

Влияние антигипертензивной терапии валсартаном и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом на скорость пульсовой волны и центральное артериальное давление у пациентов с артериальной гипертонией 1–2-й степени по результатам международного клинического исследования VICTORY

И.Е.Чазова¹, Т.В.Мартынюк^{2,3}, R.Accetto⁴, Yu.Sirenko⁵, J.Vincelj⁴, J.Widimsky Jr.⁵, B.Barbič-Žagar⁶, М.В.Архипов⁷, Ю.И.Гринштейн⁸, О.Д.Остроумова⁹, А.С.Галевич¹⁰, О.П.Ротарь¹¹, Л.А.Хаишева¹², С.В.Недогода¹³

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а;

²Department of Hypertension, University Medical Centre Ljubljana, Hospital Dr. Peter Držaj, Vodnikova cesta 62, 1000 Ljubljana, Slovenia;

³Institute of Cardiology, Narodnoho Opolchennya St, 5, 02000, Ukraine, Kyiv;

⁴Institute of Cardiovascular Diseases, Dubrava University Hospital, Avenija Gojka Šuška 6, 10000, Zagreb, Croatia;

⁵Centre for Hypertension, 3rd Internal Department, General Faculty Hospital, 1st Medical Faculty, Charles University, U nemocnice 1. 128 08 Prague 2, Czech Republic;

⁶Krka d.d., Novo mesto, Dunajska 65, 1000 Ljubljana, Slovenia;

⁷ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет». 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3;

⁸ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1;

⁹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

¹⁰ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49;

¹¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова д. 2;

¹²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29;

¹³ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1

✉trukhiniv@mail.ru

Цель исследования – изучить влияние валсартана в виде монотерапии и его комбинации с гидрохлоротиазидом (ГХТ) на скорость пульсовой волны (СПВ) и центральное артериальное давление (ЦАД) у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) 1–2-й степени в рамках международного исследования VICTORY.

Материал и методы. В международное многоцентровое проспективное рандомизированное 16-недельное исследование VICTORY включались больные АГ 1–2-й степени. У пациентов, ранее получавших антигипертензивную терапию, проводился 7-дневный «отмывочный» период. Все пациенты начинали лечение валсартаном 80 мг (Вальсакор®, КРКА, Словения); в Российской Федерации стартовая терапия препаратом Вальсакор® у ранее лечившихся пациентов была в дозе 160 мг, что не оказало влияния на результаты исследования. К 4 нед лечения при АД > 140/90 мм рт. ст. (более 130/80 мм рт. ст. у больных высокого риска или при наличии сахарного диабета) доза валсартана увеличивалась до 160 мг (в РФ – 320 мг) или добавлялся диуретик в виде фиксированной комбинации с валсартаном (160 мг валсартана/12,5 ГХТ: Вальсакор® Н 160 (КРКА, Словения)). При недостижении целевого АД на 8-й неделе назначалась доза валсартана 320 мг или фиксированная комбинация валсартана с диуретиком (160 мг/12,5 мг), на 12-й неделе – валсартан с диуретиком 320 мг/12,5 мг. Исходно и на 16-й неделе оценивались СПВ и ЦАД (SphygmoCor®, AtCor Medical). Первичными конечными точками исследования явились оценка влияния исследуемых препаратов на жесткость аорты, аортальный индекс аугментации, а также сравнение абсолютных средних величин достигнутого снижения центрального и периферического АД относительно исходных значений.

Результаты. Из 365 пациентов, включенных в исследование, 74 составили подгруппу изучения СПВ и ЦАД. Валсартан и его комбинация с ГХТ эффективно снижали ЦАД. Среднее абсолютное снижение центрального систолического и диастолического АД к 16-й неделе составляло $19,7 \pm 12,9$ мм рт. ст. и $13,9 \pm 8,5$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,0001$). Снижение СПВ к 16-й неделе было статистически значимым ($p < 0,0001$). Среднее значение индекса аугментации аорты достоверно не изменилось ($p = 0,855$).

Выводы. В исследовании VICTORY валсартан в виде монотерапии (Вальсакор®) и в комбинации с ГХТ (Вальсакор® Н) у пациентов с АГ 1–2-й степени к 16-й неделе лечения уменьшал жесткость аорты, что может способствовать улучшению прогноза пациентов и снижению риска развития сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: валсартан, гидрохлоротиазид, артериальная гипертония, скорость пульсовой волны, центральное артериальное давление, клиническое исследование VICTORY.

Для цитирования: Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Accetto R. и др. Влияние антигипертензивной терапии валсартаном и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом на скорость пульсовой волны и центральное артериальное давление у пациентов с артериальной гипертонией 1–2-й степени по результатам международного клинического исследования VICTORY. Системные гипертензии. 2018; 15 (2): 6–13. DOI: 10.26442/2075-082X_2018.2.6-13

The influence of antihypertensive therapy of valsartan and fixed combination with hydrochlorothiazide use on pulse-wave velocity and central arterial pressure in patients with arterial hypertension of 1–2 grades in international VICTORY clinical trial

[Original article]

I.E.Chazova¹, T.V.Martynyuk^{2,3}, R.Accetto², Yu.N.Sirenko³, J.Vincelj⁴, J.Widimsky Jr.⁵, B.Barbič-Žagar⁶, M.V.Arhipov⁷, Yu.I.Grinshtein⁸, O.D.Ostroumova⁹, A.S.Galjavich¹⁰, O.P.Rotar¹¹, L.A.Haisheva¹², S.V.Nedogoda¹³

¹A.L.Miasnikov Institute of Clinical Cardiology of the National Medical Research Center for Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a;

²Department of Hypertension, University Medical Centre Ljubljana, Hospital Dr. Peter Držaj, Vodnikova cesta 62, 1000 Ljubljana, Slovenia;

³Institute of Cardiology. Narodnoho Opolchennya St, 5, 02000, Ukraïna, Kyiv;

⁴Institute of Cardiovascular Diseases, Dubrava University Hospital, Avenija Gojka Šuška 6, 10000, Zagreb, Croatia;

⁵Centre for Hypertension, 3rd Internal Department, General Faculty Hospital, 1st Medical Faculty, Charles University, U nemocnice 1. 128 08 Prague 2, Czech Republic;

⁶Krka d.d., Novo mesto, Dunajska 65, 1000 Ljubljana, Slovenia;

⁷Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 620028, Russian Federation, Yekaterinburg, ul. Repina, d. 3;

