,81 ± 0,45**
Больные, принимавшие дозу 10/10 мг (n = 15)							
исходно	8,12 ± 0,83	15,43 ± 0,54	7,56 ± 0,69	8,56 ± 1,02	14,25 ± 0,77	7,25 ± 0,45	13,50 ± 0,74
после лечения	2,39 ± 0,89**	17,90 ± 0,54**	9,16 ± 0,73*	3,16 ± 1,08**	18,98 ± 0,84**	8,25 ± 0,48 ns	17,36 ± 0,76**

* p < 0,05; ** p < 0,01. Обозначения: ns – недостоверно.

10/5 мг отмечалось более значимое улучшение показателей этой шкалы ($p < 0,03$) в сравнении с показателями при терапии дозами 5/5 и 10/10 мг.

Обсуждение

Подробное изучение антигипертензивной эффективности ФК периндоприла аргинин/амлодипин актуально с научной и практической точек зрения. Как справедливо указывают авторы исследования КОНСТАНТА, целями проведения подобных исследований в реальной клинической практике являются не только демонстрация современной тактики ведения больных АГ, но и привлечение внимания врачей к проблемам ВАД и рационального использования различных методов измерения АД [8]. Вторая цель подразумевает внимательное отношение ко всем результатам измерения АД, в том числе тем, которым ранее не придавали особого значения (дневники измерения АД пациентами, различные “выскакивающие” значения АД, которые часто классифицировались как артефакты) [3]. Современная теория ВАД первоначально базировалась на результатах традиционных измерений [9]. Впоследствии было высказано предположение, что амбулаторные методы, будучи более точными и воспроизводимыми, позволят точнее, нежели клинические измерения, оценивать ВАД [10]. Основной целью нашей работы было изучение влияния ФК периндоприла аргинин/амлодипин на “межвизитную” ВАД по данным СКАД. В этом смысле исследование ПРОРЫВ 2 дополняет исследование КОНСТАНТА, в котором изучалась внутри- и межвизитная вариабельность клинического АД [8].

Особого внимания в рассматриваемом контексте заслуживает метод СКАД. Он дает возможность оценить ВАД средней продолжительности (day-by-day) и занимает промежуточное положение между 24-часовой ВАД и ВАД “от визита к визиту” [11]. С одной стороны, домашние измерения, выполняемые в стандартных условиях, мало зависят от активности пациента. В этом отношении ВАД средней продолжительности ближе к ВАД “от визита к визиту”. С другой стороны, “домашняя” ВАД имеет общие черты с 24-часовой ВАД: измерения проводятся в течение относительно короткого отрезка времени, на протяжении которого основные физиологические характеристики больного и схема лечения неизменны. Влияние приверженности лечению на ВАД средней продолжительности представляется наименьшим [11]. Поэтому, возможно, оценка ВАД (в том числе влияния на нее антигипертензивной терапии) с помощью СКАД является своего рода “золотой серединой” между СМАД и традиционными измерениями АД.

Согласно нашим данным, прием ФК периндоприла аргинин/амлодипин вызывал выраженное и высокодостоверное снижение показателей ВАД, определенных на основании СКАД. Как следует интерпретировать количественные данные ВАД? Нам представляется правомерным подход, примененный авторами исследования КОНСТАНТА, которые сопоставили результаты анализа базы данных

NHANES III [12] с собственными данными. Показательны некоторые исследования, в которых применялся СКАД. В клинко-фармакологическом исследовании Y. Matsui et al. снижение SD САД с 7,7 до 6,0 мм рт. ст. на фоне лечения комбинацией антагониста кальция и блокатора рецептора ангиотензина II у 103 больных АГ сопровождалось достоверным снижением скорости распространения пульсовой волны [13]. В работе A. Matsumoto et al. значения SD САД у 485 больных (средний возраст 63 года) в пределах 7,3–9,6 мм рт. ст. ассоциировались с двукратным увеличением риска когнитивных расстройств по сравнению с таковым у пациентов с более низкими значениями SD [14]. Таким образом, с известной осторожностью (необходимо иметь в виду, что величины ВАД зависят от продолжительности СКАД) можно сделать вывод о том, что лечение ФК периндоприла аргинин/амлодипин позволяло перевести пациентов с исходно неэффективной терапией из категории “опасных” значений ВАД в категорию “безопасных”, с минимальным риском сердечно-сосудистых осложнений.

