

Оценка эффективности перевода на фиксированную комбинацию ПРЕСТАНС у пациентов с недостаточным контролем артериального давления другими антигипертензивными препаратами и их комбинациями: региональная программа ОБЪЕКТИВ

Кравченко А.Я., Алимханова З.З.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Воронеж, Россия

Цель. Оценить эффективность фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин (оригинальный препарат ПРЕСТАНС, АО «Сервье», Франция) в достижении контроля артериального давления (АД) у пациентов с неконтролируемой другими антигипертензивными препаратами и их комбинациями артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В исследовании реальной клинической практики под наблюдением находились 250 амбулаторных пациентов с АГ. Оценивали уровень систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), а также «сосудистый возраст» на момент включения в исследование, через 1 и 3 мес. (визит 2) терапии ПРЕСТАНС.

Результаты. При переводе пациентов на ПРЕСТАНС наблюдалось снижение САД со $166,6 \pm 8,9$ до $142,1 \pm 6,1$ мм рт.ст. через 1 мес. ($p < 0,001$) и до $131,1 \pm 6,1$ мм рт.ст. через 3 мес. ($p < 0,001$), т.е. на 36 мм рт.ст. Снижение АД с помощью исследуемого препарата было одинаковым у мужчин и женщин, пациентов ≥ 60 лет. Целевой уровень АД был достигнут у 79,6% больных. Показатель «сосудис-

тый возраст» после перевода на ПРЕСТАНС уменьшился за 3 мес. с $67,3 \pm 10,5$ лет до $59,2 \pm 8,86$ лет, т.е. на 8,1 года.

Заключение. Перевод с моно- или комбинированной терапии на фиксированную комбинацию периндоприла аргинин/амлодипин обеспечивает быструю и мощную антигипертензивную эффективность у пациентов, не достигнувших целевого уровня АД на любой предшествующей терапии, включая комбинацию периндоприла и амлодипина.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированные комбинации, ПРЕСТАНС, сосудистый возраст.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(2): 10–16
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-10-16>

Поступила 09/04-2018

Принята к публикации 12/04-2018

Efficacy evaluation of the transition to fixed combination drug PRESTANCE in patients with insufficient control of blood pressure by other antihypertensive medications or combinations: regional program OBJECTIVE

Kravchenko A. Ya., Alimkhanova Z. Z.

N. N. Burdenko Voronezhskiy State Medical University of the Ministry of Health. Voronezh, Russia

Aim. To evaluate efficacy of the fixed combination of perindopril arginine and amlodipine (original drug PRESTANCE, JSC «Servier», France) in achievement of blood pressure (BP) control in patients non-controlled with other antihypertensive medications.

Material and methods. In the study, in real world setting, 250 arterial hypertension (AH) outpatients were included. The levels of systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure were assessed and «vascular age», at baseline, in 1 and 3 months (visit 2) of treatment with PRESTANCE.

Results. In transition of patients to PRESTANCE there was decrease of SBP from $166,6 \pm 8,9$ to $142,1 \pm 6,1$ mmHg in 1 month ($p < 0,001$) and to $131,1 \pm 6,1$ mmHg in 3 months. ($p < 0,001$), that is by 36 mmHg. BP decrease with the studied drug was similar in men and women, in patients older and younger 60. Target BP was reached in 79,6% of

patients. The parameter «vascular age» after transition to PRESTANCE decreased in 3 months from $67,3 \pm 10,5$ y.o. to $59,2 \pm 8,86$ y.o., that is by 8,1 years.

Conclusion. Transition from mono- or combination therapy to fixed combination of perindopril arginine/amlodipine releases rapid and potent antihypertensive efficacy in patients not reached the target BP at any previous therapy, including combination of perindopril with amlodipine.

Key words: arterial hypertension, fixed combinations, PRESTANCE, vascular age.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2018; 17(2): 10–16
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-10-16>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БКК — блокаторы кальциевых каналов, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, β -АБ — β -адреноблокаторы, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (910) 249-70-37

e-mail: drkay@yandex.ru

[Кравченко А. Я.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, Алимханова З. З. — клинический ординатор кафедры факультетской терапии].