⁸V.F.Voino-Yasenetski Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, ul. Partizana Zhelezniaka, d. 1;

⁹A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaya, d. 20, str. 1;

¹⁰Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russian Federation, Kazan, ul. Butlerova, d. 49;

¹¹V.A.Almazov National Medical Research Centre. 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akkuratova, d. 2;

¹²Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, per. Nakhichevskii, d. 29;

¹³Volgograd State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. 400131, Russian Federation, Volgograd, pl. Pavshikh bortsov, d. 1

For citation: Chazova I.E., Martynyuk T.V., Accetto R. et al. The influence of antihypertensive therapy of valsartan and fixed combination with hydrochlorothiazide use on pulse-wave velocity and central arterial pressure in patients with arterial hypertension of 1-2 stages in international VICTORY clinical trial. Systemic Hypertension. 2018; 15 (2): 6–13. DOI: 10.26442/2075-082X_2018.2.6-13

Abstract

Objective – to explore influence of valsartan monotherapy use and its use in combination with hydrochlorothiazide (HCTZ) on pulse-wave velocity (PWV) and central arterial pressure (CAP) in patients with arterial hypertension (AH) of 1–2 grades in international VICTORY clinical trial.

Materials and methods. The international multicenter prospective randomized clinical study VICTORY that lasted for 16 weeks included patients with 1–2 grades AH. In patients who previously received antihypertensive therapy a 7 days washout period was carried out. All patients started their therapy with 80 mg valsartan (Valsacor®, KRKA, Slovenia); in Russia the starter dose of Valsacor®, KRKA was 160 mg in previously treated patients that did not influence the study results. If after 4 weeks of treatment BP was more than 140/90 mm hg (more than 130/80 mm hg in high risk patients or in diabetes mellitus patients) the dose of valsartan was increased to 160 mg (320 mg in Russia) or diuretic in fixed combination with valsartan was added (160 mg valsartan/12.5 mg HCTZ); Valsacor® H 160 (KRKA, Slovenia). If target BP after 8 weeks of treatment was not reached valsartan dose was increased to 320 mg or fixed combination of valsartan and diuretic (160 mg/12.5 mg) was used. If target BP after 12 weeks of treatment was not reached – valsartan and diuretic 320 mg/12.5 mg were used. PWV and CAP (SphygmoCor®, AtCorMedical) were assessed at baseline and after 16 weeks of treatment. The primary endpoints were assessment of the impact of studied medications on aortic stiffness, aortic augmentation index and comparison of absolute medians of reached central and peripheral BP reduction with baseline value.

Results. Of 365 patients included in the study 74 were included in PWV and CAP study subgroup. Valsartan and its combination with HCTZ were effective in CBP reduction. The mean absolute reduction of central systolic and diastolic BP after 16 weeks of treatment was 19.7±12.9 mm hg and 13.9±8.5 mm hg, respectively ($p<0.0001$). PWV at 16 weeks was statistically significant ($p<0.0001$). The mean aortic augmentation index value did not change significantly ($p=0.855$).

Conclusions. In VICTORY study valsartan use for 16 weeks as monotherapy (Valsacor®) and in combination with HCTZ (Valsacor®H) resulted in aortic stiffness reduction in patients with 1–2 grades AH, that may lead to patients' prognosis improvement and risk of cardiovascular events reduction.

Key words: valsartan, hydrochlorothiazide, arterial hypertension, pulse-wave velocity, central arterial pressure, clinical trial VICTORY.

В спектре сердечно-сосудистых заболеваний артериальная гипертензия (АГ) занимает особое место, являясь важнейшим фактором риска атеросклероза, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и мозгового инсульта [1, 2]. В течение многих лет основной целью лечения пациентов с АГ остается максимальное снижение риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [1, 3].

В крупных рандомизированных контролируемых исследованиях и метаанализах показано, что достижение целевого уровня артериального давления (АД) вследствие приема антигипертензивных препаратов (АГП) является залогом успешного лечения [1, 4, 5]. В современных рекомендациях установлены целевые уровни АД < 140/90 мм рт. ст. для всех категорий больных, за исключением больных АГ с сахарным диабетом (СД) с целевыми значениями менее 140/85 мм рт. ст. [1, 2].

Однако для решения всех задач лечения АГ помимо снижения АД требуются устранение всех модифицируемых факторов риска (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение

и др.), предупреждение/замедление развития поражений органов-мишеней, важнейшим из которых является эндотелий сосудистой стенки артерий. Показано, что повышение жесткости сосудистой стенки – артериальная жесткость – является независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности от всех причин [6, 7]. Одним из доступных методов оценки растяжимости и жесткости артериальной стенки является измерение скорости пульсовой волны (СПВ). Принцип метода заключается в регистрации и анализе формы пульсовой волны в сонной и бедренной артериях, а затем времени задержки пульсовой волны между сонной и лучевой артериями. При этом с учетом влияния дыхательного цикла на СПВ исследование производится за 10 сердечных циклов с последующим расчетом среднего значения времени задержки. Расстояние (D), пройденное пульсовой волной, измеряется по поверхности тела между точками регистрации: каротидно-фemorальная СПВ – от яремной вырезки грудины до пульсации бедренной артерии в паховой области и каротидно-радиальная СПВ – от яремной вырезки грудины до pulsa-

ции лучевой артерии в области шиловидного отростка. Время (t), за которое пульсовая волна проходит эти расстояния, определяется этим прибором автоматически. СПВ определяется как отношение D/t. СПВ у человека составляет от 4 до 10 м/с и зависит главным образом от эластических свойств артериальной стенки, на которую влияют многие факторы, важнейшими из которых являются возраст и систолическое АД (САД) [7].

Центральное АД (ЦАД) лучше, в сравнении с периферическим АД (ПАД), ассоциируется с риском развития сердечно-сосудистых событий [1, 8]. Более того, АГП могут оказывать дифференциальное воздействие на ПАД и ЦАД. Следовательно, влияние на последнее является залогом эффективного лечения АГ.

В современном арсенале антигипертензивной терапии (АГТ) блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), или сартаны, – самый молодой класс АГП. Тем не менее сартаны обладают значительной доказательной базой в отношении снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, могут замедлять темп развития и прогрессирования различных поражений органов-мишеней [1, 9]. В соответствии с современными рекомендациями БРА (например, валсартан) могут использоваться как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими АГП (например, диуретиком гидрохлоротиазидом – ГХТ) [1, 2, 10].