Фиксированная комбинация периндоприла аргинин/амлодипин вызывала у обследованных нами пациентов благоприятные изменения некоторых дополнительных показателей суточного профиля АД. Особого внимания заслуживает влияние препарата на 24-часовую ВАД. В связи с многочисленными дискуссиями на эту тему G. Parati et al. обращают внимание на давно известный показатель – индекс сглаживания (smoothness index) [15]. Этот индекс является мерой как амплитуды, так и временного распределения антигипертензивного эффекта тех или иных препаратов или их комбинаций. Чрезвычайно важно отметить, что индекс сглаживания – единственный показатель, связанный с 24-часовой ВАД, в отношении которого имеется доказательная база, свидетельствующая о том, что положительная динамика ВАД на фоне лечения может иметь кардиопротективное значение у больных АГ. Еще в 1990-е годы была выявлена независимая от средних уровней АД взаимосвязь индекса сглаживания с регрессией гипертрофии миокарда и уменьшением прогрессирования атеросклероза сонных артерий [16, 17]. В нашем исследовании были получены высокие значения индекса сглаживания, что наглядно продемонстрировано на рис. 2.

Благоприятное влияние ФК периндоприла аргинин/амлодипин на ВАД объясняется разными факторами. Безусловно, имеют значение рациональность комбинации ИАПФ и антагониста кальция, возможность выбора дозы, оптимальной для конкретного пациента, повышение эффективности автономных регуляторных механизмов, в частности барорефлекса, на фоне приема амлодипина. Хотелось бы подробнее остановиться на КЖ больных АГ, несомненно, связанном с приверженностью лечению.

В ФБГУ “ГНИЦПМ” в последние годы проводились исследования, в которых оценивалось воздействие длительной терапии антигипертензивными препаратами на КЖ

пациентов. Было выявлено, что КЖ закономерно изменяется лишь при длительном приеме препаратов, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему: они улучшают психологическую составляющую КЖ [18–20].

В представленном исследовании было установлено, что прием ФК периндоприла аргинин/амлодипин в различных дозировках воздействует на КЖ иначе, чем длительная монотерапия антагонистами кальция и ИАПФ по отдельности. При длительной терапии этой комбинацией отмечалось улучшение всех показателей КЖ, а не только психологической составляющей, что характерно при приеме ИАПФ (см. табл. 4).

Заключение

Фиксированная комбинация периндоприла аргинин/амлодипин (препарат Престанс) в дозах 5/5, 10/5 и 10/10 мг не только вызывает выраженный антигипертензивный эффект у больных с исходно неэффективным лечением АГ по данным всех трех основных методов измерения АД, но и оказывает благоприятное влияние на различные показатели, связанные с ВАД. Этот эффект может иметь дополнительное кардиопротективное значение. Одним из факторов, объясняющих указанный эффект, является благоприятное влияние препарата Престанс на КЖ пациентов.

