

Ротарь О.П.

РОЖДЕННЫЕ В ИССЛЕДОВАНИИ ASCOT ДОКАЗАТЕЛЬСТВА НЕ МЕНЕЕ ВАЖНЫ СПУСТЯ 15 ЛЕТ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМ. В. А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
197341, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, УЛ. АККУРАТОВА, Д. 2

Сведения об авторе:

Ротарь Оксана Петровна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний, Институт сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова 2, E-mail: rotar.oxana@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5530-9772

РЕЗЮМЕ

В статье рассматривается эволюция подходов к диагностике и лечению артериальной гипертензии за последние 15 лет, прошедшие после публикации результатов исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). Обсуждается актуальность воздействия на возможные механизмы более выраженного снижения сердечно-сосудистого риска в группе комбинации амлодипин/периндоприл: снижение центрального давления, артериальной жесткости, ночного давления и вариабельности артериального давления. Такие новаторские подходы во времена проведения исследования ASCOT, как инициация комбинированной терапии со старта лечения и выбор ингибитора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как приоритетного компонента комбинированной терапии, стали рутинной практикой в современных рекомендациях. В рамках обсуждения проблемы резистентной артериальной гипертензии подчеркивается важность мер по улучшению приверженности пациентов – ранее назначение фиксированной комбинированной терапии согласно современным рекомен-

дациям по лечению пациентов с артериальной гипертензией и выбор препаратов с максимальной безопасностью. Необходимость предотвращения развития сахарного диабета у пациентов с метаболическими нарушениями диктует наличие метаболической нейтральности у препаратов и включение в комбинированные схемы терапии ингибитора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Результаты исследования ASCOT-Legacy продемонстрировали положительный эффект комбинации амлодипин/периндоприл длительного характера, влияющий на снижение смертности, инсульта, коронарных событий при 20-летнем наблюдении за пациентами.

Ключевые слова: артериальное давление, артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия, амлодипин, периндоприл

Конфликт интересов. Статья подготовлена при информационной и финансовой поддержке фармацевтической компании Сервье, что не повлияло на собственное мнение автора.

✉ ROTAR.OXANA@GMAIL.COM

Для цитирования: Ротарь О.П. Рожденные в исследовании ASCOT доказательства не менее важны спустя 15 лет. Евразийский кардиологический журнал. 2021;(3):46-53, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-3-46-53>

Рукопись получена: 24.06.2021 | Рецензия получена: 02.07.2021 | Принята к публикации: 02.08.2021

© Ротарь О.П.



Oxana P. Rotar

EVIDENCE BORN FROM ASCOT TRIAL – STILL IMPORTANT AFTER 15 YEARS

ALMAZOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION
2 AKKURATOVA STREET, SAINT PETERSBURG197341, RUSSIAN FEDERATION

About the author:

Rotar Oxana Petrovna, MD, PhD, Chief Researcher of the Scientific Research Laboratory of Epidemiology of non-communicable diseases, Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2 Akkuratova street, Saint Petersburg197341, Russian Federation, E-mail: rotar.oxana@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5530-9772

ABSTRACT

The paper presents the overview evolution of hypertension identification and treatment during last 15 years after publication of ASCOT trial (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) results. It discusses possible mechanism of more significant cardiovascular risk reduction in amlodipine/perindopril group comparing with atenolol/diuretic group: central blood pressure, arterial stiffness, asleep blood pressure and BP variability. Innovative approaches in time of ASCOT trial such as combined antihypertensive therapy from start and RAAS inhibitor as first line now became routine practice in actual guidelines. Importance of early prescribing of fixed antihypertensive combination and choice of safe drugs help to improve adherence and decrease resistant hypertension prevalence. Prevention of new onset of diabetes in metabolic patients needs application of metabolically neutral drugs and including of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors in combination therapy.

Results of ASCOT-Legacy trial demonstrated long-term protective effect of amlodipine/perindopril combination resulting in decreasing mortality, rate of stroke and coronary events during 20-years follow-up.

Keywords: blood pressure, hypertension, combined antihypertensive therapy, amlodipine, perindopril

Conflict of Interest. Manuscript was prepared with the Servier pharmaceutical company informational and financial support that didn't impact on author's opinion.