Целью настоящего исследования в рамках программы VICTORY явилась оценка влияния валсартана в виде монотерапии и его комбинации с ГХТ на СПВ и ЦАД у пациентов с АГ 1–2-й степени.

Материал и методы

Международное многоцентровое открытое проспективное рандомизированное исследование VICTORY фазы IV проводилось в 5 странах – Словении, России, Чехии, Хорватии и Украине. В нашей стране 130 больных АГ 1–2-й степени наблюдались в 7 городах страны в 8 клинических центрах. Главными исследователями были профессора Т.М.Мартынюк (Москва), М.В.Архипов (Екатеринбург), А.С.Галевич (Казань), Ю.И.Гринштейн (Красноярск), О.Д.Остроумова (Москва), С.В.Недогода (Волгоград), О.П.Ротарь (Санкт-Петербург), Л.А.Ханшева (Ростов-на-Дону).

Критерии включения в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- гипертоническая болезнь (степень АГ 1–2-я согласно критериям Европейских рекомендаций по АГ 2009 г. – САД 140–179 мм рт. ст., диастолическое АД – ДАД 90–109 мм рт. ст.);
- информированное согласие.

Критерии исключения:

- АД >180/110 мм рт. ст. во время «отмывочного» периода (гипертонический криз);
- вторичная АГ – реноваскулярная АГ, заболевания эндокринной системы (феохромоцитомы, первичный гиперальдостеронизм, синдром Кушинга, акромегалия), злокачественная АГ, резистентная АГ;
- гиповолемия из-за низкосолевой диеты, диализа, диареи или рвоты;
- гемодинамически значимый стеноз аорты, или двусторонний стеноз почечных артерий, или значимый стеноз почечной артерии в случае единственной почки;
- ангионевротический отек в анамнезе (наследственный, идиопатический или связанный с предшествующим лечением);
- гипертоническая энцефалопатия;
- стенокардия или сердечная недостаточность, требующая лечения β-адреноблокаторами или антагонистами кальция;
- нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, транзиторная ишемическая атака или мозговой инсульт в течение последних 3 мес;
- острая патология печени или печеночная дисфункция, другие острые заболевания (инфекция, обострение хронических заболеваний, травма, хирургическое вмешательство) в течение последних 3 мес;
- почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 60 мл/мин) или клинически значимые патологические изменения сывороточного креатинина или калия;
- СД, требующий назначения инсулина, или неконтролируемый СД с уровнем глюкозы натощак, превышающим 11 ммоль/л;
- сопутствующее лечение, которое может повлиять на терапевтический эффект исследуемых препаратов;
- патологические состояния, которые могут повлиять на соблюдение пациентом режима лечения или повлиять на выживаемость (злокачественные заболевания, злоупотребление алкоголем, наркомания, психические заболевания);
- гиперчувствительность к любому из исследуемых лекарств;
- участие в другом клиническом исследовании в течение 30 дней до включения в исследование;
- невозможность по какой-либо причине выполнять требования протокола.

Популяция больных в исследовании включала как ранее не леченных больных, так и пациентов, получавших АГТ. У последних проводился 7-дневный «отмывочный» период в условиях стационара. Панель исследуемых препаратов была представлена следующими лекарственными препаратами: валсартан 80 мг, валсартан 160 мг, валсартан 320 мг (Вальсакор®);

Рис. 1. Схема исследования.

