

DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.51-57

Влияние фиксированной комбинации лозартана и амлодипина на сезонную вариабельность факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией

М.Д.Смирнова[✉], Т.В.Фофанова, Ф.Т.Агеев, З.Н.Бланкова, М.В.Вицения, И.В.Баринаова

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

[✉]naliya1@yandex.ru

Актуальность. Влияние медикаментозных препаратов на адаптацию к аномальным температурам и сезонную вариабельность факторов риска сердечно-сосудистых осложнений – один из важнейших вопросов, поставленных перед практической медициной волнами жары последних лет. Один из спорных моментов – безопасность использования во время аномальной жары антагонистов кальциевых каналов и блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Цель – оценка сезонной вариабельности гемодинамических параметров, жесткости сосудистой стенки, липидного, углеводного и электролитного обмена у больных артериальной гипертензией и оценка эффективности и безопасности фиксированной комбинации лозартана и амлодипина (препарат Лортенза®, KRKA) по данным годовичного наблюдения.

Материалы и методы. В исследование включены 26 больных артериальной гипертензией 1 и 2-й степени от 42 лет до 81 года. Всем пациентам проводились измерение офисного артериального давления (АД), электрокардиография, объемная сфигмография (скорость пульсовой волны, сердечно-лодыжечный индекс, cardio-ankle vascular index – CAVI), биохимический анализ крови, оценка осмолярности крови, анкетирование: визуальная аналоговая шкала, опросник для пациентов, подвергшихся воздействию жары. Анализировались дневники самоконтроля (самоконтроль АД). Визит включения проходил весной 2016 г., 1-й визит – в мае – июне 2016 г., 2-й – во время тепловой волны, 3-й – в сентябре – октябре 2016 г., 4-й – январь – февраль 2017 г., 5-й – апрель – май 2017 г.

Результаты. На фоне терапии отмечалось снижение систолического и диастолического АД ($p=0,000$) до целевых значений, сохранившееся на весь период наблюдения. По данным самоконтроля АД контролировали данную величину 81% пациентов. Во время тепловой волны этот показатель снизился до 58%, осенью – 63%, зимой и весной соответственно 81 и 86%. К 3-му визиту достигнуто снижение частоты сердечных сокращений на $-6,0$ ($-11,1$; $-2,8$) уд/мин, $p=0,007$. Отмечалось снижение скорости пульсовой волны с $15,2 \pm 3,4$ до $13,6 \pm 2,7$ м/с, $p=0,01$ и CAVI на $-2,1$ ($-2,9$; $-0,65$), $p=0,01$ к 3-му визиту. Зафиксировано уменьшение уровня мочевины (уровня мочевины, сохраняющееся весь период наблюдения). Выявлена сезонная вариабельность уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности минимум на 3-м визите. Отмечалось повышение уровня конечных продуктов гликации в зимний период. Электролитных сдвигов и роста осмолярности крови не выявлено. Зафиксирован рост качества жизни по визуальной аналоговой шкале. Наибольшее число осложнений наблюдалось во время тепловой волны (у 8 человек, $p<0,05$ по сравнению с другими периодами).

Заключение. Фиксированная комбинация лозартана и амлодипина (Лортенза®) является эффективной, безопасной и может быть рекомендована к приему больными артериальной гипертензией в метеонеблагоприятные периоды.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, тепловая волна, сезонная вариабельность, амлодипин, лозартан.

Для цитирования: Смирнова М.Д., Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т. и др. Влияние фиксированной комбинации лозартана и амлодипина на сезонную вариабельность факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2017; 14 (3): 51–57. DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.51-57

The influence of Losartanum and Amlodipinum fixed combination use on cardiovascular complications risk factors seasonal variability in patients with arterial hypertension

[Original article]

M.D.Smirnova[✉], T.V.Fofanova, F.T.Ageev, Z.N.Blankova, M.V.Vicenia, I.V.Barinova

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

[✉]naliya1@yandex.ru

For citation: Smirnova M.D., Fofanova T.V., Ageev F.T. et al. The influence of Losartanum and Amlodipinum fixed combination use on cardiovascular complications risk factors seasonal variability in patients with arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2017; 14 (3): 51–57. DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.51-57

Abstract

Rationale: The influence of drugs on adaptation to high temperatures and seasonal variability of cardiovascular disease factors is one of the most important issues of treatment raised during re-cent heat waves. The safety of calcium channel blockers (CCBs) and angiotensin II receptor blockers (ARBs) use during heat waves is quite controversial.

Aim: To assess the seasonal variability of hemodynamic parameters, vessel wall stiffness, lipid, carbohydrate and electrolyte metabolism in patients with arterial hypertension (AH) and to assess safety and effectiveness of fixed combination of Losartanum and Amlodipinum (Lortenza® KRKA) use according to one-year follow-up results.

Materials and methods. The study included 26 patients with stage 1 and 2 AH aged from 42 to 81 years. Office blood pressure measurement, electrocardiography, volumetric sphygmography (pulse-wave velocity, cardio-ankle vascular index), serum chemistry, blood osmolarity tests were performed. Visual Analog Scale (VAS), Heat Questionnaires and self-control diaries were also assessed. The baseline visit took place in spring of 2016, the first visit – in May-June 2016, the second – during the heat wave, the third – in September-October 2016, the fourth – in January-February 2017, and the fifth – in April-May 2017.

Results. The treatment resulted in systolic and diastolic blood pressure decrease ($p=0,000$) to target value which persisted during the follow-up period. According to the self-control diaries 81% of patients did really control BP. During the heat wave only 58% of patients succeeded in BP control, in autumn – 63%, in winter and spring – 81% and 86%, respectively. By the third visit the heart rate decreased on $-6,0$ ($-11,1$; $-2,8$) beats per minute, $p=0,007$. The decrease in pulse-wave velocity from $15,2 \pm 3,4$ m/s to $13,6 \pm 2,7$ m/s, $p=0,01$ and CAVI on $-2,1$ ($-2,9$; $-0,65$), $p=0,01$ was observed on the third visit. Decrease in uric acid level ($p<0,05$), was also noted and persisted during the follow-up period. Seasonal variability of total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol was observed only after the third visit. Increase of advanced glycation endproducts levels at winter was also observed. No electrolyte imbalance or blood osmolarity increases were observed. The quality of life improved according to VAS results. Most of complications (8 cases) developed during the heat wave ($p<0,05$ compared with other periods).