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) относится к самым распространенным заболеваниям взрослого населения развитых стран. В России, по данным эпидемиологических исследований, частота распространенности АГ составляет порядка 42% [1]. Одной из самых актуальных проблем на сегодняшний день является неконтролируемая АГ, которая выступает основным фактором риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных катастроф, которые вносят существенный вклад в смертность от болезней системы кровообращения [2].

Результаты фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР IV (Первое Исследование Фармакоэпидемиологии Артериальной Гипертензии, Ограниченное Россией) показывают, что выбор и применение антигипертензивных препаратов российскими врачами соответствуют современной международной практике [3]. Тем не менее, в РФ успешно снижают артериальное давление (АД) до целевых уровней лишь у 21–34% больных, при этом приверженность назначенному лечению через 6 мес. сохраняется только у 48% больных АГ [4].

Для выхода из такой ситуации эксперты ESH/ESC (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology) рекомендуют смещение приоритетов в сторону лечения АГ фиксированными комбинациями лекарственных средств. Комбинации из фиксированных доз антигипертензивных препаратов в одной таблетке имеют то преимущество, что, при уменьшении числа таблеток, которые ежедневно должен принимать пациент, увеличивается комплаенс, и улучшается контроль АД [5]. Также комбинированная терапия обеспечивает как усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия препаратов на патогенетические механизмы развития АГ, так и снижение частоты возникновения побочных эффектов из-за меньших доз комбинируемых препаратов и взаимной нейтрализации этих эффектов [6].

Цель исследования: оценить эффективность использования фиксированной комбинации периндоприла аргинин+амлодипина (оригинальный препарат ПРЕСТАНС, АО “Сервье”, Франция) у больных с исходно неконтролируемой АГ в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы

В исследование вошли 250 пациентов с АГ, находившихся под наблюдением врачей общей практики и кардиологов Воронежа и Белгорода (110 мужчин и 140 женщин). Средний возраст пациентов составил $60,4 \pm 8,9$ лет. Критерий включения в исследование — наличие неконтролируемой АГ с уровнем АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.

Измерение АД проводили после 5-минутного отдыха в положении сидя с опорой для спины (у одного пациента в динамике — на одной и той же руке). Для измерения АД использовали автоматический осциллометрический прибор UA 787 (AND, Япония), с памятью на 60 измерений и встроенным алгоритмом расчета среднего значения систолического и диастолического АД (САД, ДАД) предыдущих измерений. Манжета подбиралась индивидуально: для пациентов с окружностью плеча >32 см использовалась большая манжета.

Всем пациентам регистрировали офисное АД и оценивали показатель “сосудистый возраст” [7], который представляет собой возраст условного некурящего пациента с целевыми уровнями модифицируемых факторов риска: уровень общего холестерина, глюкозы крови, САД, соотношенного с таким же риском сердечно-сосудистых осложнений, как у реального пациента, который зависит у него лишь от немодифицируемых факторов (возраста и пола). Регистрация АД и определение “сосудистого возраста” осуществлялись во время 3-х визитов: визит 0 — при включении в исследование, визит 1 — через 1 мес., визит 2 — через 3 мес. терапии ПРЕСТАНСОМ. После регистрации исходного уровня АД (визит 0) и анализа проводимой терапии производилась замена предшествующих препаратов на фиксированную комбинацию периндоприла аргинин+амлодипина (ПРЕСТАНС).

Для статистического анализа полученных результатов применялся пакет прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, USA). Количественные переменные приведены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение. Определение нормальности распределения переменных проводилось с использованием W-теста Shapiro-Wilk. Сравнение зависимых выборок проводили при нормальном распределении признака с помощью t-критерия, а при распределении, отличающемся от нормального, — с помощью критерия рангов Wilcoxon. Нулевую гипотезу отвергали при $p > 0,05$.

