Фролова Е. В., Вачёв А. Н., Морковских Н. В., Корытцев В. К.
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара, Россия

ОТБОР БОЛЬНЫХ С РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ПРОЦЕДУРУ ВНУТРИСОСУДИСТОЙ РЕНАЛЬНОЙ СИМПАТИЧЕСКОЙ ДЕНЕРВАЦИИ

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, внутрисосудистая ренальная симпатическая денервация, целевой уровень артериального давления, алгоритм отбора.

Ссылка для цитирования: Фролова Е. В., Вачёв А. Н., Морковских Н. В., Корытцев В. К. Отбор больных с резистентной артериальной гипертензией на процедуру внутрисосудистой ренальной симпатической денервации. *Кардиология*. 2019;59(4):21–25.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Разработка алгоритма отбора больных с резистентной артериальной гипертензией (АГ) для проведения внутрисосудистой ренальной симпатической денервации (ВРСД). **Материалы и методы.** Обследовали 284 пациентов с установленной резистентной АГ. На первом этапе исключали наиболее распространенные причины вторичных АГ. При этом у 247 (86,9%) больных был установлен вторичный характер АГ, у 37 (13,1%) – эссенциальная АГ. На втором этапе больным эссенциальной АГ назначали 3–5-компонентную гипотензивную терапию и на этом фоне проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Выполнение процедуры ВРСД считали показанной только при условии, что среднее суточное АД, по данным СМАД, сохранялось выше 150 и 100 мм рт. ст., а время повышенного АД составляло более 60% в течение суток. Такое течение АГ и показания к выполнению ВРСД были установлены у 13 (35%) из 37 больных. Для проведения ВРСД был использован высокочастотный генератор. Собственно абляцию выполняли катетером Symplicity с мощностью подачи энергии не более 8 Вт. Результаты ВРСД оценивали через 1, 6, 9, 12, 24 и 28 мес. Критерии оценки – возможность достижения целевого уровня АД и градиента снижения давления в послеоперационном периоде. **Результаты.** У 11 (85%) удалось достичь целевого уровня АД на фоне минимальных доз гипотензивных препаратов, что подтверждено данными СМАД. Показано достоверное снижение уровня среднего суточного систолического АД (с $173,9 \pm 14,9$ до $143 \pm 21,3$ мм рт. ст.; $p < 0,05$) и диастолического АД (с $108,2 \pm 8,7$ до $91,4 \pm 13,8$ мм рт. ст.; $p < 0,05$), а также индекса времени повышенного систолического АД (с $78,2 \pm 14,6$ до $49,8 \pm 29,6\%$; $p < 0,05$). Наилучший эффект был достигнут у больных, у которых длительность АГ до процедуры составляла менее 7 лет. Ни у одного из больных за период наблюдения после ВРСД не возникали эпизоды сосудистой мозговой недостаточности, прогрессирования сердечной недостаточности. **Заключение.** При определении показаний к билатеральной ВРСД необходимо руководствоваться такими критериями, как исключение симптоматической АГ и объективные доказательства резистентности АГ (по данным СМАД на фоне гипотензивной терапии).

Frolova E. V., Vachev A. N., Morkovskikh N. V., Koryttsev V. K.
Samara State Medical University, Samara, Russia

SELECTION OF PATIENTS WITH RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION FOR THE CATHETER-BASED RENAL SYMPATHETIC DENERVATION

Keywords: resistant arterial hypertension; intravascular renal sympathetic denervation; target blood pressure level.

For citation: Frolova E. V., Vachev A. N., Morkovskikh N. V., Koryttsev V. K. Selection of Patients with Resistant Arterial Hypertension for the Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation. *Kardiologia*. 2019;59(4):21–25.

SUMMARY

Purpose: elaboration of algorithm for selection of patients with resistant arterial hypertension (AH) for Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation (CBRS). **Materials and methods.** We examined 284 patients with resistant AH. On stage 1 we excluded most frequent causes of secondary AH. In 247 patients (86.9%) we established secondary character of AH, in 37 patients (13.1%) AH was found to be essential. On stage 2 patients with essential AH were given 3–5 component hypotensive therapy. At the background of this therapy we conducted 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). CBRS procedure was considered indicated if according to ABPM average 24-hour blood pressure (BP) was above 150 and 100 mm Hg, and 24-hour elevated BP load exceeded 60%. In 13 of 37 patients (35%) BP level satisfied these conditions. For CBRS we used high frequency generator. Ablation was performed using the Symplicity Catheter. Results were assessed in 1, 2, 9, 12, and 28 months. **Results.** Target BP level at the background of minimal doses of hypotensive drugs was achieved in 11 patients (85%), what was confirmed by ABPM data. Levels of mean 24–4 hour systolic and diastolic BP significantly decreased from 173.9 ± 14.9 to 143 ± 21.3 , $p < 0.05$, and from 108.2 ± 8.7 to 91.4 ± 13.8 mm Hg., $p < 0.05$, respectively. Index of elevated systolic BP time decreased from 78.2 ± 14.6 to $49.8 \pm 29.6\%$, $p < 0.05$. Best effect was achieved in patients