✉ ROTAR.OXANA@GMAIL.COM

For quotation: Oxana P. Rotar. Evidence born from ASCOT trial – still important after 15 years. Eurasian heart journal. 2021;(3):46-53 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-3-46-53>

Received: 24.06.2021 | **Revision Received:** 02.07.2021 | **Accepted:** 02.08.2021

© Oxana P. Rotar

Таблица 1. Упрощенная классификация риска при АГ в соответствии с факторами риска, поражением органов-мишеней и устаревшими сердечно-сосудистыми заболеваниями [5].

Table 1. Simplified classification of hypertension risk according to additional risk factors, hypertension-mediated organ damage, and previous diseases

Другие факторы риска, ПОМ или другие заболевания	Высокое нормальное АД САД 130-139 ДАД 85-89	Степень 1 САД 140-159 ДАД 90-99	Степень 2 САД \geq 160 ДАД \geq 100	
Нет других факторов риска	Низкий	Низкий	Умеренный	Высокий
1-2 фактора риска	Низкий	Умеренный	Высокий	
\geq 3 факторов риска	Низкий	Умеренный	Высокий	
ПОМ, ХБП 3 стадии, сахарный диабет, ССЗ	Высокий	Высокий	Высокий	

поражении органов-мишеней уточнение «высокий» или «очень высокий» риск уже не имеет значения для определения тактики.

Зачастую главными выгодами при использовании комбинированной терапии считается, во-первых, более быстрая нормализация АД у большего количества пациентов за счет влияния на несколько патофизиологических путей, и, во-вторых, повышение эффективности предотвращения сердечно-сосудистых исходов в результате комплексного воздействия. Так, в метаанализе 2021 года (93 клинических исследований, 290 304 пациентов; период наблюдения 3,9 лет), выполненном известными экспертами в области лечения АГ, было продемонстрировано, что по сравнению с отсутствием лечения, плацебо и монотерапией, применение комбинированной терапии сопровождается снижением всех фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых исходов [6].

Не стоит забывать о преимуществах использования фиксированной формы комбинированной терапии, которая значительно улучшает приверженность, а, следовательно, эффективность лечения. Ярким примером является использование в нашей практике эффективной фиксированной комбинации амлодипина с периндоприлом (Престанс), который был фактически «рожденным» в исследовании ASCOT [7].

Выбор ингибитора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иРААС) как приоритетного компонента комбинированной терапии

Согласно текущим рекомендациям по АГ, у пациентов высокого риска антигипертензивная комбинация должна включать иРААС, что улучшает сердечно-сосудистый прогноз [8]. В исследовании HOPE, LIFE, ASCOT при применении РААС режима наблюдалось снижение сердечно-сосудистой смертности на 22%, 13% и 24%, соответственно. При выборе между ингибитором АПФ (иАПФ) и сартаном мы учитываем не столько антигипертензивную активность (Кохрановский обзор 2013 года продемонстрировал, что антигипертензивная эффективность сартанов и ингибиторов

АПФ сопоставима), а влияние на основные клинические исходы (ингибиторы АПФ эффективнее, чем сартаны, снижают этот риск) [9]. Согласно обновленным рекомендациям 2020 года, иАПФ являются препаратами первой линии выбора не только у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, но и со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) [10,11]. Это означает, что мы имеем право назначить сартан в этих случаях только при непереносимости иАПФ, что встречается всего в 10% случаев [12]. Следует помнить, что кашель может быть вызван множеством различных состояний, не связанных непосредственно с поражением легких, а отмена иАПФ может отрицательно повлиять на клинические исходы у пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО) [13].

За прошедшее время в группах бета-блокаторов и диуретиков усилилась гетерогенность, сменились «лидеры», а компоненты комбинации-победителя из исследования ASCOT периндоприл и амлодипин до сих пор сохраняют доминирующие позиции в своих группах [14,15].

Возможность выбора второго компонента комбинированной терапии

В области доказательной гипертензиологии сменился один из главных вопросов: вместо «есть ли лучший препарат для лечения АГ?», теперь – «есть ли лучшая комбинация для лечения АГ?». Исследователей всегда волновало, одинаковы ли последствия равного снижения давления, достигнутого разными антигипертензивными препаратами: иАПФ более эффективны для предотвращения ишемической болезни сердца, иАПФ и диуретики – сердечной недостаточности, антагонисты кальциевых каналов и диуретики – инсульта. Рекомендации трансформировались и ушли от позиции оптимальных и неблагоприятных комбинаций к универсальной стратегии, где для комбинации с ингибитором РААС мы можем выбрать диуретик или блокатор кальциевых каналов (Ca-блокатор) (рис. 2).