Для статистического анализа полученных результатов применялся пакет прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, USA). Количественные переменные приведены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение. Определение нормальности распределения переменных проводилось с использованием W-теста Shapiro-Wilk. Сравнение зависимых выборок проводили при нормальном распределении признака с помощью t-критерия, а при распределении, отличающемся от нормального, — с помощью критерия рангов Wilcoxon. Нулевую гипотезу отвергали при $p > 0,05$.

Результаты

Анализ терапии, назначенной пациентам до включения в исследование, показал следующее.

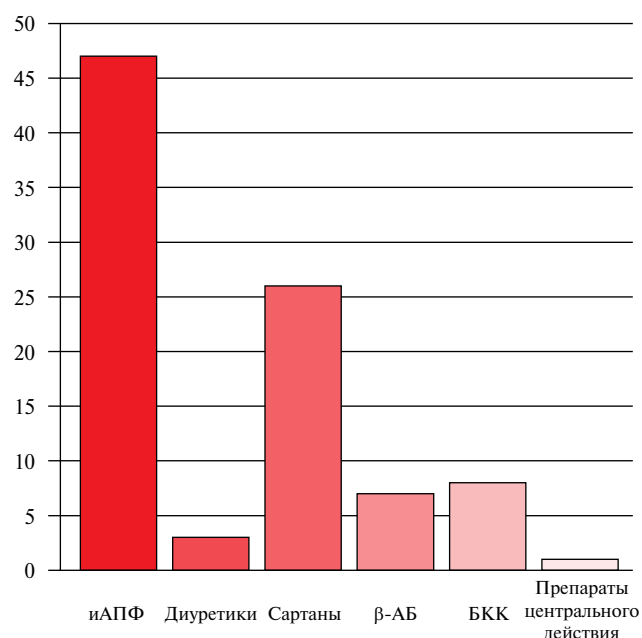


Рис. 1 Частота назначения антигипертензивных препаратов в виде монотерапии.