Conclusion. The use of fixed combination of Losartanum and Amlodipinum (Lortenza®) is effective and safe so it can be recommended to patients with AH to be used in heat waves periods.

Key words: arterial hypertension, heat wave, seasonal variability, Amlodipinum, Losartanum.

Эпидемиологические исследования подтверждают, что сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность носят сезонный характер с пиком зимой и минимумом летом. Рост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) зимой фиксируется во многих странах мира, включая Россию. По данным многолетних наблюдений, избыточная зимняя смертность от всех естественных причин в Москве для всех возрастов составила около 8%, а в возрастной группе старше 75 лет – около 11% [1]. Также сезонным влиянием подвержены основные факторы риска ССЗ, такие как артериальное давление (АД), холестерин (ХС) и глюкоза крови и др. [2]. Наряду с сезонными изменениями, повторяющимися из года в год, большой вклад в рост заболеваемости и смертности, в том числе сердечно-сосудистой, вносят так называемые тепловые и холодные волны, когда температура воздуха переходит критический порог на 3 и более дней подряд [1, 3]. Несмотря на актуальность проблемы, влияние погодных условий на эффективность гипотензивной терапии недостаточно изучено. В крупных эпидемиологических исследованиях, проведенных во время тепловых и холодных волн, данные о медикаментозной терапии отсутствуют, так как эту информацию нельзя почерпнуть ни из свидетельств о смерти, ни из статистических отчетов больницы и служб скорой медицинской помощи [1, 4–7]. Одно из немногих исследований, посвященных этому вопросу, опубликовано в 2010 г. P.Nausfater и соавт. [8], оно показало потенциальный риск приема диуретиков во время аномальной жары. По нашим собственным данным [9], во время аномальной жары 2010 г. прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонистов кальциевых каналов (АКК), селективных β-адреноблокаторов (β-АБ) давал позитивный эффект в плане предотвращения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных артериальной гипертонией (АГ). Прием диуретиков, напротив, увеличивал риск ССО во время аномальной жары у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и лиц старшего возраста [9, 10]. Также опубликованы данные небольших проспективных исследований, показавшие эффективность и безопасность фиксированных комбинаций ИАПФ и АКК во время волн жары [11], в метеонестабильные, осенне-весенние периоды, а также во время волн холода [12, 13]. Что касается блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), относительно новой группы препаратов в доступной нам литературе мы не нашли данных о влиянии БРА как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами на адаптацию к сезонным изменениям погодных условий. Перспективной представляется комбинация этих препаратов с АКК как с группой, хорошо зарекомендовавшей себя во время аномальной жары 2010 г., в период сезонного обострения гипертонической болезни (в осенне-зимний период, ранней весной).

Целью нашего исследования была оценка сезонной вариабельности гемодинамических параметров, жесткости сосудистой стенки, липидного, углеводного и электролитного обмена у больных АГ и оценка эффективности и безопасности фиксированной комбинации лозартана и амлодипина (препарат Лортенза®, KRKA) по данным годичного наблюдения.

Материалы и методы

В открытое исследование были включены 26 больных АГ от 42 лет до 81 года. Критерием включения было АД более 140/90 мм рт. ст. на визите включения как при наличии, так и при отсутствии предшествующей терапии гипотензивными препаратами и согласие пациента на участие в программе. В исследование не включались больные с симптоматической АГ, принимающие четыре или более гипотензивных препарата, имеющие противопоказания к назначению БРА и/или АКК, перенесшие инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) менее одного года назад, с острым коронарным синдромом, хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса (NYHA), а также сахарным диабетом (СД) типа 1 или декомпенсацией сахар-

ного диабета типа 2 и другими эндокринными заболеваниями в стадии декомпенсации, хронической болезнью почек IV–V стадии, печеночной недостаточностью, болезнями крови, хроническим обструктивным заболеванием легких в стадии обострения. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Дизайн

Нулевой визит (март – май 2016 г.). Скрининг: отбор больных АГ, соответствующих критериям включения/исключения, обследование по схеме. Все гипотензивные препараты, за исключением β-АБ (их доза оставалась неизменной), отменялись накануне включения в исследование.

Назначение препарата Лортенза® (50/5, 50/10, 100/5 или 100/10 мг). Дозировка определялась лечащим врачом. При необходимости проводилась титрация дозы препарата на дополнительных визитах.

Первый визит (май – июнь 2016 г.). Оценка эффективности и переносимости терапии. Обследование по схеме. При необходимости – коррекция дозы.

Второй визит – тепловая волна (волна жары) – 3 и более дней со среднесуточной температурой выше 23,4°C – пороговой для Москвы и Московской области. Летом 2016 г. зафиксировано 19 дней с температурой, превышающей пороговую, и тепловые волны длительностью 3 и 5 дней (25.06–27.06.2016 и 29.06–02.07.2016). В этот период, т.е. через 3 дня от начала волны жары и до 3-го дня после ее окончания, происходил активный вызов пациентов для их повторного обследования и при необходимости – коррекция терапии.

Третий визит – осень (сентябрь – октябрь 2016 г.). Оценка эффективности и переносимости терапии. Обследование по схеме. При необходимости – коррекция дозы.

Четвертый визит – зима (январь – февраль 2017 г.). Оценка эффективности и переносимости терапии. Обследование по схеме. При необходимости – коррекция дозы.

Зимой 2016–2017 гг. волн холода не было, что не позволило оценить их влияние на эффективность терапии.

Пятый визит – весна (апрель – май 2017 г.). Оценка эффективности и переносимости терапии. Обследование по схеме.

Таким образом, больные наблюдались на протяжении 13–15 мес. Холодовых волн в указанный период не было.

