



А.Б. Хадзегова

# ТРИ ПРОСТЫХ ШАГА

эффективного выбора  
антигипертензивной терапии

Материал предназначен для работников здравоохранения



# ТРИ ПРОСТЫХ ШАГА

## эффективного выбора антигипертензивной терапии



**Хадзегова Алла Блаловна**

д.м.н., профессор кафедры общей терапии, кафедры клинической функциональной диагностики ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

*Дорогие коллеги!*

*Вы держите в руках брошюру «Три простых шага эффективного выбора антигипертензивной терапии». Это еще одна форма представления медицинских знаний для широкой публики врачей.*

*В условиях современной медицины, когда работа врача строго регламентирована и должна быть экономически целесообразна, врач ежедневно вынужден решать большое количество разнообразных задач. Над решением некоторых задач вы не задумываетесь, другие же вызывают трудности и долгие размышления. «Три простых шага эффективного выбора антигипертензивной терапии» призваны сократить время на поиски выбора оптимальной антигипертензивной терапии и повысить эффективность работы врачей.*

*Разбор клинических случаев, где представлена только основная информация, содержащая ключевые утверждения современных рекомендаций, представляет собой значительно более удобный и эффективный способ подачи медицинских знаний.*

*Вашему вниманию представлен разбор 3 клинических случаев по артериальной гипертензии (АГ), в которых приоритетно изложены принципы рационального выбора оптимальной антигипертензивной терапии с учетом портрета пациента. Эти случаи отражают наиболее часто встречающиеся клинические ситуации и представлены в понятной форме, легки для восприятия, удобны для использования и анализа. Все это позволит врачу понять суть выбора оптимальной антигипертензивной терапии.*

*В соответствии с клиническими рекомендациями по АГ у взрослых<sup>1</sup> целевое артериальное давление (АД) составляет < 140/90 мм рт.ст., которого необходимо достичь за 3 месяца терапии. Для снижения АД и уменьшения кардиоваскулярного риска (КВР) рекомендуются ингибиторы АПФ (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина-II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК), диуретики и бета-адреноблокаторы (БАБ). Большинству пациентов с АГ I-II стадий для контроля АД требуется комбинация как минимум из двух препаратов, монотерапия возможна у ограниченной категории пациентов.*

## Кому показана монотерапия?

В качестве клинического примера рассмотрим типичную ситуацию.

### 1 Клинический случай



**Мужчина 43 лет\*** жалуется на частое повышение АД в течение года, которое сопровождается тяжестью в затылочной области. По рекомендации матери принимает 25 мг каптоприла, после чего давление снижается быстро. Поводом для обращения послужило стойкое повышение АД в течение двух недель, несмотря на регулярный прием каптоприла 1-2 раза в сутки.

*Из анамнеза:* не курит, ведет активный образ жизни. Со слов, у отца в 53 года был инфаркт миокарда.

*Объективный статус:* обычного питания, правильного телосложения. Данные осмотра, пальпации и аускультации по органам и системам без патологии. Стул и мочеиспускание в норме. Среднее АД из двух измерений на правой руке – 151/96 мм рт.ст., пульс – 76 уд/мин, ритмичный.

\* гипотетический пациент

Итак, у пациента по данным офисного измерения АД имеет место артериальная гипертензия (АГ). Для подтверждения диагноза необходимо повторное измерение АД в офисе через 2-4 недели или проведение суточного или домашнего мониторинга АД. Пациенту рекомендован контроль АД в домашних условиях в течение 7 дней утром и вечером. По данным отчета среднее АД составило 148/93 мм рт.ст. (норма <135/85 мм рт.ст.), что подтверждает наличие у пациента артериальной гипертензии.

Для определения стадии заболевания было рекомендовано рутинное лабораторно-инструментальное обследование, которое позволило исключить наличие поражения органов-мишеней (ПОМ). Была выявлена дислипидемия: общий холестерин (Хс) – 6,1 ммоль/л, Хс-липопротеиды низкой плотности – 3,2 ммоль/л, Хс-липопротеиды высокой плотности – 1,0 ммоль/л, триглицериды – 1,5 ммоль/л. По шкале SCORE 10-летний риск сердечно-сосудистой смерти составил 1%.

**Диагноз:** АГ I стадии. Степень АГ 1. Гиперлипидемия. Риск 2 (умеренный). Целевое АД <130/80 мм рт.ст.

На основании существующих рекомендаций по АГ<sup>1</sup> пациенту показана немедикаментозная терапия в течение 3-6 месяцев, при недостижении целевого АД показана лекарственная монотерапия.

С учетом наличия у пациента факторов риска и отсутствия ПОМ для контроля АД и снижения КВР необходимо сделать правильный выбор одного единственного препарата!