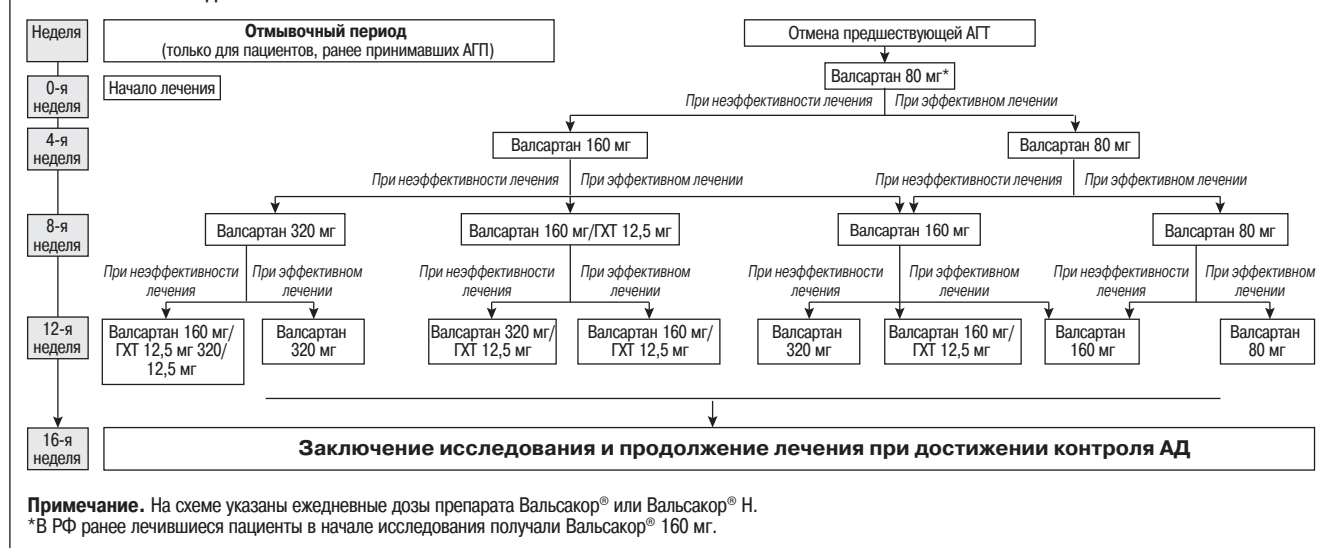


Таблица 1. Характеристика группы больных с оценкой СПВ

	Группа оценки СПВ (n=74)		Подгруппа монотерапии (n=59)		Подгруппа комбинированной терапии (n=15)	
	медиана	квартили	медиана	квартили	медиана	квартили
Возраст, лет	50,54	(47,40, 53,69)	49,86	(46,57, 53,16)	53,20	(50,74, 55,66)
Пол (п/% мужчин)	37 (50%)	(38%, 62%)	29 (49%)	(36%, 63%)	8 (53%)	(27%, 79%)
Курение (п/%):	16 (22%)	(13%, 33%)	12 (20%)	(11%, 33%)	4 (27%)	(8%, 55%)
• регулярное	8 (11%)	(5%, 20%)	6 (10%)	(4%, 21%)	2 (13%)	(2%, 40%)
• нерегулярное	1 (1%)	(0%, 7%)	1 (2%)	(0%, 9%)	0 (0%)	(0%, 22%)
• курение в прошлом	7 (9%)	(4%, 19%)	5 (8%)	(3%, 19%)	2 (13%)	(2%, 40%)
Алкоголь:	36 (49%)	(37%, 61%)	30 (51%)	(27%, 64%)	6 (40%)	(16%, 68%)
• регулярное потребление	1 (1%)	(0%, 7%)	1 (2%)	(0%, 9%)	0 (0%)	(38%, 62%)
• нерегулярное потребление	25 (34%)	(23%, 46%)	21 (36%)	(24%, 49%)	4 (27%)	(8%, 55%)
• другое	10 (14%)	(7%, 23%)	8 (14%)	(6%, 25%)	2 (13%)	(2%, 40%)
САД, мм рт. ст.	154,69	(152,72, 156,66)	153,45	(151,49, 155,40)	159,60	(154,20, 165,00)
ДАД, мм рт. ст.	95,78	(94,47, 97,09)	95,24	(93,75, 96,73)	97,93	(95,42, 100,45)
Частота сердечных сокращений, уд/мин	70,81	(68,93, 72,69)	70,08	(68,12, 72,05)	73,67	(68,68, 78,66)
Рост, см	171,95	(169,59, 174,31)	171,15	(168,61, 173,69)	175,07	(169,18, 180,96)
Масса тела, кг	87,77	(83,80, 91,75)	85,45	(81,79, 89,11)	96,91	(84,29, 109,52)
Хроническая сердечная недостаточность	6 (8%)	(3%, 17%)	4 (7%)	(2%, 16%)	2 (13%)	(2%, 40%)
Заболевание периферических артерий	1 (1%)	(0%, 7%)	1 (2%)	(0%, 9%)	0 (0%)	(0%, 22%)
Патология почек	9 (12%)	(6%, 22%)	7 (12%)	(5%, 23%)	2 (13%)	(2%, 40%)
СД типа 2	5 (7%)	(2%, 15%)	4 (7%)	(2%, 16%)	1 (7%)	(0%, 32%)
Гиперлипидемия	35 (47%)	(36%, 59%)	29 (49%)	(36%, 63%)	6 (40%)	(16%, 68%)
Гиперхолестеринемия	40 (54%)	(42%, 66%)	33 (56%)	(42%, 69%)	7 (47%)	(21%, 73%)
Гипертриглицеридемия	13 (18%)	(10%, 28%)	11 (19%)	(10%, 31%)	2 (13%)	(2%, 40%)

валсартан 160 мг/ГХТ 12,5 мг, валсартан 320 мг/ГХТ 12,5 мг (Вальсакор® Н 160 и Вальсакор® Н 320), предоставленными компанией КРКА (Словения). Длительность активного лечения у всех больных составила 16 нед.

Стартовая АГТ в европейских странах была представлена валсартаном в дозе 80 мг (Вальсакор® 80 мг); рис. 1. В Российской Федерации на визите 1 назначался Вальсакор® в дозе 160 мг, что не оказало влияния на результаты исследования. На визите 4 нед при АД > 140/90 мм рт. ст. или 130/80 мм рт. ст. у больных высокого риска или с СД дозу увеличивали до 1 таблетки Вальсакор® 160 мг (в РФ до 1 таблетки Вальсакор® 320 мг или Вальсакор® Н 160, КРКА, Словения). Через 4 нед у пациентов с недостаточным эффектом дозу валсартана увеличивали до 320 мг или 160 мг/12,5 мг, далее до 320 мг/12,5 мг.

Прием исследуемых препаратов осуществлялся 1 раз в день утром, в период с 7:00 до 10:00, за исключением дней контрольных визитов, когда пациенты не принимали АГП до измерения АД в исследовательском центре.

Определение СПВ, аортального индекса аугментации (Aix), ЦАД осуществлялось исходно и через 16 нед лечения. В дальнейшем пациентам – участникам исследования рекомендовалось продолжить АГТ в случае ее эффективности.

Оценка влияния исследуемых препаратов на жесткость аорты, аортальный Aix, сравнение абсолютных средних величин ЦАД и ПАД относительно исходных значений были **первичными конечными точками**. Сравнение первичных конечных точек при применении моно- и комбинированной терапии явилось **вторичной конечной точкой** при оценке эффективности лечения.

Обследование пациентов из подгруппы изучения СПВ проводилось при помощи валидированного аппарата Сфигмо-КорR на 0 и 16-й неделях лечения на лучевой артерии той же руки, на которой измерялось АД. В ходе регистрации электрокардиограммы измерялась СПВ на сонной и бедренной артериях. Расчет проводился по формуле:

$$\text{СПВ (м/с)} = \frac{\text{расстояние (м)}}{\text{время распространения (с)}}$$

Статистические методы. Для выполнения статистического анализа использовалось программное обеспечение Microsoft Office Excel 2013. Количественные переменные описывались числом пациентов $M \pm m$. Для анализа переменных представлены описательные статистические данные: наименьшее и наибольшее значения, среднее (среднее арифметическое), стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего. Для интервальной оценки разницы между средними значениями использовался 95% доверительный интервал (ДИ). Для малых подгрупп тест использовался для оценки разности между средними для двух переменных, оцениваемых в одной популяции. Аналогично 95% ДИ для нормальной случайной величины с неизвестной дисперсией использовался для интервальной оценки малых подгрупп. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Результаты

Всего в исследование были включены 365 пациентов (в РФ – 130 больных), из которых 90 были включены в группу исследования СПВ и ЦАД. К финалу исследования в анализ вошли данные 74 пациентов. Причиной исключения была низкая приверженность (пропуск приема 3 доз и более или более 20% пропущенных доз, неявка более чем на 1 визит). Пациенты группы изучения СПВ разделялись на 2 подгруппы в зависимости от назначения моно- или комбинированной АГТ (табл. 1).

Первичная конечная точка эффективности: влияние терапии на СПВ

При изучении первичной конечной точки эффективность влияния лечения на **жесткость аорты** оценивалась косвенно по динамике показателя СПВ.