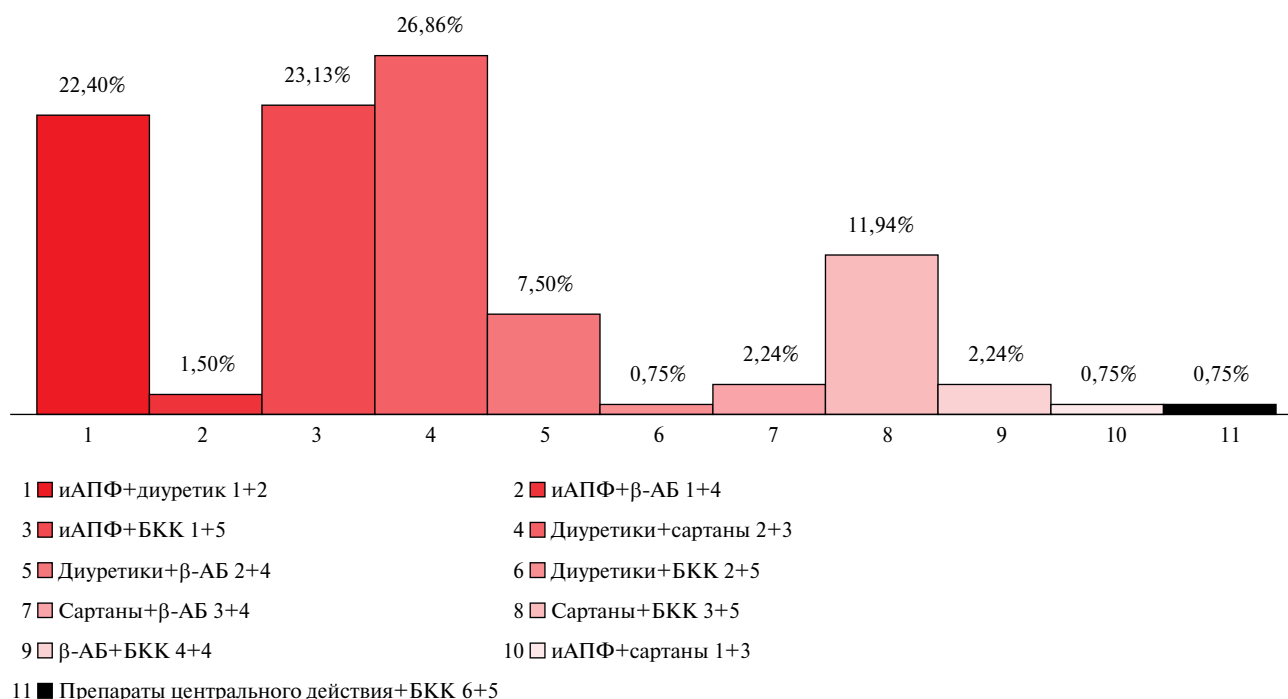


Рис. 2 Частота назначения антигипертензивных препаратов в виде двухкомпонентной терапии.

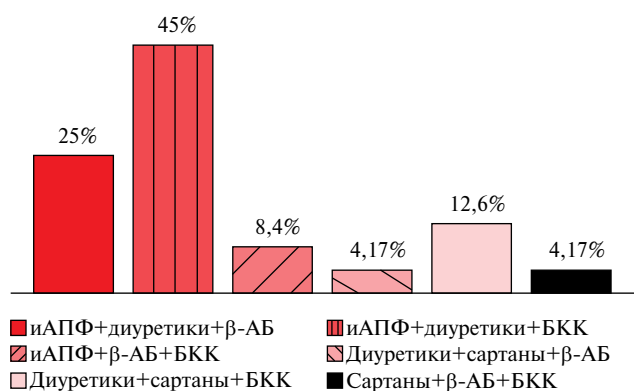


Рис. 3 Частота назначения антигипертензивных препаратов в виде тройной терапии.

На монотерапии находились 92 (36,8%) больных, при этом чаще всего пациенты принимали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) — 47 (51%) человек (рисунок 1).

Двухкомпонентную терапию принимали 134 (53,6%) пациента. Самой частой комбинацией оказалась диуретики+сартаны — 36 (26%) человек (рисунок 2).

Три антигипертензивных препарата получали 24 (9,6%) пациента, при этом самая распространенная комбинация была иАПФ+диуретики+блокаторы кальциевых каналов (БКК) — 11 (45%) пациентов (рисунок 3). Минимальные дозировки чаще использовались при назначении β-адреноблокаторов (β-АБ), средние — сартанов и максимальные — иАПФ.

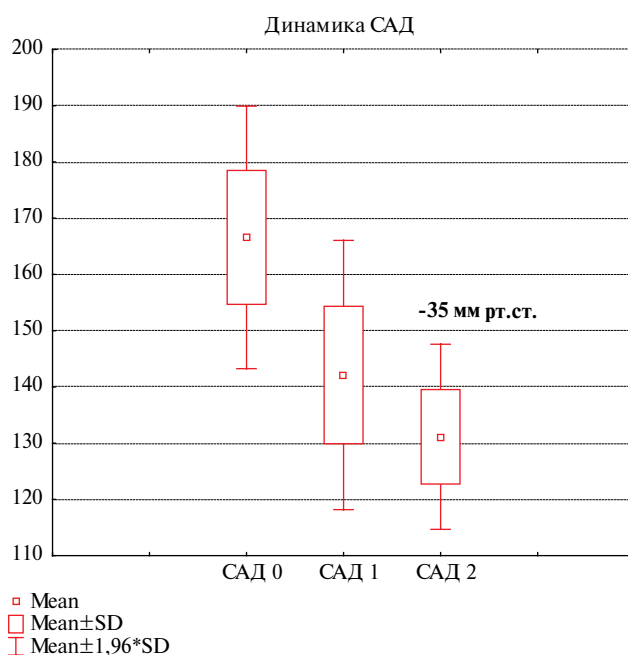


Рис. 4 Динамика САД при переводе на ПРЕСТАНС.