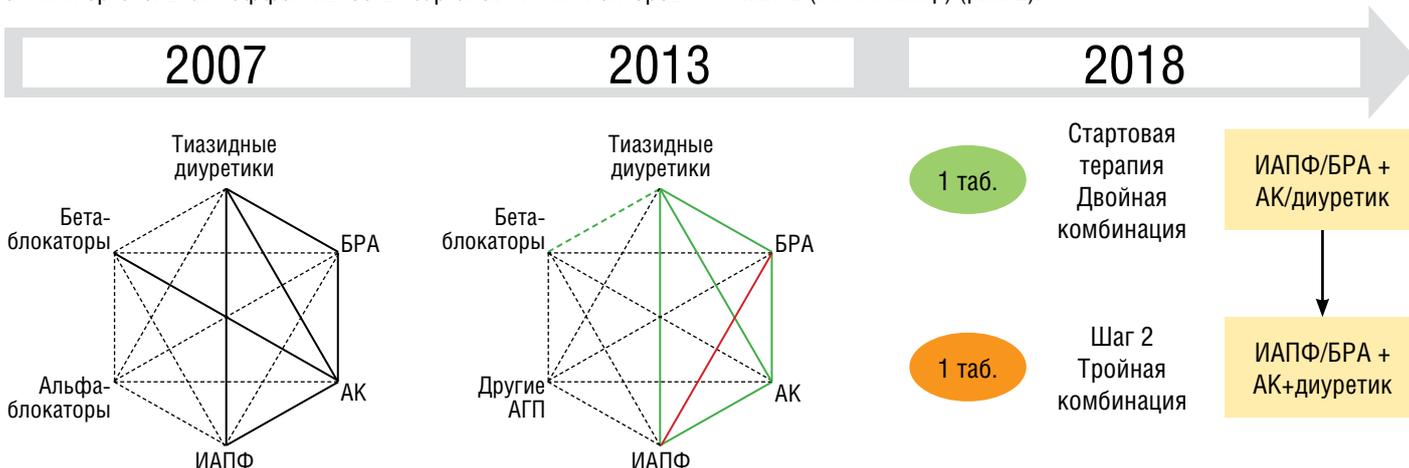


Рисунок 2. Выбор компонентов комбинированной терапии в рекомендациях по лечению АГ [16-18]

Picture 2. Choice of combined therapy components in hypertension guidelines [16-18]

Кроме исследования ASCOT, где в группе комбинации иАПФ/Са-блокатора сердечно-сосудистая смертность была ниже на 24% и общая смертность – на 11% по сравнению с группой бета-блокатор/диуретик, превосходство комбинации иАПФ/Са-блокатора по сравнению иАПФ/диуретик (по вторичным конечным точкам) было продемонстрировано в исследовании ACCOMPLISH [19]. В этом двойном слепом исследовании у пациентов с АГ и высоким риском снижение относительного риска была на 20% ниже в группе иАПФ/Са-блокатор. В исследованиях комбинаций антагониста кальция с сартанами снижение риска общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов высокого риска продемонстрировано не было.

В вышеупомянутых международных рекомендациях по АГ 2020 года большинству пациентов рекомендуется инициировать терапию с комбинации иРААС с Са-блокатором и на втором шаге увеличить до полноразовой комбинации, только потом перейти к тройной терапии (рис. 3). Инициация с комбинации иРААС с диуретиком рекомендовано пациентам с перенесенным инсультом, очень пожилого возраста, ХСН и непереносимостью Са-блокаторов.

Предпочтение препаратов длительного действия с однократным приемом и хорошим профилем безопасности

В рекомендациях международного общества по АГ приводятся критерии идеального антигипертензивного препарата, эти же требования неоднократно описываются в российских и европейских рекомендациях по АГ: хорошая доказательная база, однократный прием с суточным контролем АД и хорошая переносимость. Продолжительность действия амлодипина, также как и периндоприла, приближается к 30 часам. Периндоприл и амлодипин обладают более высокими соотношениями «плато-пик» по сравнению с другими иАПФ и сартанами [20, 21].