Влияние АГТ на жесткость аорты может быть представлено с применением показателя СПВ и рассчитано с помощью уравнения Moens–Korteweg, которое моделирует зависимость между СПВ и инкрементным модулем упругости $E(\text{inc})$, обратно пропорциональной эластичности артерий [11]. Деление

параметров в начале и в конце исследования дает следующее уравнение:

$$\frac{PWV_{initial}}{PWV_{final}} = \sqrt{\frac{E_{(inc)initial} \times h}{2rp}} = \sqrt{\frac{E_{(inc)final} \times h}{2rp}}$$

Предполагая, что во время исследования толщина стенки h , плотность крови ρ и внутренний радиус артерии r остались неизменными, уравнение можно упростить до:

$$\frac{PWV_{initial}}{PWV_{final}} = \sqrt{\frac{E_{(inc)initial}}{E_{(inc)final}}} = \sqrt{\frac{\Delta p \times d^2}{2h \times \Delta d}}$$

Согласно уравнению, которое описывает инкрементный модуль упругости [12]:

$$E_{inc} = \frac{\Delta p \times d^2}{2h \times \Delta d}$$

где Δp – импульсное давление, Δd и d – диаметры артерии, h – толщина стенки артерии, уравнение можно модифицировать как:

$$\frac{PWV_{initial}}{PWV_{final}} = \sqrt{\frac{\Delta p_{initial} / \Delta d_{initial}}{\Delta p_{final} / \Delta d_{final}}}$$

Если фракция в левой части уравнения более 1, то фракция под квадратным корнем также более 1. В этом случае числитель ($[\Delta p]_{initial} / [\Delta d]_{initial}$) выше знаменателя ($[\Delta p]_{final} / [\Delta d]_{final}$), что означает, что $[\Delta d]_{initial}$ меньше, чем $[\Delta d]_{final}$. Большее изменение диаметра артерии означает более высокую эластичность артерии. При сравнении среднего значения СПВ в начале исследования оно было значительно выше, чем в конце исследования. Следовательно, изменение диаметра артерии в начале исследования было меньше, чем в конце исследования, что доказывает: жесткость аорты была выше до начала лечения.

На визитах 1 и 5 СПВ в среднем составила соответственно $10,09 \pm 2,50$ м/с и $9,14 \pm 2,56$ м/с (табл. 2, рис. 2). Среднее абсолютное снижение СПВ к визиту 5 составляло $0,95 \pm 1,87$ м/с, а среднее относительное уменьшение СПВ составляло $8,4 \pm 17,6\%$. Снижение СПВ во время исследования было статистически значимым ($p < 0,0001$). Значение парного t-теста для среднего снижения СПВ к визиту 16 нед составило $4,35$ ($p < 0,0001$).

Первичная конечная точка эффективности: влияние терапии на Aix

Аортальный Aix в среднем исходно на визите 1 составил $19,87 \pm 13,38$, на визите 5 – $19,64 \pm 12,31$ (табл. 3). Среднее абсолютное снижение Aix к финальному визиту $0,23 \pm 10,78$ не достигло статистической значимости ($p = 0,855$).

Первичная конечная точка эффективности: влияние терапии на значения центрального САД и ДАД

Данные о ЦАД и ПАД были получены исходно и на визите 5 у 74 пациентов, у которых оценивались СПВ и ЦАД. Средние значения центрального (аортального) САД и ДАД в начале исследования составили $139,84 \pm 11,39$ мм рт. ст. и $95,22 \pm 7,50$ мм рт. ст. соответственно (табл. 4). К 16-й неделе лечения средние величины центрального САД и ДАД достигли соответственно $120,15 \pm 12,39$ мм рт. ст. и $81,23 \pm 6,76$ мм рт. ст. (рис. 3, 4).

Среднее абсолютное снижение центрального САД и ДАД от визита 1 к визиту 5 составило $19,69 \pm 12,95$ мм рт. ст. (среднее относительное снижение $13,8 \pm 8,6\%$) и $13,99 \pm 8,51$ мм рт. ст. (среднее относительное снижение $14,3 \pm 8,5\%$) соответственно, что было статистически значимым ($p < 0,0001$).

Таблица 2. Динамика СПВ

Визит	n	СПВ		
		М	м	ДИ
1-й	74	10,086	2,50	9,51–10,67
5-й	74	9,141	2,56	8,55–9,73

Примечание: n – число больных, М – среднее, m – стандартное отклонение.

Таблица 3. Динамика AixV

Визит	n	Aix		
		М	н	ДИ
1-й	74	19,865	13,38	16,76–22,97
5-й	74	19,635	12,31	16,78–22,49

Таблица 4. Средние значения центрального САД и ДАД в динамике

Визит	n	Центральное САД			Центральное ДАД		
		М	м	ДИ	М	м	ДИ
1-й	74	139,838	11,39	137,2–142,48	95,216	7,50	93,48–96,95
5-й	74	120,149	12,39	117,28–123,02	81,230	6,76	79,66–82,8

Таблица 5. Средние значения периферического САД и ДАД в динамике

Визит	n	Периферическое САД			Периферическое ДАД		
		М	м	ДИ	М	м	ДИ
1-й	74	151,649	10,49	149,22–154,08	94,189	7,62	92,42–95,96
5-й	74	130,716	11,60	128,03–133,4	80,351	6,71	78,8–81,91

Таблица 6. Динамика СПВ у пациентов, получавших монотерапию или комбинированную терапию

Визит	n	Комбинированная АГТ			Монотерапия		
		М	м	ДИ	М	м	ДИ
1-й*	9	11,944	2,05	30	9,173	2,26	
5-й	9	10,078	3,86	30	8,547	1,92	

*Здесь и далее в табл. 7–9 – старт комбинированной терапии на визите 3, дополнительно – на визите 4.

Средние значения периферического (радиального) САД и ДАД в начале исследования составили $151,7 \pm 10,5$ мм рт. ст. и $94,2 \pm 7,6$ мм рт. ст. соответственно. К 16-й неделе активного лечения они достигли $130,7 \pm 11,6$ мм рт. ст. и $80,4 \pm 6,7$ мм рт. ст. соответственно (табл. 5).

Среднее абсолютное снижение периферического САД и ДАД достигло $20,93 \pm 12,79$ мм рт. ст. (среднее относительное снижение $13,6 \pm 7,7\%$) и $13,84 \pm 8,69$ мм рт. ст. (среднее относительное снижение $14,3 \pm 8,8\%$) соответственно ($p < 0,0001$).