Через 1 мес. терапии ПРЕСТАНСОМ среднее значение САД уменьшилось со 166,6±8,9 мм рт.ст. до 142,1±7,6 мм рт.ст. ($p<0,001$), т.е. на 24,5 мм рт.ст. (рисунок 4). На втором визите (через 3 мес. приема ПРЕСТАНСА) среднее САД составило 131,1±6,3 мм рт.ст. или на 35 мм рт.ст. ниже исходного.

Целевого уровня САД после первого визита достигли 28,0%, а после второго визита — 79,6% пациентов (рисунок 5). Целевого уровня ДАД после

**СПИЖЕНИЕ А
ТОЧНОЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛ**



ПЕРИНДОПРИЛ + АМЛОДИПИН

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

[illegible]

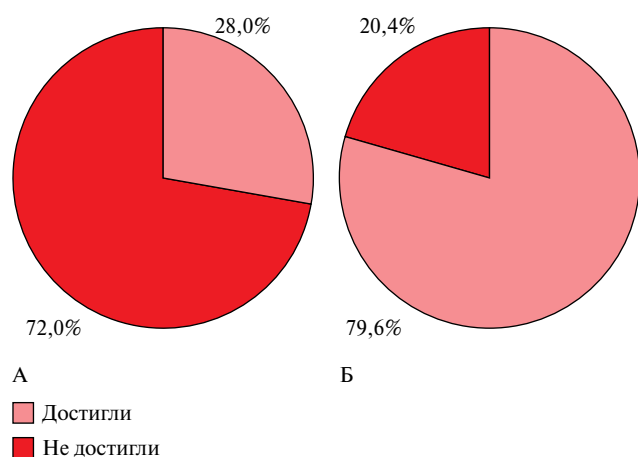


Рис. 5 (А, Б) Доля пациентов, достигших целевого уровня САД. (А) Достижение целевого уровня САД через 1 мес. (Б) Достижение целевого уровня САД через 3 мес.



Рис. 7 Доли пациентов, нуждавшихся в коррекции дозы ПРЕСТАНСА.

первого визита достигли 64,4%, после второго визита — 86,8%.

Наиболее часто (в 70% случаев) назначалась средняя доза ПРЕСТАНСА — 10/5 (10 мг периндоприла аргинин + 5 мг амлодипина безилат) (рисунок 6). При этом на 2-м визите коррекция дозы потребовалась 15% пациентов: 12% — повышение дозы, 3% — снижение, а у 85% больных сохранялась эффективность прежней дозировки (рисунок 7).

Динамика сосудистого возраста при лечении ПРЕСТАНСОМ отражена на рисунке 8. Исходное его значение (визит 0) составило $67,3 \pm 10,5$ лет, при первом визите (1 мес.) — $61,8 \pm 9,69$ лет, при втором визите — $59,2 \pm 8,86$ лет. За 3 мес. наблюдения этот показатель снизился на 8,1 года.

Обсуждение

Одна из частых причин недостаточной эффективности антигипертензивной терапии заключается в том, что чаще всего не достигают целевых уровней

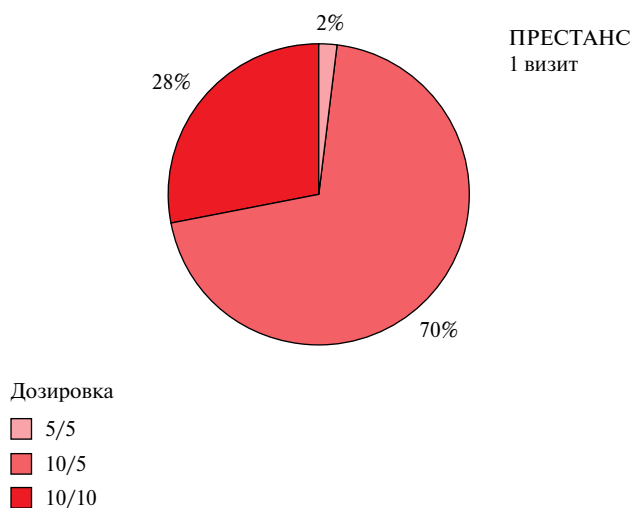


Рис. 6 Частота назначения различных дозировок ПРЕСТАНСА на 1-м визите.