with AH duration before the procedure less than 7 years. None of the patients had episodes of cerebral vascular insufficiency or heart failure progression. *Conclusion.* While determining indications to bilateral CBRSD one should be governed by such criteria as exclusion of symptomatic AH and objective proofs of AH resistance (according to ABPM at the background of hypotensive therapy).

Проблема лечения больных с резистентной артериальной гипертензией (АГ) остается актуальной [1–3]. В многочисленных исследованиях показано, что не более чем у 5–17% больных, получающих лечение по поводу АГ, удается достичь стойкого снижения артериального давления (АД) [4].

Негативные последствия для больного, страдающего резистентной АГ, очевидны [5, 6]. В исследовании РЕГАТА показано, что частота поражения органов-мишеней у таких больных весьма значительна: у 55% развивается гипертрофия левого желудочка, у 23% – микроальбуминурия, более чем у 8% – стойкая азотемия [7]. Кроме того, установлено, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у таких больных возрастает в 2,5 раза по сравнению с пациентами, у которых АГ поддается коррекции [8].

Одним из механизмов развития резистентной АГ является активация симпатической части вегетативной нервной системы. Это приводит к стимуляции выброса ренина, усилению канальцевой реабсорбции натрия и снижению почечного кровотока. Аfferентные сигналы из почек влияют на центральные эfferентные симпатические сигналы и, таким образом, прямым путем усиливают нейрогенную АГ [9].

Одним из новых методов лечения больных с резистентной АГ является внутрисосудистая ренальная симпатическая денервация (ВРСД). Суть данного метода заключается в том, что посредством радиочастотной абляции проводят подавление активности симпатических нервных волокон в стенке почечной артерии (ПА) [10–12].

Первые рандомизированные исследования (Simplicity HTN-1 и HTN-2) показали, что данное вмешательство может приводить к стойкому снижению АД [13, 14]. Но законченное в 2014 г. исследование Simplicity HTN-3 не подтвердило эти данные [15, 16]. Анализ дизайна этого исследования показал несколько возможных причин отрицательного результата. Так, возникают вопросы по критериям подбора и оценке не всех больных, вошедших в группы исследования, отмечены технические «огрехи» и несовершенство технических устройств для процедуры, не всегда прослеживается последовательность ведения больных после процедуры ВРСД [17, 18]. Кроме того, не разработаны критерии, позволяющие прогнозировать клинический эффект после процедуры [19]. Поэтому вопросы отбора больных для выполнения процедуры и поиска стандартов ведения пациентов до и после процедуры следует признать нерешенными.

Цель исследования: разработать алгоритм отбора больных с резистентной АГ для проведения процедуры ВРСД.

Материалы и методы

За период с мая 2014 г. по май 2017 г. на обследовании и лечении в клинике находились 284 пациента с установленной резистентной АГ. При отборе больных на процедуру билатеральной ВРСД на первом этапе исключали наиболее распространенные причины вторичных АГ. Для этого всем больным выполняли компьютерную томографию надпочечников, ультразвуковое исследование почек, ультразвуковую доплерографию и цветное дуплексное сканирование ПА и брахиоцефальных артерий, трансфemorальную аортографию с исследованием ПА, эхокардиографию. У всех пациентов оценивали скорость клубочковой фильтрации, исследовали уровень гормонов надпочечников и щитовидной железы, гликированного гемоглобина, проводили консультации кардиолога, эндокринолога, психоневролога.

На все исследования были получены информированные согласия пациентов в соответствии с протоколом, утвержденным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «СамГМУ».

После обследования у 247 (86,9%) больных была установлена симптоматическая АГ, у 37 (13,1%) – эссенциальная АГ (см. табл. 1).