Значения парного t-теста для среднего центрального САД и ДАД составили 13,08 и 14,14 соответственно, а для среднего периферического САД и ДАД – 14,08 и 13,69 соответственно. Таким образом, динамика как центрального, так и периферического САД и ДАД к финальному визиту 16 нед оказалась статистически значимой ($p < 0,0001$).

Вторичные конечные точки эффективности: сравнительный анализ первичных конечных точек эффективности в группах монотерапии и комбинированной терапии

Влияние терапии на СПВ. В анализ по изучению вторичной конечной точки эффективности – сравнению результатов в группах монотерапии валсартаном и комбинированной терапии (валсартан + ГХТ) – были включены 39 пациентов из группы оценки СПВ, 9 из них получали комбинированную терапию, 30 – монотерапию.

Рис. 2. Значения СПВ исходно и через 16 нед лечения.

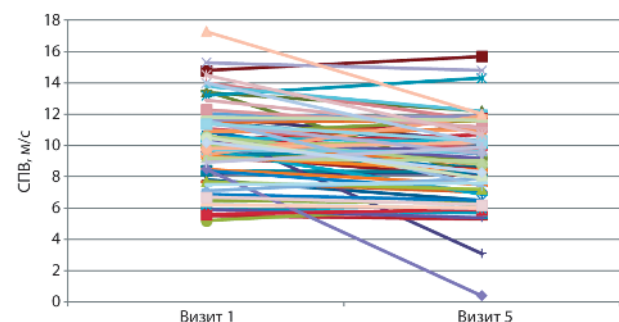


Рис. 3. Центральное САД исходно и через 16 нед лечения.

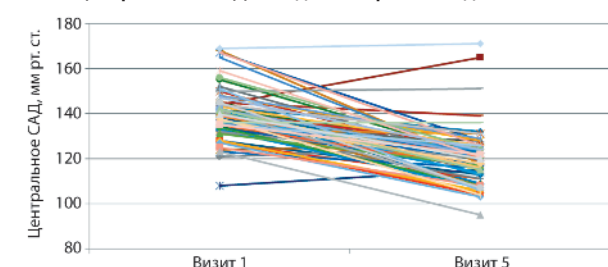
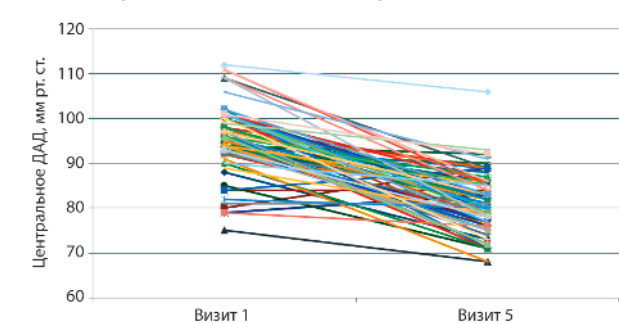


Рис. 4. Центральное ДАД исходно и через 16 нед лечения.



Поскольку комбинированная терапия назначалась с визита 3, в анализ включались данные визитов 3–5. Таким образом, сравнение данных ЦАД и СПВ между группами монотерапии и комбинированной терапии имело ограничения из-за того, что комбинированное лечение не применялось на протяжении всего исследования. С другой стороны, статистическая значимость различий между группами комбинированной терапии и монотерапии была показана для средних значений периферического САД и ДАД [9] (табл. 6).

Среднее снижение СПВ в группе комбинированной терапии составило $1,87 \pm 3,15$ м/с (среднее относительное снижение $16,0 \pm 27,8\%$), в группе монотерапии – $0,63 \pm 0,86$ м/с (среднее относительное снижение $5,9 \pm 8,6\%$) соответственно. Различия между средними значениями относительного и абсолютного снижения СПВ в группах комбинированной и монотерапии были статистически незначимыми.

Влияние терапии на Aix. Среднее абсолютное снижение Aix в группе комбинированной терапии составляло $6,89 \pm 13,41$, тогда как в группе монотерапии оно увеличилось к визиту 5 на $1,73 \pm 10,19$ (табл. 7). Средняя абсолютная разница значений Aix между группами монотерапии и комбинированной терапии была статистически незначимой.

Сравнение абсолютных (средних) различий в снижении ЦАД по сравнению с ПАД

Среднее абсолютное снижение центрального САД составляло $30,56 \pm 21,44$ мм рт. ст. (среднее относительное снижение

19,4±13,7%), центрального ДАД – 18,89±10,94 мм рт. ст. (среднее относительное уменьшение 18,0±11,4%) у пациентов из группы комбинированной терапии (табл. 8). В группе монотерапии центральное САД снизилось на 17,73±10,69 мм рт. ст. (среднее относительное снижение 12,9±7,8%) и 13,50±9,31 мм рт. ст. (среднее относительное снижение 14,0±9,5%) соответственно.

С другой стороны, среднее абсолютное снижение периферического САД составляло 27,22±19,32 мм рт. ст. (среднее относительное снижение 16,3±11,1%), периферического ДАД – 19,11±10,50 мм рт. ст. (среднее относительное уменьшение 18,4±11,6%) в группе комбинированной терапии (табл. 9). В группе монотерапии периферическое САД и ДАД снизилось на 18,33±10,50 мм рт. ст. (среднее относительное снижение 12,2±6,9%) и 13,40±9,56 мм рт. ст. (среднее относительное снижение 14,0±9,8%) соответственно.

Различия в динамике центрального и периферического САД и ДАД между группами комбинированной и монотерапии были незначительными.

Обсуждение

VICTORY – международное многоцентровое проспективное клиническое исследование фазы IV, основной целью которого была оценка антигипертензивной эффективности валсартана и его комбинации с ГХТ у пациентов с АГ 1–2-й степени. Всего в анализ были включены 365 пациентов из 5 стран. В результате применения валсартана в виде монотерапии и в комбинации с ГХТ достигнуто достоверное снижение уровней САД и ДАД до нормальных значений. При этом целевые значения АД были достигнуты у 91% всех пациентов, участвовавших в исследовании [9, 13].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния АГТ валсартаном и его комбинации с ГХТ на параметры жесткости аорты, а также сравнение эффектов лечения между группами монотерапии и комбинированной терапии.