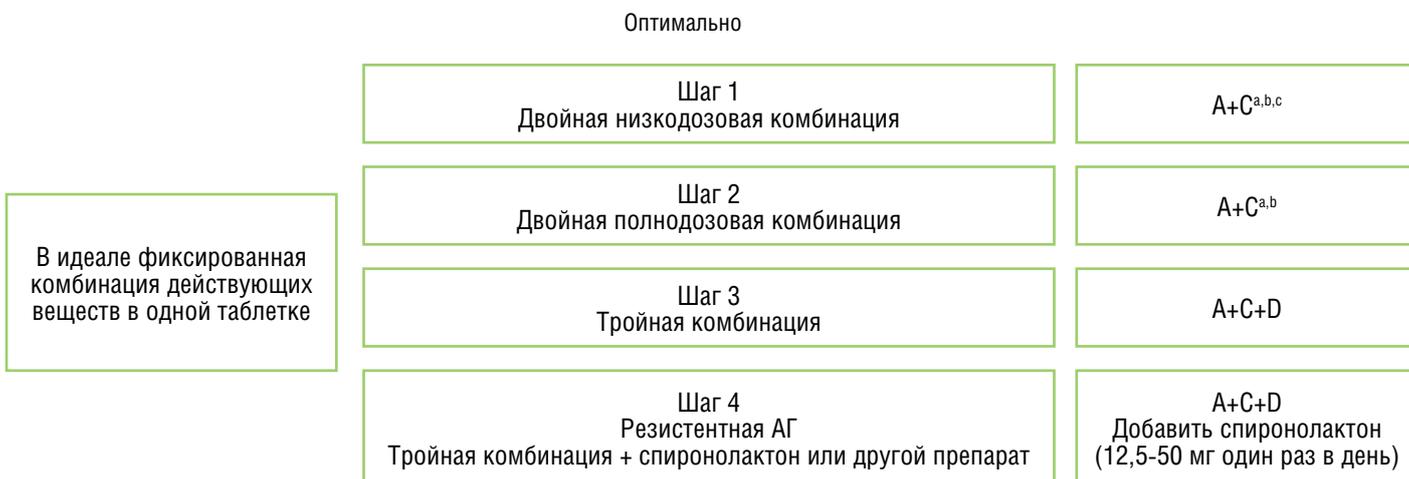
В отношении профиля безопасности наблюдается «взаимопомощь» компонентов комбинации-победителя ASCOT – периндоприл помогает на 58% уменьшить вероятность самого частого побочного действия Са-блокаторов – отеков, но и амлодипин на 61% снижает частоту развития периндоприл-индуцированного кашля, за счет регуляции центральной передачи кашлевого рефлекса [22, 23].

Противостояние стратегии снижения давления и стратегии снижения сердечно-сосудистого риска

Известно, что сам факт снижения АД является самым важным результатом действия антигипертензивного препарата, способствующим снижению сердечно-сосудистой смертности. В исследовании ASCOT при минимальной разнице в уровне АД между группами (2,7/1,9 мм рт. ст.), было обнаружено значительное и достоверное различие по шести из семи показателей вторичных конечных точек в пользу группы амлодипин/периндоприл. Можно предположить, что каждый миллиметр АД имеет значение – так, в метаанализе рандомизированных исследований 2020 года (344 716 участников, 48 клинических исследований) дополнительное снижение систолического АД на 5 мм рт. ст. приводило к снижению сердечно-сосудистых осложнений примерно на 10% как в первичной, так и вторичной профилактике, даже у пациентов с нормальным и высоким нормальным артериальным давлением [24]. Также известно помимо снижения АД, антигипертензивные препараты влияют на другие механизмы снижения СС риска: например, на вариабельность АД, ночное и центральное АД.

Выбор терапии с учетом вариабельности артериального давления

Внимательное отношение к вариабельности АД требуется еще на этапе измерения АД. Так, в статье американских авторов 2021



Примечание:

- a Рассмотреть монотерапию у пациентов с низким риском и АГ1 степени/ очень пожилых или хрупких пациентов
- b Рассмотреть A + D после инсульта, у очень пожилых пациентов, при непереносимости блокаторов кальциевых каналов, начальных стадиях ХСН
- c Рассмотреть A + C или C + D у чернокожих пациентов
- d С осторожностью назначать спиронолактон и другие K⁺-сберегающие диуретики при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 45 мл/мин/1.73 м² или при уровне K⁺ >4.5 ммоль/л
- A – ингибитор АПФ или блокатор ангиотензиновых рецепторов II
- C – дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов
- D – тиазидоподобный диуретик

Note:

- a Consider monotherapy in low-risk patients with grade 1 hypertension / very elderly or fragile patients
- b Consider A + D after stroke, in very elderly patients, with intolerance to calcium channel blockers, early stages of CHF
- c Consider A + C or C + D in black patients
- d Prescribe spironolactone and other K⁺-sparing diuretics with caution at a glomerular filtration rate (GFR) <45 ml / min / 1.73 m² or a K⁺ + level >4.5 mmol / L
- A – ACE inhibitor or angiotensin receptor II blocker
- C – dihydropyridine calcium channel blocker
- D – thiazide-like diuretic

Рисунок 3. Стратегия медикаментозного лечения в рекомендациях международного общества по АГ 2020 [8]
Picture 3. Drug treatment strategy in guidelines 2020 of international society of hypertension [8]

года приводятся данные, что у 14-33% пациентов регистрируется чрезмерная диагностика АГ вследствие недостаточного количества измерений и отсутствия внимания к вариабельности АД [25].

Долгосрочная вариабельность АД в течение 25 лет, которая началась в молодом возрасте, приводит к снижению психомоторной скорости и тестов вербальной памяти в среднем возрасте, независимо от суммарного воздействия АД за время наблюдения [26]. Поэтому при выборе антигипертензивного препарата следует не забывать об особом положении Са-блокаторов, которые являются лидерами по контролю вариабельности АД при монотерапии и единственной группой, снижающей вариабельность АД, при добавлении в комбинацию [27]. В исследовании ASCOT было продемонстрировано более значимое снижение внутривизитной вариабельности АД при использовании комбинации периндоприла с амлодипином [28], а дальнейшие исследования с назначением Престанса продемонстрировали уменьшение и межвизитной вариабельности АД [29].

Выбор терапии с учетом влияния на центральное давление и жесткость артериальной стенки

Одной из самых интересных находок исследования ASCOT является более значимое снижение центрального давления в аорте в группе амлодипин/периндоприл при сопоставимом снижении уровня периферического АД [30]. За прошедшие годы измерение центрального давления не стало рутинным методом в практике, зато появляются новые устройства не только для офисного измерения центрального давления в аорте, но и для его суточного мониторинга [31].

Влияние антигипертензивных препаратов на артериальную жесткость обусловлено непосредственным снижением АД или прямым влиянием на сосудистую стенку. При сравнимом снижении периферического АД различные антигипертензивные препараты по-разному снижают центральное АД, что влияет на сердечно-сосудистые исходы. Са-блокаторы, иАПФ и сартаны входят в тройку лидеров улучшения состояния артериальной жесткости и центрального давления, при этом иАПФ более мощно снижают центральное давление [32]. Стоит помнить об этом эффекте, когда назначается антигипертензивная терапия, даже в отсутствии возможности измерить показатели сосудистой жесткости в рутинной практике.

Регулярно оценивать профиль ночного давления

При проведении суточного мониторинга АД у части пациентов из исследования ASCOT было обнаружено более значимое снижение АД в ночное время в группе пациентов на комбинации амлодипин/периндоприл по сравнению с альтернативной группой, что сопровождалось более низким риском сердечно-сосудистых событий [33]. Интерес к уровню ночного артериального давления (АД во время сна) сохраняется и позиционируется как терапевтическая мишень, которая требует периодической оценки с помощью амбулаторного мониторинга для своевременного снижения сердечно-сосудистого риска [34].

Тема контроля ночного давления тесно связана с новым популярным направлением хронотерапии. Неоднозначную реакцию среди медицинской общественности вызвали результаты исследования Nuggia Chronotherapy Trial под руководством испанского эксперта в области хронотерапии профессора Hermida, в котором продемонстрировано преимущество приема антигипертензивных препаратов перед сном. Такой режим приема был ассоциирован со снижением риска любого сердечно-сосудистого осложнения, у пациентов с любой коморбидностью и при использовании любой группы антигипертензивных препаратов [35]. Несмотря на впечатляющие данные исследования, многие эксперты в лечении АГ остаются приверженцами позиции индивидуального подхода к выбору времени приема препаратов.

Метаболическая нейтральность – обязательное требование к антигипертензивному препарату в 21 веке

Согласно докладу о глобальном бремени болезней 2020 года наибольшее совокупное воздействие на здоровье оказывает резкое повышение метаболических рисков: гипергликемия натошак забирает 6,5 млн жизней ежегодно, ожирение – 5 млн, дислипидемия – 4,4 млн [36]. Уже 15 лет назад метаболическая безопасность при использовании комбинации Са-блокатора/иАПФ была продемонстрирована в рамках исследования ASCOT – впервые выявленный сахарный диабет регистрировался в группе комбинации амлодипин/периндоприл на 30% реже [1].