Схема обследования включала в себя осмотр, сбор анамнеза, электрокардиографию, измерение офисного АД, биохимиче-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

	Лортенза® (n=26)
Возраст, лет	65,2±9,1
Пол (муж./жен.)	8/18
Курение, n (%)	3 (11,1)
Масса тела, кг	80,6±15,2
Индекс массы тела, кг/м ²	29,5±4,6
Больные ИБС, n (%)	5 (19,2)
Давность АГ, годы	13,6±10,2
Больные сахарным диабетом типа 2, n (%)	6 (23,1)
Принимаемые препараты, n (%):	
β-АБ	14 (53,8)
ИАПФ	8 (30,8)
БРА	12 (46,2)
Диуретики	8 (30,8)
АКК	8 (30,8)
Статины	17 (65,4)

ский анализ крови, сфигмографию (определение скорости пульсовой волны – СПВ и сердечно-лодыжечного индекса, *cardial-ankle vascular index – CAVI*) на приборе *VaseraVS-1000* (Fukuda Denshi, Япония), оценку уровня конечных продуктов гликации методом определения кожной аутофлуоресценции с использованием анализатора конечных продуктов гликации – КПП (*AGE-Reader, DiagnOptic*, Голландия). Больным также предлагался для заполнения ряд опросников: визуально-аналоговая шкала (ВАШ) оценки качества жизни и на 3-м визите специально разработанный нами опросник для пациентов, подвергшихся воздействию жары. Для осуществления самоконтроля АД больным выдавался автоматический аппарат для измерения АД *OMRON M3 Expert* с памятью на 100 измерений и фиксацией даты и времени измерения.

Осмолярность крови рассчитывалась по формуле:

$Osm = 1,86 (Na + K) + 1,15 \times \text{глюкоза} + \text{мочевина} + 14$ [14].

Как конечные точки рассматривались: острые инфаркты миокарда, ОНМК, госпитализации, вызовы скорой медицинской помощи, дни нетрудоспособности, гипертонические кризы, внеплановые визиты к врачу, возникновение/усиление перебоев в работе сердца и сердцебиений («нарушения ритма сердца») и одышки («хроническая сердечная недостаточность»).

Результаты

Гемодинамические эффекты терапии

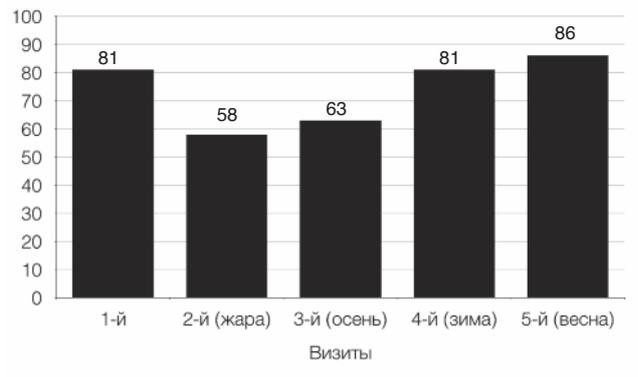
Уже на 1-м визите было достигнуто снижение офисного систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) до целевых значений, сохранившееся на весь период наблюдения (см. табл. 1). Не было ни одного случая развития тахикардии на фоне приема Лортензы. Более того, к 3-му визиту достигнуто снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на $-6,0$ ($-11,1$; $-2,8$) уд/мин относительно исходного (табл. 2). В последующем ЧСС вернулась к исходному уровню, следовательно, ее динамика носила скорее сезонный характер, чем была связана с терапией.

По данным **дневников самоконтроля АД и показаний автоматических тонометров (самоконтроль АД – СКАД)** контроль АД (АД при домашнем измерении не должно было превышать $135/85$ мм рт. ст. в состоянии покоя) на 1-м визите осуществлялся у 81% пациентов. Однако ко 2-му визиту, во время тепловой волны, этот показатель снизился до 58%. На 3-м визите целевой уровень АД по данным СКАД поддерживали 63% участника исследования (рис. 1). На 4 и 5-м визитах доля больных, достигших целевого АД, была достаточно высока и составляла 81 и 86% соответственно.

Влияние терапии на состояние сосудистой стенки

Особое внимание уделялось оценке жесткости сосудистой стенки (см. табл. 2). Жесткость сосудов была исходно повыше-

Рис. 1. Доля пациентов, достигших целевого уровня АД, по данным СКАД, %.



на в среднем до $15,2 \pm 3,4$ м/с. Улучшения эластических свойств артерий удалось достичь уже к 1-му визиту, что нашло отражение в снижении СПВ в среднем до $14,4 \pm 3,0$ м/с. В дальнейшем СПВ продолжает уменьшаться в среднем до $13,6 \pm 2,7$ м/с на завершающем визите ($p=0,001$ по сравнению с исходным).

Выборочно у 7 пациентов мы дополнительно рассчитывали индекс жесткости *CAVI* – показатель для оценки истинной жесткости артерий. Он не зависит от уровня внутрисосудистого АД и отраженной волны в сосуде. Снижение *CAVI* на $-2,1$ ($-2,9$; $-0,65$) достигнуто на 2-м визите и сохранилось на 3-м (см. табл. 2). Таким образом, мы можем говорить о положительном влиянии длительного приема фиксированной комбинации лозартана и амлодипина на эластические свойства сосудистой стенки независимо от динамики АД. В дальнейшем значение *CAVI* несколько повышается, однако так и не возвращается к исходным значениям ($p=0,07$).

Влияние на метаболические процессы

При приеме Лортензы отмечено снижение уровня мочевой кислоты на 1–5-м визите с $415,3$ до $303,9$ ммоль/л ($p=0,04$) и креатинина на 2-м визите по сравнению с исходным (табл. 3). Значимой динамики уровня электролитов, мочевины и осмолярности крови не было. Выявлено повышение уровня глюкозы на 5-м визите по сравнению со 2-м (во время волны жары); см. табл. 3.