Эндотелиальная дисфункция играет существенную роль в патогенезе АГ. Дисфункция эндотелия тесно связана с параметрами жесткости сосудистой стенки, которые отражают ремоделирование сосудов как органа-мишени. Прогрессирование АГ ассоциируется со снижением эластических свойств стенки [11, 14]. В норме эластические свойства аорты и отходящих от нее крупных артерий способствуют сглаживанию периодических волн крови, создаваемых левым желудочком в период систолы, их преобразованию в непрерывный периферический кровоток [7]. Эластические свойства аорты модулируют функцию левого желудочка, уменьшая после нагрузку,

что приводит к уменьшению напряжения его стенок и улучшению коронарного кровотока.

Важнейшей характеристикой сосудов эластического типа является жесткость, которая определяет способность артериальной стенки к сопротивлению деформации. Жесткость сосудистой стенки зависит от возраста, выраженности атеросклеротических изменений, скорости и степени возрастной инволюции структурных белков эластина и фибулина и повышения жесткости коллагена, генетически обусловленных особенностей эластиновых волокон и от уровня АД [7, 11, 12].

Определение СПВ в последние годы является наиболее достоверным и простым методом изучения состояния сосудистой стенки, а скорость каротидно-фemorальной пульсовой волны, измеряемая неинвазивно тонометрическим методом, признана «золотым стандартом» измерения аортальной жесткости [7, 11]. За последние годы эпидемиологические исследования показали, что независимо от таких факторов, как возраст, уровень АД, масса левого желудочка, СПВ является предиктором смертности от сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ [6]. Причем в ряде исследований было продемонстрировано, что различные АГП по-разному влияют на жесткость артерий [12, 14].

БРА, или сартаны (например, валсартан), относятся к препаратам первой линии для лечения АГ [1, 3]. Они могут использоваться как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими АГП, в частности с диуретиком ГХТ. Антигипертензивная эффективность БРА не зависит от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, пола и возраста пациента. В отличие от ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, у БРА нет феномена «ускользания» антигипертензивного эффекта, поскольку их действие не зависит от пути образования ангиотензина II, что определяет мощность антигипертензивного эффекта [1, 2]. Важным преимуществом сартанов является наиболее высокая приверженность пациентов лечению за счет высокой эффективности и меньшего числа побочных эффектов.

Мощная антигипертензивная эффективность валсартана хорошо известна практикующим врачам: с середины 1990-х годов он стал объектом интенсивного изучения в более чем в 60 рандомизированных контролируемых исследованиях, что позволило приобрести богатый клинический опыт по применению этого БРА [5, 15–18]. Более 50 тыс. пациентов были включены в исследования по оценке влияния валсартана на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [1, 2]. На основании результатов рандомизированных контролируемых исследований валсартан приобрел помимо АГ ряд дополнительных показаний, таких как сердечная недостаточность и перенесенный инфаркт миокарда. Эффективность и безопасность валсартана была доказана в разных субпопуляциях больных АГ у пожилых пациентов, при ожирении или СД и т.д.

В настоящем исследовании, включавшем 74 пациента с АГ 1–2-й степени, среднее абсолютное снижение СПВ к 16-й неделе лечения валсартаном и его фиксированной комбинации

Таблица 7. Динамика Aix у пациентов, получавших монотерапию или комбинированную терапию

Визит	Комбинированная АГТ			Монотерапия		
	n	M	m	n	M	m
1-й*	9	25,000	8,99	30	16,467	15,95
5-й	9	18,111	13,61	30	18,200	12,98

Таблица 8. Динамика центрального САД и ДАД у пациентов, получавших монотерапию или комбинированную терапию

Визит	Комбинированная АГТ					Монотерапия				
	n	САД		ДАД		n	САД		ДАД	
		М	m	М	m		М	m	М	m
1-й	9	153,667	12,33	100,556	9,48	30	134,633	9,63	93,667	6,23
5-й*	9	123,111	17,66	81,667	5,87	30	116,900	8,64	80,167	6,33

Таблица 9. Динамика периферического САД и ДАД у пациентов, получавших монотерапию или комбинированную терапию

	Комбинированная АГТ					Монотерапия				
	п	САД		ДАД		п	САД		ДАД	
Визит		М	м	М	м		М	м	М	м
1-й	9	164,556	10,51	99,556	9,86	30	147,600	8,36	92,633	6,47
5-й*	9	137,333	17,49	80,444	5,32	30	129,267	8,74	79,233	6,46

ей с ГХТ составляло $0,95 \pm 1,87$ м/с, что было статистически значимым ($p < 0,0001$), достигая значений $9,14 \pm 2,56$ м/с (при нормальных значениях СПВ < 10 м/с). Следовательно, валсартан и его комбинация с ГХТ эффективно уменьшает жесткость аорты, что может указывать на позитивные структурные изменения в артериальной стенке, объясняющие сердечно-сосудистые протективные эффекты валсартана.

В той же подгруппе пациентов также измерялись ЦАД и ПАД, а также АиХ. Среднее абсолютное и относительное снижение ЦАД и ПАД было статистически значимым ($p < 0,0001$). Динамика АиХ к визиту 16 нед оказалась недостоверной. Важно отметить, что измерения ЦАД и АиХ не отражают свойства артериальной стенки, которые оцениваются при измерении СПВ. ЦАД и его отражение – АиХ являются показателями отражения волны давления от дистальных участков сосудистого русла, где наблюдается несоответствие импеданса, поэтому являются только косвенными суррогатными маркерами жесткости аорты [19].

Хотя повышенная жесткость аорты определяет скорость передачи волны давления, интенсивность отражения волны, тем самым и ЦАД и АиХ, определяется прежде всего отражающими свойствами сосудистой сети, которые могут модулироваться независимо от артериальной жесткости [20].

Снижение АД в группах монотерапии и комбинированной терапии от визита 3 к визиту 5 было статистически значимым ($p < 0,0001$). Необходимо учитывать, что комбинированная те-

рапия назначалась пациентам, которые не достигали целевого АД на визитах 3 и 4. При сопоставлении среднего относительного и абсолютного снижения остальных параметров конечной точки вторичной эффективности статистически значимой разницы между группами комбинированной терапии и монотерапии выявлено не было.

Таким образом, достоверные различия между результатами в группах комбинированной терапии и монотерапии были доказаны для средних значений САД и ДАД, среднего периферического и центрального САД и СПВ на ряде визитов.

Следует отметить ограничения данного исследования – открытый дизайн, невозможность прямой оценки механических свойств сосудистой стенки. Комбинированная терапия не применялась на протяжении 16-недельного периода, что, по-видимому, не позволило выявить достоверные различия при назначении монотерапии и комбинированной терапии.