### Алгоритм лечения АГ I-II стадий

АГ I стадии, 1-й степени низкого или умеренного риска  
(140-159/90-99 мм рт.ст.)

Изменение образа жизни + немедикаментозная терапия (3 месяца)

Не удалось достичь контроля АД  
АД < 150/90 мм рт.ст. – показана монотерапия одним из основных классов антигипертензивных препаратов

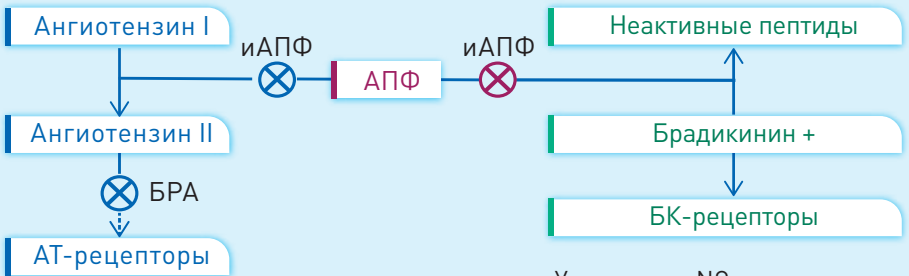
- иАПФ
- БРА
- Пролонгированные БКК
- Диуретики
- БАБ

Адаптировано из клинических рекомендаций по лечению артериальной гипертензии у взрослых РКО<sup>1</sup>.

## Какой препарат выбрать?

Известно, что в различных клинических ситуациях для большинства пациентов с АГ основными антигипертензивными препаратами являются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иАПФ или БРА). Основное различие в механизме действия между этими группами препаратов сводится к дополнительным эффектам брадикинина, которые присущи только иАПФ<sup>2</sup>.

### Различия по механизму действия между иАПФ и БРА



- Снижение NO
- Активация протромбогенных факторов
- Ремоделирование сердца и сосудов

- Увеличение NO
- Вазодилатация
- Предотвращение ремоделирования
- Антиоксидантное действие
- Антитромботическое действие

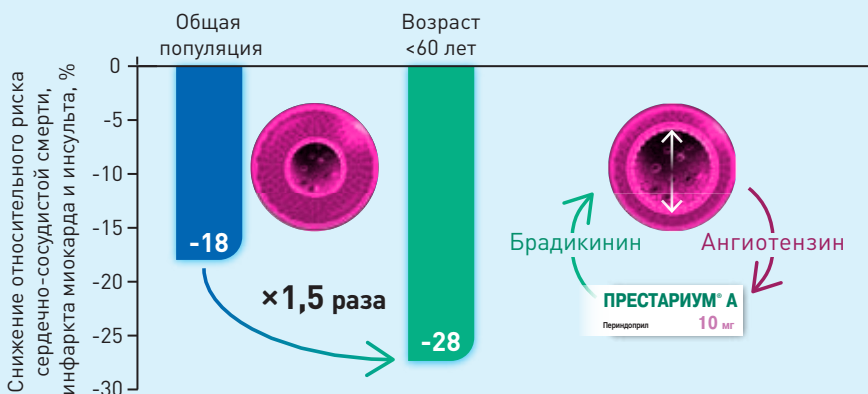
## ТРИ ПРОСТЫХ ШАГА

### эффективного выбора антигипертензивной терапии

Благодаря повышению уровня брадикинина за счет торможения его распада назначение иАПФ способствует дополнительному снижению кардиоваскулярного риска (КВР), включая частоту развития инфаркта миокарда<sup>3</sup>, что актуально для всех молодых пациентов и особенно для нашего пациента, учитывая отягощенный наследственный анамнез по инфаркту миокарда. Надо признать, что не все иАПФ равны по соотношению брадикинин/ангиотензин I, которое максимально у периндоприла по сравнению с остальными препаратами этой группы<sup>4</sup>. Поэтому периндоприл считается препаратом выбора для первичной профилактики раннего инфаркта миокарда у молодых пациентов с АГ<sup>5</sup>.

### **ПРЕСТАРИУМ® А** Доказанно снижает риск развития раннего инфаркта миокарда<sup>5</sup>

периндоприл



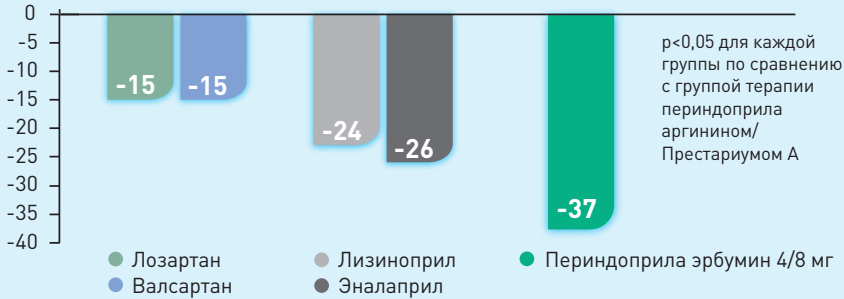
**ВАЖНО!** Во всех клинических ситуациях, когда диагностирована АГ у молодых мужчин, антигипертензивная терапия должна быть направлена на предупреждение раннего инфаркта миокарда. Периндоприл является препаратом выбора с наибольшей доказательной базой!