Преимущества иРААС у пациентов с нарушением углеводного обмена отражены неоднократно в европейских рекомендациях. Например, в европейских рекомендациях по ведению пациентов с предиабетом, диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями 2019 года рекомендуется избегать комбинации ББ/диуретиков и помнить о благоприятных эффектах иРААС в области защиты органов-мишеней и предотвращения развития сахарного диабета у пациентов с предиабетом [37]. Согласно системе стратификации сердечно-сосудистого риска при АГ у пациентов с сахарным диабетом регистрируется или высокий, или очень высокий риск при наличии поражения органов-мишеней, поэтому всем пациентам с СД показана комбинированная терапия со старта терапии.

Резистентная АГ – разработка инструментальных методов лечения и поиск методов оценки приверженности

Резистентная гипертензия регистрируется при лечении тремя и более антигипертензивными препаратами в оптимальных дозировках, включая диуретик. После выхода европейских рекомендаций 2018 года нам необходимо учитывать еще два важных условия – убедиться, что пациент действительно принимает антигипертензивные препараты и подтвердить, что АД контролируется вне приема врача [5]. Использование современных инструментальных методов лечения резистентной АГ (рениальная денервация, стимуляция барорефлекторных рецепторов, артериовенозная фистула) до сих пор не рекомендовано к использованию в рутинной практике, необходимо исключить вторичный характер АГ и корректировать медикаментозную терапию.

При оценке вероятности развития резистентной АГ в группе участников исследования ASCOT были выявлены два основных предиктора – исходный уровень АД и выбор стратегии лечения. Легко было идентифицировать пациентов с более высоким АД и сердечно-сосудистым риском – это пациенты с сахарным диабетом, гипертрофией левого желудочка, ожирением – им требовалась интенсивная антигипертензивная терапия со старта. Почему важно не ошибиться с выбором стратегии лечения: оказалось, что при выборе комбинации амлодипин/периндоприл частота развития резистентной гипертензии была на 43% ниже по сравнению с комбинацией атенолол/диуретик [38].

Количество таблеток является одним из важных факторов, ассоциированных с низкой приверженностью [39]. Целесообразность назначения фиксированных комбинаций еще раз была подчеркнута по результатам систематического обзора профессора Parati (2021), где были продемонстрированы более выраженное снижение артериального давления и более высокая приверженность по сравнению со свободными комбинациями [40].

Назначаем сегодня – думаем о завтра

За назначением любого антигипертензивного препарата для врача стоит не только снижение артериального давления, которое можно измерить миллиметрами, но спасение жизней и улучшение качества жизни для пациента и его близких. Долгосрочное наблюдение пациентов, участвующих в клинических исследованиях, встречается редко и зачастую нам не удается узнать, насколько исследуемый препарат повлиял на их судьбу.

Поэтому особый научный и практический интерес представляют результаты исследования ASCOT-Legacy, в котором у пациентов, получающих антигипертензивную терапию комбинацией амлодипин/периндоприл, наблюдался положительный эффект длительного характера, влияющий на снижение смертности (на 21%) и инсульта (на 29%), даже через 11 лет после прекращения терапии. Можно предположить, что прием амлодипина/периндоприла в течение 5 лет создал «запас прочности» организма на многие годы. Весной 2021 года во время европейского конгресса по артериальной гипертензии и сердечно-сосудистой профилактики были представлены данные 20-летнего наблюдения в рамках ASCOT-Legacy, которые еще раз почеркнули важность снижения вариабельности АД [41] и продемонстрировали значимое снижение риска фибрилляции предсердий, что ведет к уменьшению числа инсультов и коронарных событий [42].

Наличие «запаса прочности» очень актуально для наших пациентов в период коронавирусной пандемии, когда периодически они оказываются в изоляции или не могут попасть на прием к лечащему врачу. Доказанное влияние Престанса на вариабельность АД вероятно позволит предотвратить дестабилизацию и скачки АД на фоне повышенной тревожности и депрессии [43], бессонницы [44], повышения массы тела и гиподинамии [45] в период пандемии. Наличие в комбинации иАПФ периндоприла может быть тем фактором, который позволит снизить вероятность тяжелого течения и летального исхода у больных АГ. В исследовании с участием 2 миллионов пациентов с АГ и подтвержденной коронавирусной инфекцией риск смерти или интубации при приеме иАПФ был на 34% ниже по сравнению с Са-блокаторами и на 17% – по сравнению с сартанами [46].