Отмечалось снижение уровня общего ХС (ОХС), триглицеридов и повышение ХС липопротеинов высокой плотности на 1-м визите, однако впоследствии показатели возвращаются к исходному уровню. Подобная динамика отмечалась, по всей видимости, благодаря более строгому следованию диете и более

Таблица 2. Динамика показателей АД, ЧСС и сосудистой жесткости в ходе исследования

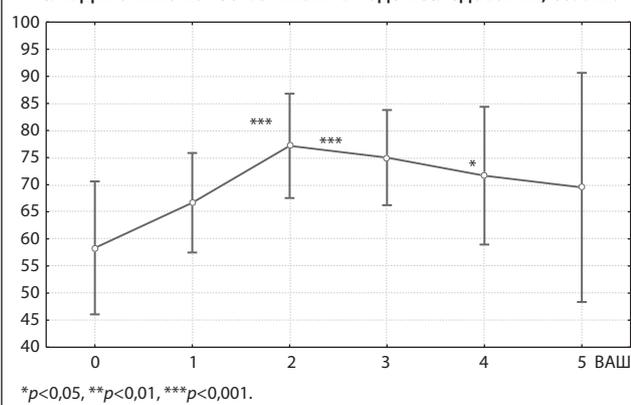
	0-й визит	1-й визит	p_1	2-й визит (жара)	p_2	3-й визит	p_3	4-й визит	p_4	5-й визит	p_5
САД, мм рт. ст.	$148,3 \pm 14,7$	$128,1 \pm 9,3$	0,000	$121,5 \pm 8,8$	0,000	$128,2 \pm 10,7$	0,000	$132 \pm 14,1$	0,003	$125,5 \pm 9,6$	0,000
ДАД, мм рт. ст.	$89,1 \pm 9,0$	$76,5 \pm 9,0$	0,000	$75,6 \pm 13,5$	0,000	$76,9 \pm 10,8$	0,000	$80,7 \pm 9,1$	0,002	$77,1 \pm 6,1$	0,000
ЧСС, уд/мин	$66,8 \pm 9,7$	$64,8 \pm 9,0$	нд	$61,5 \pm 7,7$	нд	$60,2 \pm 4,4$	0,007	$66,7 \pm 8,5$	нд	$64,9 \pm 7,0$	нд
СПВ, м/с	$15,2 \pm 3,4$	$14,6 \pm 9,8$	0,01	$14,5 \pm 2,6$	0,01	$14,4 \pm 3,0$	0,01	$14,1 \pm 2,9$	0,01	$13,6 \pm 2,7$	0,001
CAVI	$8,0$ (6,5; 9,5)	$8,6$ (6,5; 8,8)	нд	$6,2$ (5,4; 9,0)	0,01	$6,3$ (5,8; 6,7)	0,01	$7,4$ (6,6; 8,3), $p=0,09$ по сравнению с 1-м визитом	нд	$7,2$ (6,6; 7,7), $p=0,07$ по сравнению с 1-м визитом	нд
КПП, у.е.	$2,4 \pm 0,4$	$2,5 \pm 0,4$	нд	-		$2,3 \pm 0,5$	нд	$2,7 \pm 0,3$, $p=001$ по сравнению с 3-м визитом, $p=0,03$ по сравнению с 1-м визитом	0,04	$2,6 \pm 0,3$, $p=001$ по сравнению с 1-м визитом	нд

Примечание: нд – недостоверно.

Таблица 3. Влияние терапии на метаболические показатели

	0-й визит	1-й визит	p_1	2-й визит (жара)	p_2	3-й визит	p_3	4-й визит	p_4	5-й визит	p_5
Мочевая кислота, ммоль/л	415,3±56,8	302,1±40,8	0,001	353,2±53,1	0,06	346,2±42,2	0,04	273,9±15,5	0,02	303,9±70,2	0,04
Креатинин, ммоль/л	73,0±3,3	69,5±3,2	нд	66,3±2,5	0,02	70,0±3,0	нд	68,9±12,0	нд	68,6±9,3	нд
Мочевина, ммоль/л	5,7±1,5	6,2±9,0	нд	6,0±7,7	нд	5,6±4,4	нд	5,4±1,9	нд	5,3±1,0	нд
Калий, ммоль/л	4,6±0,4	4,6±0,5	нд	4,5±0,5	нд	4,8±0,1	нд	4,5±0,5	нд	4,7±0,3	нд
Натрий, ммоль/л	142,8 ±2,0	142,6 ±2,2	нд	142,4 ±1,5	нд	142,6 ±1,7	нд	142,9±1,6	нд	143,6±1,3	нд
Глюкоза, ммоль/л	5,9±0,95	5,8±0,8	нд	5,8±0,8	нд	5,9±1,0	нд	6,4±1,4	нд	5,9±1,4, $p=0,03$ по сравнению со 2-м визитом	нд
Осмолярность крови	301,7±1,7	300,7±1,7	нд	301,0±0,7	нд	301,0±1,5	нд	301,9±3,7	нд	302,5±3,4	нд
ОХС, ммоль/л	4,9±1,2	4,4±0,7	0,03	4,6±1,2	нд	4,5±1,1	нд	5,0±1,1, $p<0,05$ по сравнению с 1-м визитом	нд	4,8±1,3	нд
Триглицериды, ммоль/л	1,6±0,9	1,3±0,6	0,01	1,6±0,8	нд	1,5±1,4	нд	1,7±0,4	нд	1,6±1,1	нд
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,8±0,9	2,5±0,7	нд	2,6±0,9, $p<0,05$ по сравнению с 3-м визитом	нд	2,3±0,9	нд	2,8±0,9, $p<0,05$ по сравнению со 2 и 5-м визитом	нд	2,5±1,0	нд
ХС липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	1,2±0,3	1,3±0,4	0,001	1,3±0,8	нд	1,4±0,4	нд	1,2±1,2	нд	1,4±0,7	нд

Рис. 2. Динамика качества жизни в ходе исследования, баллы.



точному приему препаратов в связи с частыми визитами к врачу в этот период. Выявлено повышение ОХС и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в зимний период. Минимальный уровень ОХС и ХС ЛПНП отмечался на 3-м визите (см. табл. 3).

Фиксировалось повышение уровня КППГ в зимний период (см. табл. 2).

Выявлена тесная корреляция между СПВ и КППГ исходно ($r=0,70, p=0,002$), в дальнейшем по мере лечения и снижения СПВ эта корреляция теряется.