Рекомендации по медикаментозной терапии для молодого мужчины с АГ I стадии, 1 степени АГ, умеренного КВР: периндоприл (Престариум А) 10 мг утром.

Назначение препарата Престариум А будет оправдано и в тех ситуациях, когда пациент получает другие блокаторы РААС, но не достигнут целевой уровень АД, поскольку перевод на Престариум А будет способствовать дополнительному снижению АД и риска развития раннего инфаркта миокарда<sup>6-8</sup>.

**ПРЕСТАРИУМ®А** Дальнейшее снижение АД при недостаточной эффективности предшествующей терапии<sup>6-8</sup>

периндоприл



## Чего ожидать от терапии?

1. Достижение целевого АД < 130/80 мм рт.ст. в течение 1 месяца
2. Улучшение эластических свойств артерий
3. Снижение риска раннего инфаркта миокарда и общей смертности

**ПРЕСТАРИУМ®А** 5 преимуществ дозы 10 мг<sup>#</sup>

периндоприл

### Улучшение

эластических свойств артериальной стенки<sup>10</sup>



Основные преимущества периндоприла<sup>5,6,9-14</sup>

<sup>#</sup> 10 мг – максимальная дозировка в одной таблетке среди монопрепаратов периндоприла производства Сервье, доступных в РФ на 24.12.19.

<sup>\*</sup> У пациентов с ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> и АГ Престариум А в полной терапевтической дозе 10 мг превосходит эналаприл 20 мг, лозартан 100 мг и телмисартан 80 мг по эффективности в снижении АД на протяжении 24-часового периода.

<sup>\*\*</sup> Только у 5,3% пациентов был сухой кашель.

<sup>\*\*\*</sup> раннего инфаркта и повторного инсульта. Доказано для монокомпонентов

Уже через 4 недели терапии у пациента по данным домашнего мониторингования среднее АД=123/76 мм рт.ст.

Подавляющему большинству пациентов с АГ показана комбинированная терапия как минимум из двух препаратов. Предпочтительные комбинации должны включать иАПФ или БРА, дигидропиридиновые БКК и диуретики.

**ВАЖНО!** Предпочтительная комбинация двух антигипертензивных препаратов определяется особенностями течения АГ и наличием сопутствующих заболеваний.

### 2 Клинический случай



На приеме **женщина 55 лет\***

**Диагноз:** АГ II стадии. Неконтролируемая АГ. Дислипидемия. Гипертрофия левого желудочка. Риск 3 (высокий). Целевое АД < 130/80 мм рт.ст.

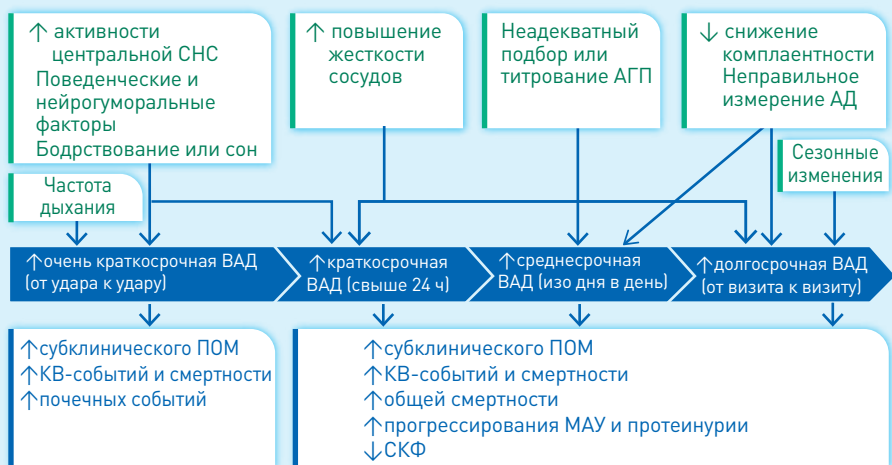
\* гипотетический пациент

Поводом для обращения послужили жалобы на частые «скачки» АД на протяжении 6 месяцев, несмотря на регулярный прием фиксированной комбинации гидрохлортиазида и лозартана в дозе 12,5/100 мг утром. По данным домашнего мониторинрования АД цифры находятся в диапазоне от 149/92 до 175/106 мм рт.ст. Среднее АД=167/102 мм рт.ст.