Заключение

В исследовании VICTORY валсартан в виде монотерапии (Вальсакор®) и в комбинации с ГХТ (Вальсакор® Н) у пациентов с АГ 1–2-й степени к 16-й неделе лечения способствовал уменьшению жесткости аорты. Позитивные структурные изменения в артериальной стенке могут способствовать улучшению прогноза пациентов и снижению риска развития сердечно-сосудистых событий.

Литература/References

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31 (7): 1281–357.
- Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации диагностики и лечение артериальной гипертензии. *Кардиологический вестн.* 2015; 1: 3–30./Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Zhernakova Yu.V. *Klinicheskie rekomendatsii diagnostiki i lechenie arterial'noi gipertonii.* *Kardiologicheskii vestn.* 2015; 1: 3–30. [in Russian]
- The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
- Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363: 2049–51.
- Parati G, Asmar R, Bilo G et al. Effectiveness and safety of high-dose valsartan monotherapy in hypertension treatment: the ValTop study. *Hypertens Res* 2010; 33 (10): 986–94.
- Vlachopoulos C, Azanouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55 (13): 1318–27.
- Недогода С.В. Скорость распространения пульсовой волны как фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений и мишень для фармакотерапии. *Фарматека* 2010; 8 (202): 18–26./Nedogoda S.V. *Skorost' rasprostraneniia pul'sovoi volny kak faktor riska razvitiia serdечно-сосудистykh oslozhnenii i mishen' dlia farmakoterapii.* *Farmateka* 2010; 8 (202): 18–26. [in Russian]
- Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2007; 50: 197–203.
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. от имени группы российских исследователей. Первые результаты международного клинического исследования VICTORY: эффективность и безопасность антигипертензивной монотерапии валсартаном и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом в разных дозовых режимах у пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени. *Системные гипертензии.* 2015; 12 (2): 71–82./Chazova I.E., Martyniuk T.V. *The first results of an international clinical trial VICTORY: the efficacy and safety of antihypertensive valsartan monotherapy and the fixed combination of valsartan and hydrochlorothiazide using different dose regimes in patients with 1–2 degree arterial hypertension.* *Systemic Hypertension.* 2015; 12 (2): 71–82. [in Russian]
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Диуретики в составе комбинированной антигипертензивной терапии: фокус на прогноз. *Системные гипертензии.* 2016; 13 (2): 6–10./Chazova I.E., Martyniuk T.V. *Diuretics in combination antihypertensive therapy: focus on forecast.* *Systemic Hypertension.* 2016; 13 (2): 6–10. [in Russian]
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236–41.
- Asmar RG, London GM, O'Rourke ME. REASON Project Coordinators and Investigators: Improvement in blood pressure, aortic stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001; 38: 922–6.
- Accetto R, Chazova I, Sirenko Y et al. The efficacy and safety of valsartan and combination of valsartan and hydrochlorothiazide in the treatment of patients with mild to moderate arterial hypertension – the VICTORY trial. *Kardiolog Pol* 2018; 76 (2): 328–37.
- Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39: 10–5.
- Nakamura T, Fujii S, Hoshino J et al. Selective angiotensin receptor antagonism with valsartan decreases aortic stiffness independently of blood pressure lowering in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2005; 28 (12): 937–43.
- Karalliedde J, Smith A, DeAngelis L et al. Valsartan improves aortic stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. *Hypertension* 2008; 51 (6): 1617–23.
- Periard D, Rey MA, Casagrande D et al. The effect of valsartan versus non-RAAS treatment on autoregulation of cerebral blood flow. *Cerebrovasc Dis* 2012; 34 (1): 78–85.
- Black HR, Bailey J, Zappe D et al. Valsartan: more than a decade of experience. *Drugs* 2009; 69 (17): 2393–414.
- Accetto R, Widimsky J, Vincelj J, et al. The efficacy and safety of valsartan and a combination of valsartan and hydrochlorothiazide in the treatment of patients with mild to moderate arterial hypertension: a subgroup analysis of the effect of valsartan and its combination with hydrochlorothiazide on pulse wave velocity and central blood pressure. *Kardiologia Polska* 2018; 76, 2: 328–337; DOI: 10.5603/KPa.2017.0240.
- Stewart AD, Jiang B, Millasseau SC et al. Acute reduction of blood pressure by nitroglycerin does not normalize large artery stiffness in essential hypertension. *Hypertension* 2006; 48: 404–10.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ИКК им. А.Л.Мясникова, рук. отд. гипертензии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: chazova@hotmail.com

Мартынюк Тамара Витальевна – д-р мед. наук, рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: trukhiniv@mail.ru

СВЕДЕНИЯ О СОАВТОРАХ (ГРУППА ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ)

Rok Accetto – Department of Hypertension, University Medical Centre Ljubljana, Hospital Dr. Peter Držaj, Slovenia

Yuriy Sirenko – Institute of Cardiology, Kiev, Ukraine

Josip Vincelj – Institute of Cardiovascular Diseases, Dubrava University Hospital, Zagreb, Croatia

Jiri Widimsky Jr. – Centre for Hypertension, 3rd Internal Department, General Faculty Hospital, 1st Medical Faculty, Charles University, Prague, Czech Republic

Breda Barbič Žagar – Krka d.d., Novo mesto, Slovenia

Архипов Михаил Викторович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии ФПК и ПП УрГМУ. E-mail: markhipov55@mail.ru

Гринштейн Юрий Исаевич – д-р мед. наук, зав. каф. терапий Института последипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого», засл. врач РФ. E-mail: grinstein.yi@mail.ru

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», вице-президент и председатель секции cerebrovasкулярных осложнений артериальной гипертензии РМОАГ. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Галавич Альберт Сарварович – акад. Академии наук Республики Татарстан, проф., д-р мед. наук, гл. кардиолог Республики Татарстан, вице-президент Российского кардиологического общества, зав. каф. кардиологии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: agalyavich@mail.ru

Ротарь Оксана Петровна – зав. НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова». E-mail: rotar@almazovcentre.ru

Хаишева Лариса Анатольевна – д-р мед. наук, доц. каф. внутренних болезней №4 ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: kateinitskay@mail.ru

Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., проректор по лечебной работе ФГБОУ ВО ВолгГМУ, зав. каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ. E-mail: nedogodasv@rambler.ru