Влияние терапии на качество жизни

Тенденция к повышению качества жизни с 57,3 балла по ВАШ до 65,3 балла отмечается уже к 1-му визиту ($p=0,09$), на этапе титрации дозы препарата (рис. 2). Далее субъективная оценка качества жизни продолжает расти, достигает максимума во время тепловой волны, но весной 2017 г. вновь несколько снижается до 65,5 балла (различие с исходным недостоверно).

Качество жизни на 3-м визите, т.е. после окончания жаркого сезона отрицательно коррелирует с осмолярностью крови ($r=0,49, p<0,05$). А динамика качества жизни непосредственно во время тепловой волны, как и в других исследованиях [9, 10], коррелировала с массой тела пациента ($r=0,75, p=0,008$). В зимний период качество жизни отрицательно коррелировало с уровнем офисного САД ($r=-0,57, p=0,02$).

Влияние тепловых волн, ССО и переносимость терапии

Исследование закончили все пациенты, за исключением одного, у которого на 3-й день приема препарата Лортенза® появились выраженные отеки голеней, повлекшие за собой его отказ от участия в исследовании (данные исключены из анализа). Побочные эффекты отмечались у 3 больных (отеки голеней), которые прошли после уменьшения дозы амлодипина и увеличения лозартана на стадии титрации препарата. В дальнейшем доза препарата корректировалась в сторону увеличения у 4 человек на 2-м визите, у 1 – на 3-м и 2 – на 4-м. Снижение дозы потребовалось 1 человеку на 1-м визите.

Количество нежелательных явлений как в целом, в ходе исследования, так и во время тепловой волны было невелико (табл. 4). Не было ни одного острого инфаркта миокарда, ОНМК, была только одна плановая госпитализация в кардиологическое отделение для проведения диагностической коронарографии. Однако по данным анкетирования 50% пациентов отметили относительное ухудшение самочувствия во время тепловой волны. Главным образом это было связано с появлением перебоев и/или сердцебиения (23,1%) и усилением одышки и чувства нехватки воздуха (23,1%). Наибольшее число осложнений наблюдалось во время тепловой волны (у 8 человек; $p<0,05$ по сравнению с летними днями с температурой, соответствующей климатической норме, а также осенью 2016 г. и зимой).

Обсуждение

Согласно национальным рекомендациям [15] основой рациональной комбинированной терапии АГ являются взаимодополняющее действие сочетаемых препаратов, а также нейтрализация возможных побочных эффектов. Этим условиям полностью соответствует совместное использование БРА лозартана с АКК (амлодипином). Эффективность такой комбинации неоднократно доказана [16, 17]. Однако до сих пор не было изучено, как это сочетание влияет на сезонную вариабельность АД, а также его эффективность и безопасность при тепловых волнах. В исследовании сезонной вариабельности факторов риска ССЗ, в котором участвовали более 38 тыс. жителей приарктических территорий [2], выявлены статистически значимые сезонные пики зимой уровня АД, ЧСС, ОХС, глюкозы, массы тела. Размеры этих сезонных изменений, хоть и статистически значимые, были невелики. Так, например, прирост уровня ХС составил 0,26 ммоль/л, САД – 2 мм рт. ст., ДАД – 1 мм рт. ст. Незначительность изменений авторы исследования объяснили хорошей адаптацией населения к климату, типичному для места их проживания. Сезонная динамика АД со значимым повышением в зимние месяцы выявлена у здоровых людей и больных АГ в ряде исследований с использованием суточного мониторирования АД, СКАД, при измерении офисного АД [18–22]. Есть мнение, что сезонное повышение АД является одной из основных причин роста заболеваемости и смертности в зимние месяцы. Однако в нашем исследовании климатические влияния были нивелированы гипотензивной и гиполипидемической терапией. Причем высокая гипотензивная эффективность используемой фиксированной комбинации была подтверждена не только измерением офисного АД, но и СКАД. Способность гипотензивной терапии, в частности фиксированных комбинаций с использованием амлодипина, уменьшать сезонную вариабельность АД была показана и в предыдущих исследованиях [12, 23]. В то же

время у наших пациентов были редки гипотензивные реакции во время тепловых волн, так что коррекция терапии во время волны жары по этой причине потребовалась только в 19,2% случаев. Постоянный самоконтроль АД позволял пациентам своевременно отследить эпизоды гипотонии, оценить ее степень и необходимость снижения дозы, предварительно связавшись по телефону с лечащим врачом, а также избавлял больного от необоснованной тревоги. Уверенность в правильных действиях пациента, а значит и высокая точность измерения, подкреплялись дополнительными светодиодными индикаторами на тонометре OMRON M3 Expert: индикатором правильной фиксации манжеты и индикатором повышенного АД. Кроме того, самоконтроль АД не позволял пропустить подъем АД при наступлении похолодания или истощении адаптационных возможностей организма. Использование приборов OMRON M3 Expert с большим объемом памяти освобождало пациентов от необходимости вести дневники и помогало более точной оценке гипотензивного эффекта. Благодаря работе врачей-исследователей, направленной на подбор оптимальной дозы и повышение приверженности терапии (частые визиты, выдача письменных рекомендаций, оценка дневников самоконтроля и/или данных памяти тонометров), к 4-му визиту доля больных, которые достигли целевого АД, составила 81%, а к 5-му – 86%. Это очень хороший показатель, учитывая, что по данным исследования ЭССЕ-РФ только 49,5% принимающих гипотензивные препараты достигают целевых уровней АД [24].

Не менее важным было оценить влияние длительной терапии изучаемой комбинацией на состояние магистральных сосудов. В ряде исследований получены доказательства, что снижение СПВ на фоне лечения приводит к достоверному улучшению отдаленного прогноза [25]. Результатом терапии в настоящем исследовании было значимое уменьшение жесткости стенок магистральных сосудов. СПВ снижалась уже на 1-м визите, этапе



Доверие препаратам KRKA – это доверие передовым технологиям и высокому Европейскому качеству (1)



**Опыт и инновации
в надежных руках**

Показания к применению: артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

Способ применения и дозы: внутрь, запивая небольшим количеством воды, независимо от времени приема пищи, 1 раз в сутки.