Список литературы

1. Clement D.L., De Buyser M.L., De Bacquer D.A. et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension // *N. Engl. J. Med.* 2003. V. 348. P. 2407–2415.
2. Dolan E., Stanton A.V., Thom S. et al. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients – an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy // *J. Hypertens.* 2008. V. 27. P. 876–885.
3. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension // *Lancet.* 2010. V. 375. P. 895–905.
4. Карпов Ю.А., Горбунов В.М., Деев А.Д. от имени участников исследования ПРОРЫВ 2. Исследование ПРОРЫВ 2: влияние фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин на артериальное давление, измеренное в кабинете врача, с помощью суточного мониторинга и самоконтроля, у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией // *Атмосфера. Новости кардиологии.* 2014. № 1. С. 2–8.
5. Rizzoni D., Castellano M., Muiesan M.L. et al. Beyond trough peak ratio: a new index of the smoothness of the antihypertensive effect of a drug // *High Blood Press.* 1997. V. 6. P. 110–115.
6. Siegrist J., Junge A. Conceptual and methodological problems in research on the quality of life in clinical medicine // *Soc. Sci. Med.* 1989. V. 29. № 3. P. 463–468.
7. Metelitsa V.I., Douda S.G., Ostrovskaya T.P. et al. Long-term monotherapy with antihypertensives and quality of life in patients with mild to moderate arterial hypertension: a multicentre study // *J. Drug Dev. Clin. Pract.* 1996. V. 8. № 2. P. 61–76.
8. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Лукьянова Е.А. от имени участников программы КОНСТАНТА. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина в реальной клинической практике: организация и основные результаты исследования // *Кардиология.* 2013. № 6. С. 25–34.
9. Poulter N.R. Blood pressure variability: a new challenge in blood pressure measurement // *Improving Management of Hypertension: Reconsidering Efficacy Assessment* / Ed. by G.L. Bakris, M. Bertrand, J. Blacher et al. Berlin: Springer Science, 2012. P. 35–46.
10. Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future // *Hypertension.* 2012. V. 60. № 2. P. 512–517.
11. Parati G., Bilo G. Calcium antagonist added to angiotensin receptor blocker: a recipe for reducing blood pressure variability? Evidence from day-to-day home blood pressure monitoring // *Hypertension.* 2012. V. 59. P. 1091–1093.
12. Muntner P., Schimbo D., Tonelli M. et al. 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. V. 57. P. 160–166.
13. Matsui Y., O'Rourke M.F., Hoshida S. et al. Combined effect of angiotensin II receptor blocker and either a calcium channel blocker or diuretic on day-by-day variability of home blood pressure // *Hypertension.* 2012. V. 59. P. 1132–1138.
14. Matsumoto A., Satoh M., Kikuya M. et al. Day-to-day variability of blood pressure is associated with cognitive decline: the Ohasama study // *Hypertension.* 2014. V. 63. № 6. P. 1333–1338.
15. Parati G., Ochoa J.E., Lombardi C., Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability // *Nat. Rev. Cardiol.* 2013. V. 10. № 3. P. 143–155.
16. Parati G., Ombroni S., Rizzoni D. et al. Smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension // *J. Hypertens.* 1998. V. 16. P. 1685–1691.
17. Rizzoni D., Mueisan M.L., Salvetti M. et al. The smoothness index, but not the trough-to-peak ratio predicts changes in carotid artery wall thickness during antihypertensive treatment // *J. Hypertens.* 2001. V. 19. P. 703–711.
18. Андреева Г.Ф., Деев А.Д., Горбунов В.М. Влияние гипотензивных препаратов на качество жизни больных артериальной гипертензией // *Рац. фармакотер. в кардиол.* 2009. № 1. С. 55–58.
19. Андреева Г.Ф., Горбунов В.М., Исайкина О.Ю. и др. Сравнительная оценка воздействия малых доз эналаприла и телмисартана на качество жизни и гемодинамические показатели больных со стабильной артериальной гипертензией // *Рос. кардиол. журн.* 2002. № 4. С. 36–39.
20. Андреева Г.Ф., Горбунов В.М., Айвазян Т.А. и др. Влияние телмисартана на психологический статус и качество жизни больных со стабильной артериальной гипертензией // *Экспер. и клин. фармакол.* 2004. № 67(6). С. 36–40.



АТМОСФЕРА
atm-press.ru

На сайте atm-press.ru вы сможете **ПРИБРЕСТИ** все наши книги, журналы и диски по издательским ценам без магазинных наценок.

Также на сайте atm-press.ru в **БЕСПЛАТНОМ ДОСТУПЕ** вы найдете архивы журналов “Атмосфера. Новости кардиологии”, “Первые болезни”, “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”, “Лечебное дело”, “Астма и аллергия”, “Нервы”, переводы на русский язык руководств и брошюр.