**ВАЖНО!** Часто больные в своих жалобах отмечают «скачки» давления, что является проявлением повышенной variability АД.

Существуют разные виды variability систолического АД (САД), основными причинами которых являются повышенная жесткость артерий, неадекватный подбор антигипертензивной терапии или снижение комплаентности. Повышенная variability САД связана с ПОМ, высоким КВР и увеличением общей смертности<sup>15</sup>.

#### Вариабельность АД и прогноз<sup>15</sup>

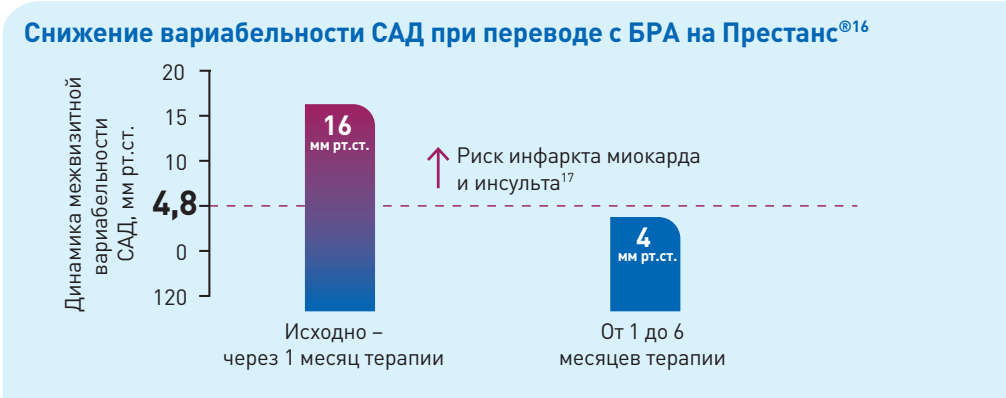


В представленной клинической ситуации высокая variability АД у женщины 55 лет была обусловлена повышенной жесткостью сосудов и нерациональным выбором антигипертензивной терапии.

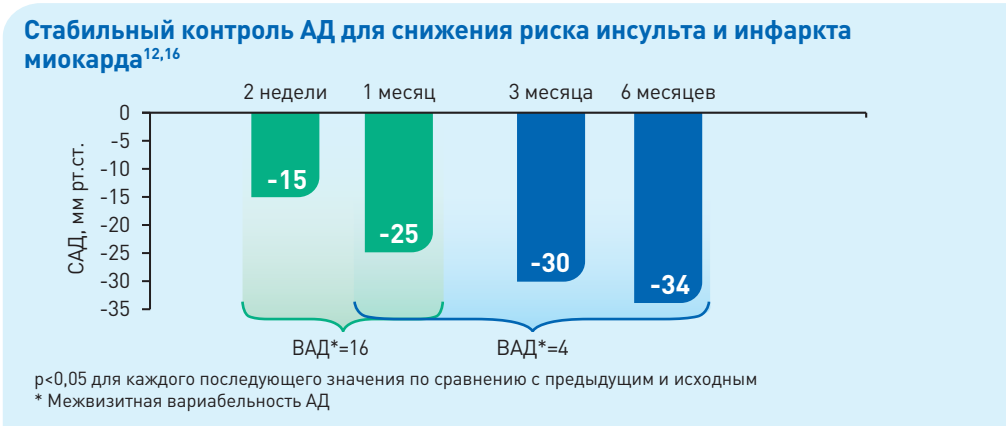


**ВАЖНО!** При жалобах пациентов на «скачки» АД предпочтительной комбинацией двух антигипертензивных препаратов является иАПФ + дигидропиридиновый БКК длительного действия. Доказано, что эта комбинация лучше, чем любая другая, снижает вариабельность САД за счет адекватного контроля АД, улучшения функции эндотелия и уменьшения жесткости артерий<sup>19</sup>.

Нашей пациентке рекомендована замена фиксированной комбинации гидрохлортиазида с лозартаном на фиксированную комбинацию периндоприла и амлодипина – Престанс 10 мг/5 мг утром, что будет способствовать значимому уменьшению вариабельности САД, риска инсульта, инфаркта миокарда<sup>16,17</sup>.



Кроме снижения вариабельности САД дополнительным преимуществом назначения Престанса 10 мг/5 мг является сохранение высокого уровня брадикардии, что будет способствовать стабильному контролю АД и дополнительному снижению риска инсульта и инфаркта миокарда<sup>12,16,18</sup>.



# ТРИ ПРОСТЫХ ШАГА

эффективного выбора антигипертензивной терапии

**Результаты лечения пациентки 55 лет:** через 1 месяц терапии препаратом Престанс 10 мг/5 мг у пациентки офисное АД=132/83 мм рт.ст., через 3 месяца – АД=128/73 мм рт.ст. По данным домашнего мониторингирования также наблюдается достижение целевых цифр АД.