Все вышесказанное подтверждает, что доказательства, рожденные в исследовании ASCOT, не менее важны спустя 15 лет, и у каждого врача есть возможность воспроизвести результаты ASCOT в своей клинической практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Российское кардиологическое общество (РКО). Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
2. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895-906. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67185-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67185-1)
3. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и соавт. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;6(13):4-11. [Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V. et al. on behalf of the ECVD-RF study. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>
4. Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А. и соавт. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(4):29-37. [Shalnova S.A., Deev A.D., Metelskaya V.A. et al. on behalf of ESSE-RF trial workgroup. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(4):29-37. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-29-37>
5. Unger T., Borghi C., Charchar F. et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J*

- Hypertens.* 2020;38(6):982-1004. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002453>.
6. Thomopoulos C., Bazoukis G., Grassi G. et al. Monotherapy vs combination treatments of different complexity: a meta-analysis of blood pressure lowering randomized outcome trials. *J Hypertens.* 2021;39(5):846-855. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002759>
7. Остроумова О.Д., Бондарец О.В. «Рожденный» ASCOT Системные гипертензии. 2011;2(8):10-17. [Ostroumova O.D., Bondarets O.V. Born from ASCOT. System Hypertension. 2011;2(8):10-17. (In Russ.)]
8. Weir M. Risk-based classification of hypertension and the role of combination therapy. *The Journal of Clinical Hypertension.* 2008;10(1):4-12. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2007.08134.x>
9. Savarese G., Costanzo P., Cleland J.G. et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(2):131-42. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.011>
10. Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. [Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4076. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4076>
11. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. [Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>
12. Brugts J.J., Arima H., Remme W. et al. The incidence and clinical predictors of ACE-inhibitor induced dry cough by perindopril in 27,492 patients with vascular disease. *Int J Cardiol.* 2014;176(3):718-23. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.07.108>
13. Borghi C., Veronesi M. Cough and ACE Inhibitors: The Truth Beyond Placebo. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(3):550-552. <https://doi.org/10.1002/cpt.1040>
14. Морозова Т.Е., Гонтаренко С.В., Кузьмина Е.Р. Принципы выбора ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. особенности периндоприла. *Терапевтический архив.* 2014;86(9):115-118. [Morozova T.E., Gontarenko S.V., Kuzmina E.R. Principles of ACE inhibitor choice. Special features of perindopril. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2014;86(9):115-118 (in Russ.)]
15. Аронов Д.М. Значение амлодипина (норваска) в кардиологии. *КардиоСоматика.* 2014;5(2):15-21. [Aronov D.M. Znachenie amlodipina (norvaska) v kardiologii. *Cardiosomatics.* 2014; 5(2):15-21. (in Russ.)]
16. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 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). *Eur Heart J.* 2007;28(12):1462-536. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm236>
17. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-357. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc>
18. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940. Erratum in: *J Hypertens.* 2019;37(1):226. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>
19. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2417-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806182>
20. Hernández R.H., Armas-Hernández M.J., Chourio J.A. et al. Comparative effects of amlodipine and nifedipine GITS during treatment and after missing two doses. *Blood Press Monit.* 2001;6(1):47-57. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000001>