Примечание: 5/5 — таблетки ПРЕСТАНСА (5 мг периндоприла аргинин + 5 мг амлодипина безилат); 10/5 — таблетки ПРЕСТАНСА (10 мг периндоприла аргинин + 5 мг амлодипина безилат); 10/10 — таблетки ПРЕСТАНСА (10 мг периндоприла аргинин + 10 мг амлодипина безилат).

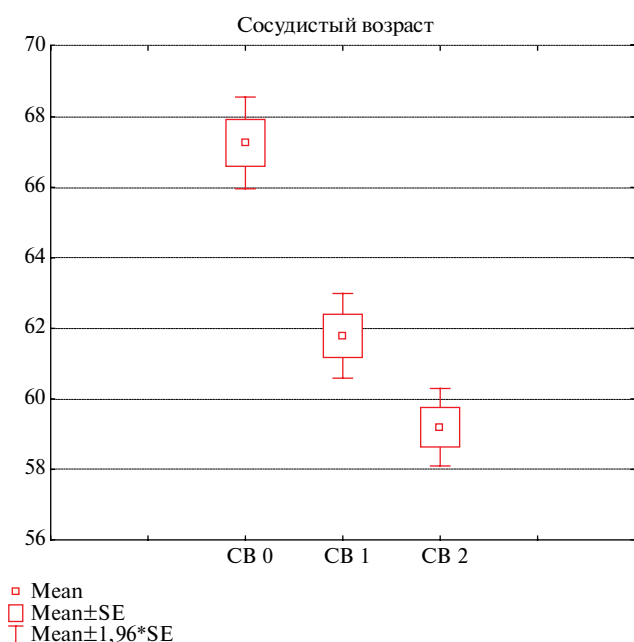


Рис. 8 Динамика сосудистого возраста.

АД пациенты со средним и низким уровнем комплаенса. Комплаентность пациентов по отношению к антигипертензивным препаратам убывает в следующем порядке: иАПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина, БКК, β -АБ, диуретики [8]. Низкий уровень комплаенса при антигипертензивной терапии также опасен тем, что при спорадическом приеме препаратов возможно развитие неконтролируемой АГ [9].

В таких исследованиях, как ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood

Pressure Lowering Arm), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease — Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation), ПРОРЫВ и ПРОРЫВ 2 (ПРЕСТАНС в лечении неконтролируемой артериальной гипертензии — реальный шанс в улучшении контроля артериального давления) [10, 11], ADVANTAGE [7] и во многих других, была продемонстрирована антигипертензивная эффективность как препарата ПРЕСТАНС, так и комбинированной терапии, включающей Престариум. Все эти исследования объединяет заключение о том, что регулярная терапия на основе Престариума значительно снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с неконтролируемой АГ.

Для терапии, основанной на ПРЕСТАНСЕ, характерен стабильный и предсказуемый антигипертензивный эффект в различных клинических ситуациях, как это было продемонстрировано в исследовании [12]. По данным представленной работы эффективность ПРЕСТАНСА сопоставима с таковой в других клинических наблюдениях. В условиях реальной клинической практики получен хороший антигипертензивный эффект у большинства больных, исходно не достигавших целевых уровней АД другими препаратами или их комбинациями.

Благодаря разработке прогностических шкал, в частности, системы SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), у врачей в последние годы появилась возможность оценить вероятность неблагоприятного исхода у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, что позволяет выбрать индивидуальную стратегию воздействия на модифицируемые факторы риска. Для пациента оценка риска также является более сильным мотивирующим к соблюдению врачебных рекомендаций фактором, чем уровни АД, холестерина и т.д. Однако используемые в “медицине, основанной на доказательствах”, такие понятия, как “относительный и абсолютный риск”, “отношение шансов” для большинства пациентов малодоступны и имеют недостаточный мотивационный потенциал. В связи с этим было предложено использовать такой термин, как “сосудис-

тый возраст” [13]. Расчет величины “сосудистого возраста” ведется на основании модифицированной шкалы SCORE для европейского региона [14]. Этот показатель позволяет определить условный возраст для конкретного пациента, как если бы он был некурящим и имел целевые уровни модифицируемых факторов риска. На практике “паспортный” возраст пациента оказывается, как правило, выше идеального. При назначении терапии, результатом которой является снижение АД, уровня холестерина, а также отказ от курения, суммарная оценка “сосудистого возраста” также уменьшается, что дает пациенту мощный мотивационный стимул приверженности проводимому лечению.