## Домашнее мониторингирование АД через 1,5 месяца терапии препаратом Престанс 10 мг/5 мг

День	Утро (6:00-9:00)			Вечер (18:00-21:00)		
	САД (мм рт.ст.)	ДАД (мм рт.ст.)	ЧСС (уд/мин)	САД (мм рт.ст.)	ДАД (мм рт.ст.)	ЧСС (уд/мин)
22.11.19	113	72	61	118	70	67
23.11.19	125	78	58	127	74	66
24.11.19	125	76	64	115	70	66
25.11.19	111	72	64	107	73	82
26.11.19	134	76	62	115	71	70
27.11.19	124	76	63	104	60	68
28.11.19	128	74	63	108	72	77

**АД<sub>ср</sub> = 118/72 мм рт.ст.**

**ВАЖНО!** На практике нет необходимости в рутинной оценке ВАД. При наличии жалоб на «скачки» АД просто следует рекомендовать рациональную антигипертензивную терапию. Препарат Престанс – один из самых изученных препаратов по снижению ВАД – комбинация иАПФ и БКК, доказавшая способность снижать риск общей смертности у больных АГ!<sup>18,19</sup>

При различной степени АГ для стабильного контроля АД и его вариабельности необходимо выбирать оптимальную дозировку Престанса<sup>19</sup>. При АГ 1 степени высокого или очень высокого риска рекомендуется Престанс 5 мг/5 мг, АГ 2 степени – Престанс 10 мг/5 мг или 5 мг/10 мг, АГ 3 степени – Престанс 10 мг/10 мг.

### ПРЕСТАНС®

амлодипин периндоприл

### Стабильный контроль АД и межвизитной вариабельности<sup>19</sup>

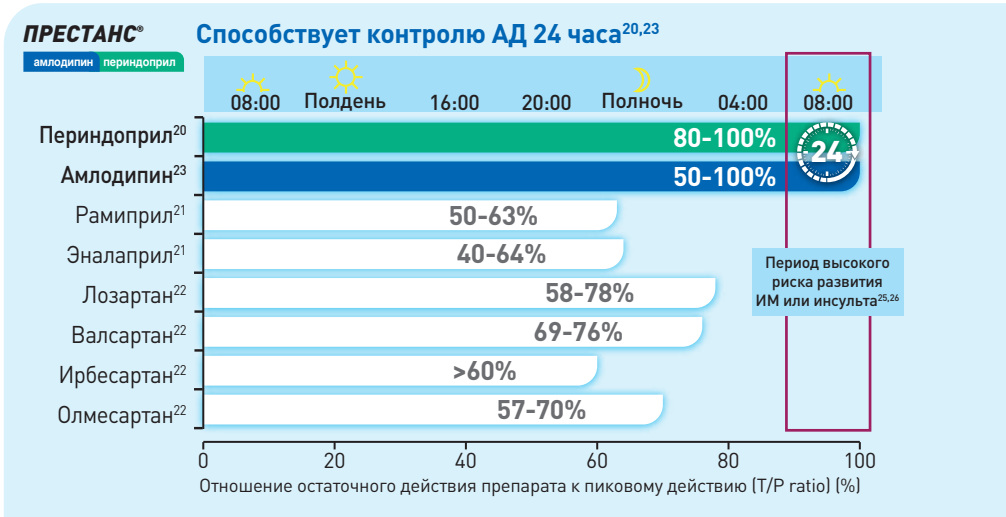


\* Пример выбора дозы препарата Престанс при различных уровнях АД. Не является рекомендацией к назначению указанного препарата при указанном уровне АД

**Всегда 1 таблетка в день**

Еще одно преимущество рациональной комбинированной терапии — возможность физиологического и фармакологического синергизма между препаратами разных классов, что лежит в основе более выраженного снижения АД и лучшей переносимости.

**ВАЖНО!** *Препарат Престанс контролирует АД в течение 24 часов<sup>20-26</sup>, позволяет снизить частоту кашля на 61%<sup>27-29</sup> и отека голени на 58%<sup>30</sup>, что связано с механизмом действия основных компонентов препарата в отдельности!*



Пациентам, не достигшим целевого АД на фоне двойной комбинированной терапии, рекомендуется тройная комбинация, как правило, иАПФ/БРА с БКК и диуретиком, предпочтительно в форме фиксированной комбинации для повышения приверженности лечению. При выборе тройной фиксированной комбинации у коморбидных пациентов предпочтение чаще отдается препаратам, в состав которых входит иАПФ, так как они показаны для большинства клинических ситуаций<sup>31-36</sup>.