Условия отпуска: по рецепту.

Регистрационный номер: ЛП–002760 от 15.12.2014.



1. Собственные данные компании KRKA, Ново Место, Словения, 2016 г.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «KRKA ФАРМА»
125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1
Тел.: (495) 981 1095, факс: (495) 981 1091
E-mail: info@krka.ru, www.krka.ru

Реклама

KRKA

Таблица 4. Нежелательные явления во время периода наблюдения

	Лето		Осень	Зима	Весна
	тепловая волна	обычная температура			
Госпитализации в связи с ССЗ	0	1	1 (плановая коронарная ангиография)	1	0
Госпитализации по другим причинам	2	0	0	0	1
Пароксизмы мерцательной аритмии	2	0	0	1	0
Гипертонические кризы	3	2	0	0	1
Вызовы скорой медицинской помощи	1	0	0	0	1
Инфаркт миокарда/ОНМК	0	0	0	0	0
Всего (число больных с осложнениями)	8*	2	1	2	3

*По сравнению с температурой, соответствующей климатической норме летом, осенью, зимой.

подбора терапии и оставалась на том же уровне до конца наблюдения. Индекс САVI, который свидетельствует о состоянии собственно сосудистой стенки и независим от уровня АД, снизился позже, на 2-м визите, т.е. через 3–4 мес терапии, однако зимой и весной этот показатель вновь повышается, хотя и остается несколько ниже исходного. Способность БРА и АКК (особенно амлодипина) уменьшать жесткость артерий при монотерапии доказана рядом исследований [26, 27]. Следовательно, высокая эффективность Лортензы закономерна.

Еще одна задача нашего исследования – оценка влияния терапии на метаболизм. Лозартан является единственным препаратом, оказывающим не только гипотензивное, но и гипоурикемическое действие [16]. Данный эффект связан с ингибирующим воздействием лозартана на реабсорбцию мочевой кислоты в эпителиальных клетках проксимальных канальцев и не зависит от блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [16]. Урикозурическим свойством обладает молекула лозартана, а не его активный метаболит Е-3174. Снижение уровня мочевой кислоты на фоне приема препарата ассоциируется с улучшением прогноза больных АГ [28]. Так, в исследовании LIFE [29] регрессионный анализ засвидетельствовал, что снижение частоты ССО на фоне терапии с включением лозартана на 29% обусловлено именно гипоурикемическим эффектом препарата. Гипоурикемический эффект Лортензы несколько снижался во время волны жары ($p=0,06$), но снова становился статистически значимым на последующих визитах.

Важно, что мы не наблюдали роста уровня натрия и креатинина во время волны жары, свойственного адаптивной реакции здоровых людей [30]. Мало того, уровень креатинина во время тепловой волны даже несколько снизился. Увеличение концентрации натрия во время тепловых волн хотя и является адаптивной реакцией, не всегда «выгодно» больным ССЗ. Активация РААС, лежащая в ее основе, может вести к избыточной задержке жидкости в организме, нарастанию явлений сердечной недостаточности, повышению АД. Подавляя РААС, лозартан вмешивается в описанные процессы. АКК повышают скорость клубочковой фильтрации и обладают слабым натрийуретическим действием. В результате во время тепловой волны концентрации калия, натрия и креатинина у участников нашего исследования остались на прежнем уровне. Таким образом, АКК и БРА некоторым образом действуют против процессов тепловой адаптации, что и заставило «подозреть» их в негативном влиянии на здоровье в периоды аномальной жары. Однако эти влияния, по всей видимости, нивелируются вазодилатирующими эффектами Лортензы. Увеличение кровенаполнения кожи и подкожной клетчатки в ответ на повышение внешней температуры – один из ведущих механизмов теплоотдачи. БРА и в еще большей мере АКК дигидропиридинового ряда вызывают выраженную вазодилатацию кожных сосудов, тем самым способствуют увеличению теплоотдачи и защищают организм от перегревания.

Как и в нашем предыдущем исследовании [31], было зафиксировано достоверное увеличение уровня глюкозы в зимний период по сравнению с периодом тепловой волны, ставшее статистически значимым к весне. По всей видимости, это связано с особенностями питания в зимний период и уменьшением двигательной активности. Как следствие этого – увеличивается содержание КПП в тканях, отмечаемое зимой и сохраняющееся весной. Накопление КПП – это «метаболическая память» организма, отражающая перенесенный им гликемический и, возможно, оксидативный стресс. КПП могут запускать множество аномальных процессов в клетках и тканях, приводящих в конечном итоге к морфофункциональным изменениям сосудистой стенки и способствующих ускоренному развитию атеросклероза [32]. Образование конечных продуктов гликирования на белках базальной мембраны (коллаген IV типа, ламинин, гепарансульфат протеогликан) приводит к ее утолщению, сужению просвета капилляров и нарушению их функции: снижению эластичности сосудистой стенки, изменению ответа на сосудорасширяющее действие оксида азота [33]. Повышение уровня КПП в зимний период может быть одной из причин сезонного увеличения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В нашем исследовании это, возможно, стало причиной увеличения роста САVI. Связь накопления КПП и жесткости сосудистой стенки отмечалась в предыдущих исследованиях [34, 35], однако в данном случае небольшое количество наблюдений не дает нам проверить эту гипотезу.

Нормализация цифр АД, оптимизация процессов адаптации и хорошая переносимость лечения закономерно ведут к улучшению качества жизни больных как в дни с температурой, соответствующей климатической норме, так и во время тепловых волн, что нашло отражение в росте баллов по ВАШ. Однако на субъективное ухудшение самочувствия во время жары поступали жалобы от 1/2 пациентов. Как показало наблюдение, именно тепловая волна стала самым неблагоприятным периодом за весь год. Причем связано это, по-видимому, не только с собственно метеорологическими факторами, но и со снижением приверженности терапии и «лекарственными каникулами», которые устраивали себе пациенты. Высокая эффективность Лортензы во многом связана с удобством ее приема, наличием различных дозировок, хорошей переносимостью, т.е. факторами, повышающими приверженность терапии.