После исключения симптоматической АГ на втором этапе у больных с эссенциальной АГ объективно доказывали резистентный характер АГ. Для этого проводили коррекцию гипотензивной терапии (назначали 3–5-компонентную гипотензивную терапию) и проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Выполнение процедуры ВРСД считали показанным при условии, что среднее суточное АД сохранялось выше 150 и 100 мм рт. ст. При этом

Таблица 1. Выявленные причины АГ у обследованных больных (n=284)

Показатель	Абс. число	%
Гормонально-активные опухоли надпочечников	41	14,5
Стеноз почечных артерий	83	29,2
Гемодинамически значимые стенозы брахиоцефальных артерий	46	16,1
Поражение паренхимы почек	36	12,2
Гипоталамо-диэнцефальная дисфункция	41	14,7
Эссенциальная АГ	37	13,1

АГ – артериальная гипертензия.

Рис. 1. Распределение больных по возрасту (А), индексу массы тела (Б), длительности заболевания (В) и среднему уровню систолического АД (Г).

ИМТ – индекс массы тела, АД – артериальное давление.

продолжительность повышенного АД, по данным СМАД, составляла более 60% в течение суток.

После обследования из 37 больных у 13 (35%; 6 мужчин и 7 женщин) были установлены показания к проведению процедуры ВРСД и им была выполнена билатеральная ВРСД. Распределение больных по возрасту, индексу массы тела, среднему уровню АД и длительности заболевания представлено на рис. 1.

Для проведения ВРСД был использован высокочастотный генератор. Собственно абляцию выполняли катетером Simplicity с мощностью подачи энергии не более 8 Вт.

Доступ осуществляли через бедренную артерию под сочетанной анестезией и постоянным мониторингом основных витальных функций.

Послеоперационный период у всех пациентов протекал без осложнений.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью статистических программ Excel 2007, SPSS 17.0 и «Биостатистика». Был проведен однофакторный дисперсионный анализ с использованием теста Мак-Немара (для 2 групп связанных совокупностей). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (при вероятности безошибочного прогноза $P = 95\%$).

Результаты

Результаты оценивали через 1, 6, 9, 12, 24 и 28 мес после ВРСД. Критерии оценки – возможность достижения целевого уровня АД и оценка градиента снижения давления в послеоперационном периоде.

В ближайшем послеоперационном периоде у всех 13 пациентов после процедуры ВРСД отмечали снижение

АД. У 2 больных градиент снижения давления составил 10–20 мм рт. ст., у 3–20–40 мм рт. ст., у 8–40 мм рт. ст. и более. После вмешательства продолжалась коррекция гипотензивной терапии. Целевой уровень АД у всех больных был достигнут через 3–4 дня после процедуры. При осмотре через 1 мес у всех больных сохранялся гипотензивный эффект.

Отдаленные результаты через 6 мес после ВРСД были оценены у всех 13 пациентов. У 2 пациентов АГ вновь стала носить резистентный характер. Это были больные, у которых продолжительность заболевания составляла более 20 лет. У 1 пациентки для достижения целевого уровня АД потребовалось усиление гипотензивной терапии. У 10 пациентов сохранялся целевой уровень АД на фоне минимальных доз гипотензивных препаратов.

У 11 больных период наблюдения составил 9 мес, у 10 больных – 12 мес, у 5 больных результаты были оценены через 28 мес после операции. Результаты представлены на рис. 2. Критерии оценки: хороший результат – достижение целевого уровня АД, удовлетворительный – целевой уровень АД не достигнут, но АД снизилось более чем на 20 мм рт. ст., неудовлетворительный – сохранение резистентности АГ, снижение АД менее чем на 20 мм рт. ст.

Объективно уровень АД и индексы времени существования повышенного систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) оценивали по результатам СМАД. Валидность измерений была высокой (около 90%). С помощью корреляционного анализа была показана тесная корреляция показателей среднего САД за сутки с показателями среднего САД за день и ночь, а также среднего ДАД за сутки с показателями среднего ДАД за день и ночь ($R^2 = 0,99$). После процедуры ВРСД мы

Рис. 2. Отдаленные результаты внутрисосудистой ренальной симпатической денервации.

Рис. 3. Течение артериальной гипертензии у пациентов до и после операции.

регистрировали достоверное снижение среднего суточного уровня САД (с $173,9 \pm 14,9$ до $143 \pm 21,3$ мм рт.ст.; $p < 0,05$) и ДАД (с $108,2 \pm 8,7$ до $91,4 \pm 13,8$ мм рт.ст.; $p < 0,05$) и снижение индекса времени повышенного САД с $78,2 \pm 14,6$ до $49,8 \pm 29,6\%$ ($p < 0,05$).

При анализе течения АГ после операции было выявлено более «мягкое» течение без резких скачков АД (вариабельность уровня АД в течение 1 мес не более 5–10 мм рт.ст.) (рис. 3).