Рекомендации ESC (ЕОК)	иАПФ	БРА
Артериальная гипертензия <sup>31</sup>	✓	✓
Сахарный диабет <sup>32</sup>	✓	При непереносимости иАПФ
Стабильная стенокардия <sup>33</sup>	✓	При непереносимости иАПФ
ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) <sup>34</sup>	✓	При непереносимости иАПФ
ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) <sup>35</sup>	✓	При непереносимости иАПФ
Сердечная недостаточность <sup>36</sup>	✓	При непереносимости иАПФ

### 3 Клинический случай



**Мужчина 57 лет\***, жалуется на высокое АД, несмотря на прием комбинации 20 мг эналаприла, 5 мг амлодипина и 12,5 мг гидрохлортиазида (ГХТЗ).

*Из анамнеза:* АГ в течение 5 лет, ожирение около 10 лет, других заболеваний нет.

*Объективно:* АД=168/100 мм рт.ст., ЧСС=68 уд/мин, ЧДД=16/мин, ИМТ=31 кг/м<sup>2</sup>.

*По органам и системам:* без особенностей.

*Данные суточного мониторинрования АД:* в течение суток среднее дневное САД=154 мм рт.ст., ДАД=99 мм рт.ст. Высокое суточное пульсовое давление, свидетельствующее о высоком кардиоваскулярном риске.

*ЭхоКГ покоя:* концентрическая гипертрофия левого желудочка (иММЛЖ=168 г/м<sup>2</sup>, ИОТ=0,51), ФВЛЖ=64%. Нарушение диастолической функции ЛЖ 1 степени.

\* гипотетический пациент

### Результаты суточного мониторинрования АД

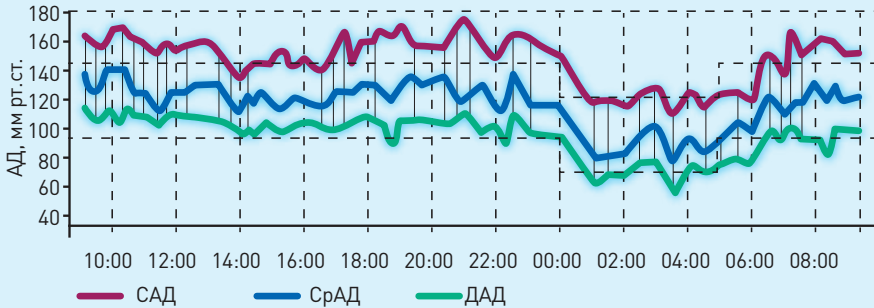
Дневные часы (05:00-00:00), число измерений: 44		
Среднее САД	154 мм рт.ст.	повышенное (>=140)
Среднее ДАД	99 мм рт.ст.	повышенное (>=90)
Индекс времени САД	82%	повышенное (>=30%)
Индекс времени ДАД	85%	повышенное (>=30%)
Вариабельность САД	15 мм рт.ст.	повышенное (>=15)
Вариабельность ДАД	10 мм рт.ст.	норма (<14)
Ночные часы (00:01-06:59), число измерений: 9		
Среднее САД	132 мм рт.ст.	повышенное (>= 125)
Среднее ДАД	77 мм рт.ст.	повышенное (>= 75)
Индекс времени САД	58%	повышенное (>=30%)
Индекс времени ДАД	57%	повышенное (>=30%)
Вариабельность САД	15 мм рт.ст.	повышенное (>=15)
Вариабельность ДАД	11 мм рт.ст.	норма (<12)

Среднее пульсовое АД: 53 мм рт.ст., повышенное (>=53)

Степень ночного снижения САД: 19%, диппер (10% ... 20%)

Степень ночного снижения ДАД: 26%, гипердиппер (>=20%)

### Динамика суточного мониторинрования АД



**Диагноз:** АГ II стадии. Неконтролируемая АГ. Риск 3 (высокий). Концентрическая гипертрофия левого желудочка. Ожирение 1 степени. Целевое АД < 130/80 мм рт.ст.

Учитывая, что пациент принимал эналаприл, амлодипин и ГХТЗ в свободной комбинации, для контроля АД рациональным будет переход на трехкомпонентную терапию в форме фиксированной комбинации в средних или максимальных дозировках<sup>37,38</sup>.

Согласно существующим рекомендациям по лечению АГ пациентам, не достигшим целевого АД на свободной комбинированной терапии, рекомендуется тройная комбинация, как правило, блокатора РААС с БКК и тиазидным/тиазидоподобным диуретиком, предпочтительно в одной таблетке<sup>1</sup>.

### Какие рекомендации следует учитывать при выборе той или иной комбинации трех антигипертензивных препаратов?

1. Необходимо выбрать комбинацию трех метаболически нейтральных препаратов, это в первую очередь касается выбора диуретика.
2. Каждый из трех препаратов должен иметь установленную эффективность в профилактике сердечно-сосудистых осложнений при монотерапии и при их комбинации.