Заключение

Фиксированная комбинация лозартана и амлодипина (Лортенза®) в индивидуально подобранных дозах обладает высокой гипотензивной активностью. Препарат не теряет свою эффективность как во время тепловых волн, так и в период сезонного обострения АГ. Длительный прием препарата Лортенза® улучшает эластические свойства артерий. Лортенза® обладает гипоурикемическим эффектом и не вызывает негативных метаболических сдвигов во время тепловых волн. В ходе лечения отмечается повышение качества жизни.

Литература/References

- Ревич Б.А., Малеев В.В. Изменения климата и здоровье населения России: анализ ситуации и прогнозные оценки. М.: ЛЕНАНД, 2011. / Revich B.A., Maleev V.V. *Izmeneniia klimata i zdorov'e naseleniia Rossii: analiz situatsii i prognozyne otsenki*. M.: LENAND, 2011. [in Russian]
- Hopstock LA, Barnett AG, Bona KH et al. Seasonal variation in cardiovascular disease risk factors in a subarctic population: the Tromsø Study 1979-2008. *J Epidemiol Community Health* 2012; 8: 2. DOI: 10.1136/jech-2012-201547.
- Зайратьянц О.В., Полянко Н.И. Демографические показатели г. Москвы за последнее столетие. Структура смертности населения. Качество прижизненной диагностики в медицинских учреждениях. Итоги работы патологоанатомической службы взрослой сети лечебно-профилактических учреждений Департамента здравоохранения г. Москвы за 2000–2010 годы (в таблицах и графиках). М., 2010. / Zairat'iants O.V., Polianko N.I. *Demograficheskie pokazateli g. Moskvy za poslednee stolietie. Struktura smertnosti naseleniia. Kachestvo prizhiznennoi diagnostiki v meditsinskikh uchrezhdeniakh. Itogi raboty patologoanatomicheskoi sluzhby vzrosloi seti lechbeno-profilakticheskikh uchrezhdenii Departamenta zdorovookhraneniia g. Moskvy za 2000–2010 gody (v tablitsakh i grafikakh)*. M., 2010. [in Russian]
- Curriero F, Heiner KS, Samet JM et al. Temperature and mortality in 11 cities of the Eastern United States. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 80–7.
- Stafoggia M, Forastiere F, Agostini D et al. Vulnerability to heat-related mortality: a multicity, population-based, case-crossover analysis. *Epidemiology* 2006; 17: 315–23.
- Keatinge WR, Donaldson GC. Cardiovascular mortality in winter. *Arctic Med Res* 1995; 54 (Suppl. 2): 16–8.
- Liu L, Breitner S, Pan X et al. Associations between air temperature and cardio-respiratory mortality in the urban area of Beijing. China a time-series analysis. *Environ Health* 2011; 10: 51.
- Hausfater P, Megarbane B, Dautheville S et al. Prognostic factors in non-exertional heat stroke. *Intensive Care Med* 2010; 36 (2): 272–80.
- Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Свирида О.Н. и др. Влияние приема кардиологических препаратов на адаптацию к высоким температурам больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях жаркого лета 2010 г. Тер. архив. 2013; 3 (85): 63–9. / Ageev F.T., Smirnova M.D., Svirida O.N. i dr. *Vliianie priema kardiologicheskikh preparatov na adaptatsiiu k vysokim temperaturam bol'nykh serdечно-sosudistyimi zabolevaniiami v usloviakh zharkogo leta 2010 g.* Ter. arkhiv. 2013; 3 (85): 63–9. [in Russian]
- Смирнова М.Д., Фофанова Т.В., Яровая Е.Б., Агеев Ф.Т. Прогностические факторы развития сердечно-сосудистых осложнений во время аномальной жары 2010 г. (когортное наблюдательное исследование). *Кардиологический вестн.* 2016; 1 (9): 43–51. / Smirnova M.D., Fofanova T.V., Jarovaia E.B., Ageev F.T. *Prognosticheskie faktory razvitiia serdечно-sosudistykh oslozhenenii vo vremia anomal'noi zhary 2010 g.* (kogortnoe nabludatel'noe issledovanie). *Kardiologicheskii vestn.* 2016; 1 (9): 43–51. [in Russian]
- Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д. и др. Оценка эффективности и безопасности фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла (препарат Престанс) у больных артериальной гипертензией во время летней жары. *Системные гипертензии.* 2014; 11 (2): 17–22. / I.E.Chazova, F.T.Ageev, M.D.Smirnova et al. *Efficacy and safety of amlodipine and perindopril (Prestance) fixed combination in patients with arterial hypertension during the summer heat.* *Systemic Hypertension.* 2014; 11 (2): 17–22. [in Russian]
- Савенков М.П., Иванов С.Н., Сафонова Т.Е. Фармакологическая коррекция метеопатических реакций у больных с артериальной гипертензией. *Трудный пациент.* 2007; 5 (3): 17–20. / Savenkov M.P., Ivanov S.N., Safonova T.E. *Farmakologicheskaiia korrektsiia meteopaticheskikh reaksii u bol'nykh s arterial'noi gipertoniiei.* *Trudnyi patient.* 2007; 5 (3): 17–20. [in Russian]
- Савенков М.П., Иванов С.Н., Палкин М.Н. и др. Комбинация лизиноприла с амлодипином в лечении артериальной гипертензии: претензии на лидерство. *Consilium Medicum.* 2011; 13 (1): 76–9. / Savenkov M.P., Ivanov S.N., Palkin M.N. i dr. *Kombinatsiia lizinopriila s amlodipinom v lechenii arterial'noi gipertoniiei: pretenzii na liderstvo.* *Consilium Medicum.* 2011; 13 (1): 76–9. [in Russian]
- Hooper L, Abdelhamid A, Ali A et al. Diagnostic accuracy of calculated serum osmolality to predict dehydration in older people: adding value to pathology laboratory reports. *BMJ Open* 2015; 5: e008846. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-008846.
- Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии.* 2010; 3: 5–26. / Chazova I.E., Ratova L.G., Boitsov S.A., Nebieridze D.V. *Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii (Rekomendatsii Rossiiskogo meditsinskogo obshchestva po arterial'noi gipertoniiei i Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva kardiologov).* *Systemic Hypertension.* 2010; 3: 5–26. [in Russian]