Обсуждение

В последние годы катетерную радиочастотную денервацию ПА стали рассматривать в качестве возможного альтернативного подхода к лечению больных с резистентной АГ. Такое вмешательство уже выполняется в клинической практике более 80 стран мира, включая Европу, Северную Америку, Австралию и Канаду [10–12].

В литературе последних 2 лет активно обсуждают и анализируют результаты исследований SYMPLICITY HTN-2 и SYMPLICITY HTN-3 [13, 14, 16]. Среди факторов, которые могли бы повлиять на «негативные» результаты, авторы указывают на несовершенство отбора больных, адекватность их ведения и оценки в послеоперационном периоде, а также неполную или недостаточно эффективно выполненную денервацию ПА [17, 19–21]. Так, у многих пациентов, отобранных на вмешательство, проводили только офисное измерение АД, что не соответствовало критериям принадлежности больного к группе с резистентной АГ. В 1/3 центров, где проводилось исследование, отсутствовал достаточный опыт по ведению больных данной категории. Так, в исследовании SYMPLICITY HTN-3 были включены пациенты более чем из 90 центров, привлечено более 100 интервенционных кардиологов. Таким образом, число пациентов из каждого центра было слишком мало [17].

Результаты нашего исследования показали, что залогом успеха является, прежде всего, тщательный отбор пациентов на процедуру. Так, при отборе больных на пер-

вом этапе мы исключали наиболее распространенные причины симптоматической АГ. В результате обследования у 237 (86,9%) из 284 пациентов были установлены вторичные причины АГ, и на этом основании они были исключены из числа кандидатов на данную процедуру.

После исключения симптоматических АГ вторым обязательным этапом считали объективизацию резистентного характера АГ. Из 37 больных с эссенциальной АГ показания были определены у 13 (35%). Наши данные совпали с данными М. Jaff [20], Т.М. Рипп и соавт. [21], которые указывали на необходимость отбора «правильных» больных на данную процедуру с документальной объективизацией резистентности АГ. Только это позволяет прогнозировать успешный результат ренальной десимпатизации [21].

Выполненное исследование полностью подтвердило правильность такого подхода. Так, у 85% удалось не только добиться степени снижения САД более чем на 20 мм рт.ст. (а у 62% более чем на 40 мм рт.ст.), но и достичь целевого уровня АД на минимальных дозах гипотензивных препаратов. При этом полученные результаты подтверждались не только данными офисных измерений АД, но и СМАД. Мы регистрировали не только статистически значимое снижение уровня среднего суточного САД ($p < 0,05$) и ДАД ($p < 0,05$), но и снижение индекса времени повышенного САД ($p < 0,05$). Наилучший эффект был достигнут у больных, у которых длительность АГ до процедуры составляла менее 7 лет.

Кроме того, мы отметили более «мягкое» течение АГ (с вариабельностью уровня АД в течение 1 мес не более 5–10 мм рт.ст.). Это важно, потому что именно резкие колебания уровня АД являются причиной ССО [22].

Ни у одного из включенных в исследование пациентов за период наблюдения после ВРСД не возникали эпизоды сосудистой мозговой недостаточности, прогрессирования сердечной недостаточности. У 3 больных была отмечена стабилизация стенокардии напряжения II функционального класса (при этом до операции они часто отмечали возникновение более стенокардитического характера, связанных с повышением АД). Это позволяет предположить, что стабилизация течения АГ после процедуры ВРСД приводит к снижению частоты ССО.

Заключение

При определении показаний к билатеральной внутрисосудистой ренальной симпатической денервации необходимо руководствоваться следующими критериями: исключить вторичный характер артериальной гипертензии; объективно доказать резистентность артериальной гипертензии (по данным суточного мониторирования артериального давления на фоне гипотензивной терапии). Лучшие результаты были достигнуты у больных с длительностью течения артериальной гипертензии не более 7 лет.

Information about the author:

Samara State Medical University, Samara, Russia

Vachev A. N. – MD, professor.