*Особенностью препарата Трипликсам является метаболическая нейтральность и изученный профиль безопасности, а также эффективность каждого из трех компонентов в профилактике инсультов, сердечно-сосудистой и общей смертности в популяции пациентов с сахарным диабетом за счет как независимого влияния, так и их синергичного действия<sup>13,39</sup>.*

Препарат Трипликсам дает возможность дальнейшего снижения АД при недостаточной эффективности предшествующей комбинированной терапии<sup>39</sup>.

### Доказанная сила 3 компонентов для контроля АД<sup>39,40</sup>



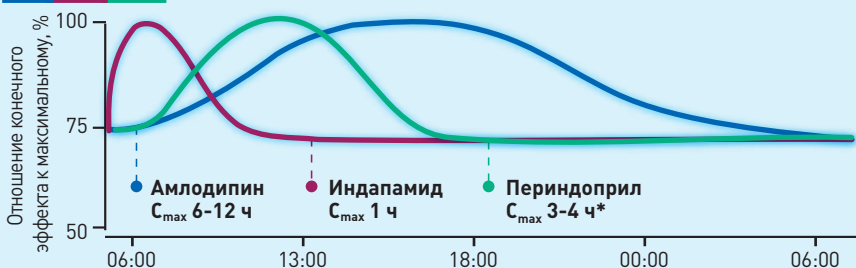
\*САД визит 4 vs визит 1

\*\* $p < 0,01$  для каждого последующего значения по сравнению с предыдущим и исходным

К 7-8 дню приема препарата Трипликсам все 3 действующих компонента достигают уровня стабильной концентрации. При этом риск развития артериальной гипотонии минимален, так как максимальная концентрация каждого из компонентов Трипликсама наступает в разное время<sup>39-41</sup>.

### ТРИПЛИКСАМ® Доказанная сила 3 компонентов для контроля АД<sup>39-41</sup>

амлодипин индапамид периндоприл



$p < 0,01$  для каждого последующего значения по сравнению с предыдущим и исходным

\* Указана  $C_{max}$  для активного метаболита, оказывающего гипотензивное действие – периндоприлата.

Итак, пошаговый алгоритм выбора оптимальной антигипертензивной терапии с учетом клинических особенностей больных АГ можно представить следующим образом:

#### Шаг №1

На старте лечения монотерапия показана больным АГ 1 степени низкого или умеренного риска без признаков ПОМ. Молодым мужчинам с АГ для контроля АД и предупреждения раннего инфаркта миокарда рекомендуется периндоприл 10 мг (Престариум А).

#### Шаг №2

В соответствии с российскими и международными рекомендациями по лечению АГ большинству больных на старте показано назначение фиксированной комбинации лекарственных средств. При наличии у пациента жалоб на «скачки» АД для раннего контроля АД и предупреждения инсульта или инфаркта миокарда препаратом выбора может быть Престанс (фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина).

**Шаг №3**

Пациентам, не достигшим целевого АД на фоне предшествующей антигипертензивной терапии, рекомендуется тройная комбинация блокатора РААС с БКК и диуретиком, предпочтительно в форме фиксированной комбинации. Учитывая метаболическую нейтральность и изученный профиль безопасности<sup>40</sup>, а также эффективность каждого из трех компонентов в профилактике инсульта, сердечно-сосудистой смертности и общей смертности в популяции пациентов с сахарным диабетом, для контроля АД оправданным выбором может быть Трипликсам<sup>13</sup>.

**Более раннее назначение ФК, в соответствии с рекомендациями<sup>1</sup>**

Упрощение схем приема препарата, предпочтение фиксированным комбинациям и «стратегии одной таблетки»



**ПРЕСТАНС**  
Амлодипин  
Периндоприл  
10 мг + 5 мг

**Шаг №1**

Рассмотреть монотерапию при низком СС-риске и 1 ст. АГ или для пожилых пациентов >60 лет