- Park CG, Youn HJ, Chae SC et al. Evaluation of the dose-response relationship of amlodipine and losartan combination in patients with essential hypertension: an 8-week, randomized, double-blind, factorial, phase II. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012; 12: 35–47.
- Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *Br Med J* 2003; 326: 1427.
- Смирнова М.И., Горбунов В.М., Волков Д.А. и др. Сезонные изменения гемодинамических параметров у больных с контролируемой артериальной гипертензией и высоким нормальным артериальным давлением в двух регионах Российской Федерации с различными климатическими характеристиками. Часть 3. Основные результаты исследования 1630 пациентов. *Профилактическая медицина.* 2015; 18 (6): 78–86. / Smirnova M.I., Gorbunov V.M., Volkov D.A. i dr. *Sezonnye izmeneniia gemodinamicheskikh parametrov u bol'nykh s kontroliruemoi arterial'noi gipertoniiei i vysokim normal'nym arterial'nym davleniem v dvukh regionakh Rossiiskoi Federatsii s razlichnyimi klimaticheskimi kharakteristikami. Chast' 3. Osnovnye rezultaty issledovaniia 1630 patients. Profilakticheskaiia meditsina.* 2015; 18 (6): 78–86. [in Russian]
- Атьков О.Ю. Артериальное давление у работающих с ночными сменами: суточные ритмы, уровни и их сезонные различия. *Физиология человека.* 2012; 38 (1): 88. / At'kov O.Yu. *Arterial'noe davlenie u rabotaiushchikh s nochnymi smenami: sutochnye ritmy, urovni i ikh sezonnye razlichia.* *Fiziologiya cheloveka.* 2012; 38 (1): 88. [in Russian]
- Sega R, Cesana G, Bombelli M et al. Seasonal variation in home ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. J Hypertens* 1998; 16: 1585–92.
- Minami J, Kawano Y, Ishimitsu T et al. Seasonal variations in office, home and 24 h ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1996; 14: 1421–5.
- Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M. Seasonal variation of blood pressure and its relationship to ambient temperature in an elderly population. *J Hypertens* 1993; 11: 1267–74.
- Остроумова О.Д. Первые результаты российской базы данных международного проспективного наблюдательного регистра вариабельности артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией. *Системные гипертензии.* 2014; 4: 9–16. / O.D.Ostroumova *First results of the Russian database of international prospective observational registry variability of blood pressure in patients with hypertension.* *Systemic Hypertension.* 2014; 4: 9–16. [in Russian]
- Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2014; 14 (4): 4–14. / Boitsov S. A., Balanova Yu. A., Shal'nova S. A. i dr. *Arterial'naia gipertoniia sredi lits 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol'. Po materialam issledovaniia ESSe.* *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika.* 2014; 14 (4): 4–14. [in Russian]
- Орлова Я.А., Нуралиев Э.Ю., Яровая Е.Б. и др. Снижение артериальной ригидности ассоциировано с благоприятным прогнозом у мужчин с ИБС. *Сердце.* 2009; 8 (5): 261–5. / Orlova Ya.A., Nuraliyev E.Yu., Jarovaia E.B. i dr. *Snizhenie arterial'noi rigidnosti assotsiirovano s blagopriatnym prognozom u muzhchin s IBS.* *Serdtshe.* 2009; 8 (5): 261–5. [in Russian]
- Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: A meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis* 2012; 221: 18–33.
- London GM, Pannier B, Guerin AP et al. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994; 90: 2786–96.
- Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *Br Med J* 2003; 326: 1427.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
- Гора Е.П. *Экология человека.* М.: Дрофа, 2007. / Gora E.P. *Ekologiya cheloveka.* M.: Drofa, 2007. [in Russian]
- Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Свирида О.Н. и др. Влияние волны холода на течение заболевания, гемодинамику, углеводный обмен и реологические свойства крови у кардиологических больных. *Тер. архив.* 2015; 9: 11–6. / Ageev F.T., Smirnova M.D., Svirida O.N. i dr. *Vliianie volny kholoda na techenie zabolevaniia, gemodinamiku, uglevodnyi obmen i reologicheskie svoistva krovi u kardiologicheskikh bol'nykh.* *Ter. arkhiv.* 2015; 9: 11–6. [in Russian]
- Monnier VM. Nonglycosylated glycosylation, the Maillard reaction and the aging process. *J Gerontol* 1990; 45: B105–111.
- Mulder DJ. Skin autofluorescence in cardiovascular disease: a non-invasive approach for assessing inflammatory and oxidative stress, 2007.
- Агеев Ф.Т., Вицня М.В., Смирнова М.Д., Михайлов Г.В. Взаимосвязь между тканевой гликацией и скоростью пульсовой волны у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями без сахарного диабета. *Кардиология.* 2015; 55 (6): 63–7. / Ageev F.T., Vitsenia M.V., Smirnova M.D., Mikhailov G.V. *Vzaimosviat' mezhdru tkanevoi glikatsiei i skorosti'u pul'sovoi volny u bol'nykh serdечно-sosudistyimi zabolevaniiami bez sakharного diabeta.* *Kardiologiya.* 2015; 55 (6): 63–7. [in Russian]
- Wafiq G, Soulis G, Tartagni E et al. Relationship between tissue glycation measured by autofluorescence and pulse wave velocity in young and elderly non-diabetic populations. *Diabetes Metab* 2012; 38: 413–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Смирнова Мария Дмитриевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: naliya1@yandex.ru

Фофанова Татьяна Вениаминовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: t.fofanova@cardio.ru

Агеев Фаиль Таипович – д-р мед. наук, проф., рук. НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: ageev@cardio.ru

Бланкова Зоя Николаевна – канд. мед. наук, науч. сотр. НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: blankovazoya@yandex.ru

Вицня Марина Вячеславна – канд. мед. наук, науч. сотр. НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: marinavitsenya@gmail.com

Баранова Ирина Владимировна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: blankovazoya@yandex.ru