E-mail: anvachev@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

1. Shlyakhto E. V. The resistant arterial hypertension. - St. Petersburg: StudioNP-Print; 2012. - 117p. [Russian: Шляхто Е. В. Резистентная артериальная гипертензия. - СПб.: Студия НП-Принт, 2012. - 117с]. ISBN 978-5-91542-147-8
2. Messerli FH, Bangalore S. Treatment-resistant hypertension: another Cinderella story. *European Heart Journal*. 2013;34(16):1175–7. DOI: 10.1093/eurheartj/eh028
3. Ripp T. M., Mordovin V. F. Renal denervation: view of cardiologist. *Cardiology: news, views, education*. 2017;2(13):31–8. [Russian: Рипп Т. М., Мордовин В. Ф. Ренальная денервация, взгляд кардиолога. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2017;2(13):31–8]
4. Moser M, Setaro JF. Resistant or Difficult-to-Control Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(4):385–92. DOI: 10.1056/NEJMc041698
5. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by anti-hypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991;265(24):3255–64. PMID: 2046107
6. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*. 2002;4(6):393–404. PMID: 12461301
7. Chazova I.E., Fomin V.V., Razuvaeva M.A., Vigdorchik A.V. Resistant and un-controlled essential hypertension in Russian Federation: epidemiological characteristics and treatment approaches. Russian register of uncontrolled and resistant hypertension REHATA “REsistant Hypertension ArTeriAl”. *Kardiologicheskii vestnik*. 2011;6(1):40–8. [Russian: Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А., Вигдорчик А.В. Резистентная и неконтролируемая артериальная гипертензия в Российской Федерации: эпидемиологическая характеристика и подходы к лечению. (Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензии РЕГАТА «РЕзистентная Гипертензия АрТериАльная»). *Кардиологический вестник*. 2011;6(1):40–8]
8. Pierdomenico SD, Lapenna D, Di Tommaso R, Di Carlo S, Esposito AL, Di Mascio R et al. Cardiovascular risk in patients receiving double therapy with false and true non-responder hypertension: Blood Pressure Monitoring. 2006;11(6):303–7. DOI: 10.1097/01.mbp.0000218008.65580.5d
9. Bakris G, Nathan S. Renal Denervation and Left Ventricular Mass Regression. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(18):1924–5. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.015
10. Bhatt DL, Bakris GL. The promise of renal denervation. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2012;79(7):498–500. DOI: 10.3949/ccjm.79a.12051
11. Thukkani AK, Bhatt DL. Renal Denervation Therapy for Hypertension. *Circulation*. 2013;128(20):2251–4. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004660
12. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, Thackray S, Cleland JGF, Bhatt DL et al. Renal Sympathetic Denervation Therapy for Resistant Hypertension: A Contemporary Synopsis and Future Implications. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2013;6(2):184–97. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000037
13. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *The Lancet*. 2009;373(9671):1275–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60566-3
14. Elser MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010;376(9756):1903–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9
15. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension: the re-sults of trial SYMPPLICITY HTN-3. Evidence-based cardiology. 2014;2:4–9. [Russian: Эффективность денервации почек у больных с устойчивой к лечению артериальной гипертензией: результаты рандомизированного простого слепого исследования SYMPPLICITY HTN-3. *Доказательная кардиология*. 2014;2:4–9]
16. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT et al. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(15):1393–401. DOI: 10.1056/NEJMoa1402670
17. Papademetriou V, Tsioufis C, Doumas M. Renal Denervation and Symplicity HTN-3: “Dubium Sapientiae Initium” (Doubt Is the Beginning of Wisdom). *Circulation Research*. 2014;115(2):211–4. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.304099
18. Ripp TM, Mordovin VF, Pekarskiy SE, Ryabova TR, Zlobina MV, Baev AE et al. Predictors of Renal Denervation Efficacy in the Treatment of Resistant Hypertension. *Current Hypertension Reports*. 2015;17(12):90. DOI: 10.1007/s11906-015-0603-8
19. Pekarskiy SE, Baev AE, Mordovin VF, Semke GV, Ripp TM, Falkovskaya AU et al. Denervation of the distal renal arterial branches vs. conventional main renal artery treatment: a randomized controlled trial for treatment of resistant hypertension. *Journal of Hypertension*. 2017;35(2):369–75. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001160
20. Jaff MR, Bass TA. Competent care through the lens of the vascular patient: Next steps in quality. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2014;83(2):169–70. DOI: 10.1002/ccd.25217
21. Ripp TM, Rebrova TY, Mordovin VF, Afanasiev SA, Pekarskiy SE, Semke GV et al. Criteria for selecting patients with resistant hypertension for a renal sympathetic denervation. *Therapeutic Archive*. 2016;88(8):14–8. [Russian: Рипп Т.М., Реброва Т.Ю., Мордовин В.Ф., Афанасьев С.А., Пекарский С.Е., Семке Г.В. и др. Критерии отбора пациентов с резистентной артериальной гипертензией для симпатической денервации почек. *Терапевтический архив*. 2016;88(8):14–8]. DOI: 10.17116/terarkh201688814-18
22. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, Sever PS, Beevers DG, Caulfield M et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (AS-COT-BPLA). *The Lancet*. 2005;366(9489):907–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67186-3

Поступила 19.02.18 (Received 19.02.18)