- иАПФ



**ПРЕСТАРИУМ А**  
Периндоприл  
10 мг

**Шаг №2**

Двойная комбинация

- иАПФ
- БКК



**ТРИПЛИКСАМ**  
5 мг + 2,5 мг + 10 мг  
Амлодипин + Ибупрофен + Периндоприл

**Шаг №3**

Тройная комбинация

- иАПФ
- БКК
- Диуретик



Стр. 135 Клинических рекомендаций по АГ у взрослых 2020

**Семья периндоприла – это решение, отвечающее современным рекомендациям для пациентов с АГ**

**Отсутствие контроля АД на предшествующей антигипертензивной терапии**

**Молодой пациент с САД 140-150 мм рт.ст.**

**АГ и скачки АД\***



\*Вариабельность АД

**Всегда 1 таблетка в день<sup>40-42</sup>**

### Список сокращений

АГ	– артериальная гипертензия
АГП	– антигипертензивный препарат
АД	– артериальное давление
БАБ	– бета-адреноблокатор
БКК	– блокатор кальциевых каналов
БРА	– блокатор рецепторов ангиотензина-II
ВАД	– вариабельность артериального давления
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ГХТЗ	– гидрохлоротиазид
ДАД	– диастолическое артериальное давление
иАПФ	– ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
иММЛЖ	– индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	– индекс массы тела
ИОТ	– индекс относительной толщины
КВ	– кардиоваскулярный
КВР	– кардиоваскулярный риск
МАУ	– микроальбуминурия
ПОМ	– поражение органов-мишеней
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД	– систолическое артериальное давление
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СНС	– симпатическая нервная система
срАД	– среднее артериальное давление
ССО	– сердечно-сосудистые осложнения
ФВЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ЧДД	– частота дыхательных движений
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭхоКГ	– эхокардиография
C <sub>max</sub>	– максимальная концентрация вещества в крови

### Список литературы

1. Артериальная гипертензия у взрослых: клин. рек. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149-218.
2. Ancion A. et al. *Cardiology Ther.* 2019;8:179-191.
3. Brugts J.J. et al. *Eur Heart J.* 2009;30:1385-1394.
4. Ceconi C. et al. *Eur J Pharmacol.* 2007;577:1-6.
5. Brugts J.J. et al. *J Hypert.* 2016;34 [e-Suppl. 2]:e62.
6. Tsoukas G. et al. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2011;11(1):45-55.
7. Ionescu D.D. *Clin Drug Investig.* 2009; 29:767-776.
8. Филиппов Е.В. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2015;14(5):308-315.
9. Nedogoda S.V. et al. *Clin Drug Investig.* 2013;33:553-561.
10. Tropeano I. et al. *Hypertension.* 2006; 48:80-86.
11. Van Vark LC et al. *Eur Heart J.* 2012;33:2088-2097.
12. Dahlof B. et al. ASCOT investigators. *Lancet.* 2005;366(9489):895-906.
13. Chalmers J. et al. *Hypertension.* 2014;63:259-264.
14. Якушин С.С. с соавт. Российский кардиологический журнал. 2017;3(143):85-90.
15. Parati G. et al. *Curr Hypertens Rep.* 2012;14(5):421-431.
16. Остроумова О.Д. *Терапевтический архив.* 2017; 08: 29-36.
17. Muntner P. 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;57(2):160-166.
18. Остроумова О.Д. *Кардиология.* 2017;57(1):30-36.
19. Кочетков А.И. и др. *Кардиология.* 2019;59(11):1-56.
20. Myers M.G. *Can J Cardiol.* 1996;12:1191-1996.
21. Flack J.M. et al. *Vasc health Risk Manag.* 2011;7:777-787.
22. Song J.C. et al. *Formulary.* 2011;36:487-499.
23. Hernandez R.H. et al. *Blood Press Monit.* 2001;6(1):47-57.
24. Lacourciere Y. et al. *Am J Hypertens.* 1995; 8:1154-1159.
25. Clement D.L. et al. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2407-2415.
26. Manfredini R. et al. *Chronobiology International.* 2005;22(3):417-453.
27. Esraa Ashry et al. *Eur Respir J.* 2013;42 [suppl 57]: P744.
28. Choudry N.B. et al. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140 (1):137-141.
29. Fogari R. et al. *Curr Res.* 199;60:121-128.
30. Hatal R. et al. *Clin Drug Invet.* 2012;32(9):603-612.
31. Wiliams B. et al. *Eur Heart J.* 2018;39:3021-3104.
32. Consentino F. et al. *Eur Heart J.* 2020;41:225-323.
33. Knuuti J. et al. *Eur Heart J.* 2020;41:407-477.
34. Inabez B. et al. *Eur Heart J.* 2018;39:119-177.
35. Roffi M. et al. *Eur Heart J.* 2016;37:267-315.
36. Ponikowski P. et al. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-2200.
37. Wald D.S. et al. *Am J Med.* 2009;122:290-300.
38. Law M.R. *BMJ* 2003;326:1427-1431.
39. Кобалава Ж.Д. и др. *Кардиология.* 2018;58(9):21-30.
40. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Трипликсам®. Регистрационное удостоверение ЛП-003905 от 17.10.2016 (переоформлено 24.12.2018).
41. Инструкция по медицинскому применению к препарату Престариум®А. Регистрационное удостоверение ЛСР-000257/08, ЛП-001805.
42. Инструкция по медицинскому применению к препарату Престанс®. Регистрационное удостоверение ЛСР-000836/10.









АО «Сервье» 125196, Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 7/8/9  
тел. +7 (495) 937-07-00 [www.servier.ru](http://www.servier.ru)