- org/10.1097/00126097-200102000-00008
21. Myers M.G. A dose-response study of perindopril in hypertension: effects on blood pressure 6 and 24 h after dosing. *Perindopril Multicentre Dose-Response Study Group. Can J Cardiol.* 1996;12(11):1191-6.
 22. Hatala R, Pella D, Hatalová K, Šídlo R. Optimization of blood pressure treatment with fixed-combination perindopril/amlodipine in patients with arterial hypertension. *Clin Drug Investig.* 2012;32(9):603-12. <https://doi.org/10.1007/BF03261915>, PMID: 22877321
 23. Fogari R., Zoppi A., Mugellini A. et al. Effects of amlodipine, nifedipine GITS, and indomethacin on angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: A randomized, placebo-controlled, double-masked, crossover study, *Current Therapeutic Research.* 1999;60 (3):121-128, [https://doi.org/10.1016/S0011-393X\(00\)88520-3](https://doi.org/10.1016/S0011-393X(00)88520-3)
 24. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet.* 2021;397(10285):1625-1636. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00590-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00590-0)
 25. Bell K., Doust J., McGeechan K. et al. The potential for overdiagnosis and underdiagnosis because of blood pressure variability: a comparison of the 2017 ACC/AHA, 2018 ESC/ESH and 2019 NICE hypertension guidelines. *J Hypertens.* 2021;39(2):236-242. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002614>
 26. Yano Y., Ning H., Allen N. et al. Long-term blood pressure variability throughout young adulthood and cognitive function in midlife: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Hypertension.* 2014;64(5):983-8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03978>
 27. Webb A.J., Rothwell P.M. Effect of dose and combination of antihypertensives on interindividual blood pressure variability: a systematic review. *Stroke.* 2011;42(10):2860-5. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.611566>
 28. 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;375(9718):895-905. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60308-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60308-X)
 29. Остроумова О.Д. Влияние фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина на уровень и вариабельность артериального давления по данным измерения на приеме у врача и самоконтроле: субанализ программы ПРЕВОСХОДСТВО. *Терапевтический архив.* 2017;08:29-36. [Ostroumova O.D. Effect of a fixed-dose combination of perindopril arginine/amlodipine on the level and variability of blood pressure according to its office visit-to-visit measurements and self-measurements at home: A subanalysis of the PREVOSSHODSTVO (SUPERIORITY) program. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2017;89(8):29-36. DOI: 10.17116/terarkh201789829-36. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/terarkh201789829-36>
 30. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation.* 2006;113(9):1213-25. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496>
 31. Omboni S., Posokhov I., Parati G. et al. VASOTENS Registry Study Group. Ambulatory blood pressure and arterial stiffness web-based telemonitoring in patients at cardiovascular risk. First results of the VASOTENS (Vascular health ASsessment Of The hypertENSive patients) Registry. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2019;21(8):1155-1168. <https://doi.org/10.1111/jch.13623>
 32. McEnery CM. Antihypertensive drugs and central blood pressure. *Curr Hypertens Rep.* 2009;11(4):253-9. <https://doi.org/10.1007/s11906-009-0043-4>
 33. Dolan E., Stanton A.V., Thom S. et al. ASCOT Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients--an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *J Hypertens.* 2009;27(4):876-85. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328322cd62>
 34. Hermida R.C., Crespo J.J., Otero A. et al. Hygia Project Investigators. Asleep blood pressure: significant prognostic marker of vascular risk and therapeutic target for prevention. *Eur Heart J.* 2018;39(47):4159-4171. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy475>
 35. Hermida R.C., Crespo J.J., Domínguez-Sardiña M. et al. Hygia Project Investigators. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J.* 2020;41(48):4565-4576. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz754>
 36. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1204-1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
 37. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V. et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
 38. Gupta A.K., Nasothimiou E.G., Chang C.L. et al. ASCOT investigators. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. *J Hypertens.* 2011;29(10):2004-13. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283284a8a42>
 39. Carey R.M., Calhoun D.A., Bakris G.L. et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* 2018;72(5):e53-e90. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000084>
 40. Parati G., Kjeldsen S., Coca A. et al. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension.* 2021;77(2):692-705. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15781>
 41. Gupta A., Whiteley W., Godec T. et al. The relationship between BP-control, BP-variability and antihypertensive treatment with the long-term risk of cardiovascular event: lessons from the ASCOT-LEGACY 20-year follow-up, *Journal of Hypertension.* 2021;39:p e148 <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000745996.70900.76>
 42. Gupta A., Whiteley W., Godec T. et al. Long term benefits of blood pressure treatment on the incidence of atrial fibrillation, heart failure and cardiovascular morbidity and mortality: 20-years follow-up of ASCOT-LEGACY, *Journal of Hypertension.* 2021;39:p e8 <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000744436.51700.9f>
 43. Алехин А.Н., Дубинина Е.А. Пандемия: клинико-психологический аспект. *Артериальная гипертензия.* 2020;26(3):312-316. [Alekhin A.N., Dubinina E.A. Pandemic: the view of a clinical psychologist. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2020;26(3):312-316. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-3-312-316>
 44. Коростовцева Л.С., Бочкарев М.В., Шумейко А.А. и соавт. COVID-19: каковы риски для пациентов с нарушениями сна? *Артериальная гипертензия.* 2020;4(26):468-484. [Korostovtseva L.S., Vochkarev M.V., Shumeyko A.A. et al. COVID 19: what are the risks for patients with sleep disorders? *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2020;26(4):466-482. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18705/1607->