Заключение

Перевод пациентов с неконтролируемой АГ моно- или комбинированной антигипертензивной терапии (включая комбинацию периндоприла и амлодипина) на фиксированную комбинацию периндоприла аргинин/амлодипин (оригинальный препарат ПРЕСТАНС, АО “Сервье”, Франция) обеспечивает достижение целевого уровня САД в 79,6% случаев в течение трех мес.

Терапия ПРЕСТАНСОМ приводит к быстрому и эффективному снижению САД: на 25 мм рт.ст. — через 1 мес. и на 35 мм рт.ст. — через 3 мес.

Перевод пациентов с других антигипертензивных препаратов и их комбинаций на ПРЕСТАНС приводит к снижению показателя “сосудистый возраст” на 8,1 года.

Благодарности. В программе ОБЪЕКТИВ принимали участие врачи-терапевты и кардиологи: **г. Воронеж:** Данилова А.В., Цыганкова И.В., Боровских Л.В., Крышка А.А., Кутузова С.А., Кулумбева Г.В., Чечелева Т.Ю., Топоркова Е.В., Косых А.А., Шишмолина Л.В., Беликова Н.Е., Махинова И.В., Меркулова С.В., Касаткина И.С.; **г. Белгород:** Еремин И.Н., Чернышева О.А., Ермоленко И.Н., Подзолкова Е.В., Дворникова И.В., Норвилас Е.Т., Харалгина А.Г., Гончаров А.Н., Харченко Т.А., Базян К.М.

Литература

1. Chazova IE, Oshchepkova EV, Zhernakova YuV. Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Kardiologicheskii vestnik 2015; 1: 5-30. (In Russ.) Чазова И.Е., Е.В. Ощепкова, Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиологический вестник 2015; 1: 5-30.
2. Chazova IE, Oshchepkova EV. Results of the implementation of the Federal Target Program for the Prevention and Treatment of Hypertension in Russia in 2002-2012. Vestnik RAMN 2013; 2: 4-11. (In Russ.) Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002–2012 гг. Вестник РАМН 2013; 2: 4-11.
3. Leonova MV, Shteynberg LL, Belousov YuB. and a group of researchers. Pharmacoepidemiology of arterial hypertension in Russia: analysis of adherence of doctors (according to the results of the study “PIFAGOR IV”). Systemic hypertension 2015; 12 (1): 19-25. (In Russ.) Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и группа исследователей. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в России: анализ приверженности врачей (по результатам исследования “ПИФАГОР IV”). Системные гипертензии 2015; 12 (1): 19-25.
4. Shalnova SA. Epidemiology of arterial hypertension in Russia: a portrait of a patient. Arterial hypertension 2008; 2 (2): 8-14. (In Russ.) Шальнова С.А. Эпидемиология артериальной гипертензии в России: портрет больного. Артериальная гипертензия 2008; 2 (2): 8-14.
5. Chazova IE, Karpov YuA, Ostroumova OD and the members of the RMSAH Experts Council. Optimization of antihypertensive therapy from the position of correction of increased variability of blood pressure — an additional reduction in the risk of cardiovascular complications. Atmosphere. Cardiology news 2013; 1: 29-32. (In Russ.) Чазова И.Е., Карпов Ю.А., Остроумова О.Д. и члены Совета экспертов РМОАГ. Оптимизация антигипертензивной терапии с позиции коррекции повышенной вариабельности артериального давления — дополнительное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. Атмосфера. Новости кардиологии 2013; 1: 29-32.

6. Cramer JA. Consequences of intermittent treatment for hypertension: the case for medication compliance and persistence. *Am J Managed Care* 1998; 4 (11): 1563-8.
7. Karpov YuA, Sorokin EV. The effect of combined antihypertensive therapy on the risk of cardiovascular complications and vascular age: results of a multicentre open-label study ADVANTAGE. *Atmosphere. Cardiology news* 2015; 3: 1-9. (In Russ.) Карпов Ю. А., Сорокин Е. В. Влияние комбинированной гипотензивной терапии на риск сердечно-сосудистых осложнений и сосудистый возраст: результаты многоцентрового открытого исследования ADVANTAGE. *Новости кардиологии* 2015; 3: 1-9.
8. Shestakova MV, Aleksandrov AA, Galitsina NA. The ADVANCE Study: the effect of Nopiprel — a fixed combination of an ACE inhibitor (Perindopril) and a diuretic (Indapamide) — on the development of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus (on materials of the ESC congress, ADVANCE Collaborative Group, VIENNA 2007). *Diabetes mellitus* 2008; 1: 81-4. (In Russ.) Шестакова М. В., Александров А. А., Галицина Н. А. Исследование ADVANCE: влияние Нолипрела — фиксированной комбинации ингибитора АПФ (Периндоприла) и диуретика (Индапамида) — на развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (по материалам ESC congress, ADVANCE Collaborative Group, VIENNA 2007). *Сахарный диабет* 2008; 1: 81-4.
9. Karpov YuA. European recommendations for the diagnosis and treatment of hypertension 2013: a new target level of blood pressure and how to achieve it in real practice. *Atmosphere. Cardiology news* 2013; 3: 2-8. (In Russ.) Карпов Ю. А. Европейские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии 2013г: новый целевой уровень артериального давления и как его достичь в реальной практике. *Атмосфера. Новости кардиологии* 2013; 3: 2-8.
10. Karpov YuA, on behalf of doctors participating in the PRORYV program. Achieving target blood pressure in patients with uncontrolled arterial hypertension when transferred from mono-or combination therapy to a fixed combination of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a calcium antagonist. *Arterial hypertension* 2012; 6: 484-90. (In Russ.) Карпов Ю. А. от имени врачей-участников программы ПРОРЫВ. Достижение целевого артериального давления у больных неконтролируемой артериальной гипертензией при переводе с моно- или комбинированной терапии на фиксированную комбинацию ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальция. *Артериальная гипертензия* 2012; 6: 484-90.
11. Karpov YuA, Gorbunov VM, Deev AD, on behalf of doctors participating in the PRORYV 2 program). PRORYV 2 Study: the effect of a fixed combination of perindopril/amlodipine on blood pressure measured in the doctor's office, with daily monitoring and self-monitoring, in patients with uncontrolled arterial hypertension. *Atmosphere. Cardiology news* 2014; 1: 2-8. (In Russ.) Карпов Ю. А., Горбунов В. М., Деев А. Д. от имени участников исследования ПРОРЫВ 2. Исследование ПРОРЫВ 2: влияние фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин на артериальное давление, измеренное в кабинете врача, с помощью суточного мониторингирования и самоконтроля, у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2014; 1: 2-8.
12. Chazova IE, Ageev FT, Smirnova MD, et al. Evaluation of the efficacy and safety of a fixed combination of amlodipine and perindopril (Prestans) in hypertensive patients during the summer heat. *Systemic hypertension* 2014; 2: 17-22. (In Russ.) 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; 2: 17-22.
13. Karpov YuA, Sorokin EV. Assessment of the risk of complications in arterial hypertension and vascular age: new tools for improving the quality of treatment and improving the understanding between the doctor and the patient. *Atmosphere. Cardiology news* 2015; 2: 18-24. (In Russ.) Карпов Ю. А., Сорокин Е. В. Оценка риска осложнений при артериальной гипертонии и сосудистый возраст: новые инструменты для повышения качества лечения и улучшения взаимопонимания врача и больного. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2015; 2: 18-24.
14. Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart* 2010; 31: 2351-8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq205.