

Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Systemic Hypertension

OFFICIAL JOURNAL OF THE RUSSIAN SOCIETY OF HYPERTENSION



Камилль Писсарро (1880)

Том 18 | №1 | 2021

Vol. 18 | No. 1 | 2021



Системные Гипертензии

syst-hypertension.ru

Том 18, №1, 2021

«Системные гипертензии» – рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую, аналитическую и научно-практическую информацию в сфере артериальной гипертензии и ее осложнений, симптоматических гипертензий и легочной гипертензии.
Год основания журнала – 2004.

Главный редактор

Чазова Ирина Евгеньевна, академик РАН, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Заместители главного редактора

Бойцов Сергей Анатольевич, академик РАН, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Карпов Юрий Александрович, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Подзолков Валерий Иванович, д.м.н., проф., Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Ответственный секретарь

Жернакова Юлия Валерьевна, д.м.н., ученый секретарь, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Редакционная коллегия

Галевич Альберт Сарварович, академик АН Республики Татарстан, д.м.н., проф., Российское кардиологическое общество, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Фомин Виктор Викторович, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Кобалава Жанна Давидовна, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Кухарчук Валерий Владимирович, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Кисляк Оксана Андреевна, д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Медведева Ирина Васильевна, академик РАН, д.м.н., проф., Тюменская государственная медицинская академия, Тюмень, Россия

Наконечников Сергей Николаевич, д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Недогода Сергей Владимирович, д.м.н., проф., Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Небиеридзе Давид Васильевич, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

Щепцова Елена Владимировна, д.м.н., проф., Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Виигимаа Маргус, д.м.н., проф., Таллинский технологический университет, Таллин, Эстония

Джумагулова Айнагуль Сексеналиевна, д.м.н., проф., Кыргызско-Российский славянский университет, Бишкек, Киргизия

Доминичак Анна Ф., д.м.н., проф., Университет Глазго, Глазго, Шотландия

Зелвеян Парунак Арутонович, д.м.н., проф., Центр превентивной кардиологии, Ереван, Армения

Курбанов Равшанбек Давлетович, д.м.н., проф., Научно-исследовательский институт кардиологии, Республиканский специализированный кардиологический центр, Ташкент, Узбекистан

Сиренко Юрий Николаевич, д.м.н., проф., Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско, Киев, Украина

Манчиа Джузеппе, проф., Университет Бикокка, Милан, Италия

Нилссон Петер М., проф., Лундский Университет, Мальме, Швеция

Редакционный совет

Литвин Александр Юрьевич, д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Мартынок Тамила Витальевна, д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Невзорова Вера Афанасьевна, д.м.н., проф., Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Никитин Юрий Петрович, академик РАН, д.м.н. проф., Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

Огарков Михаил Юрьевич, д.м.н., проф., Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, Кемерово, Россия

Перепеч Никита Борисович, д.м.н., проф., Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Петричко Татьяна Алексеевна, д.м.н., проф., Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, Хабаровск, Россия

Рогоза Анатолий Николаевич, д.б.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Скибицкий Виталий Викентьевич, д.м.н., проф., Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Терещенко Сергей Николаевич, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Чихладзе Новелла Михайловна, д.м.н., проф., Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Шальнова Светлана Анатольевна, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

Шестакова Марина Владимировна, академик РАН, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №Ф077-63970.

Периодичность: 4 раза в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 2 0 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 39212.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: or.science.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions, Ulrich's Periodicals Directory.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, распоряжением Минобрнауки России от 12 февраля 2019 г. № 21-р.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2021 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: omnidocotr.ru

Отдел рекламы

и маркетинга:

Юлия Агафонова

j.agafonova@omnidocotr.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Наталья Тимакова

n.timakova@omnidocotr.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 328)

Светлана Огнева

s.ogneva@omnidocotr.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 329)

Светлана Каргина

s.kargina@omnidocotr.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 330)

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocotr.ru

ОБЪЕДИНЕННАЯ РЕДАКЦИЯ

Адрес: 127055, Россия, Москва,

ул. Новослободская, 31с4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Сайт: or.science.ru

E-mail: or@hpmpr.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Исполнительный директор:

Звелина Батова

Научный редактор:

Елена Наумова

Литературные редакторы-корректоры:

Марина Витвицкая, Евгения Аратова

Дизайн и верстка: Лариса Капырина

Типография: ООО «Радугапринт»

117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А,

эт. 1, пом. III, ком. 88



Systemic Hypertension

syst-hypertension.ru

Vol. 18, No. 1, 2021

"Systemic Hypertension" is a periodical peer-reviewed scientific and practical print media for healthcare professionals that provides evidence-based methodological, analytical, and scientific and practical information in the field of arterial hypertension and its complications, symptomatic hypertension and pulmonary hypertension. The Journal has been issued since 2004.

Editor-in-Chief

Irina E. Chazova,
M.D., Ph.D., Professor, Academician
of the Russian Academy
of Sciences, National Medical
Research Center of Cardiology,
Moscow, Russia

Deputies Editor-in-Chief

Sergey A. Boytsov,
M.D., Ph.D., Professor, Academician
of the Russian Academy
of Sciences, National Medical
Research Center of Cardiology,
Moscow, Russia

Olga D. Ostroumova,
M.D., Ph.D., Professor, Pirogov
Russian National Research Medical
University, Moscow, Russia

Yury A. Karpov,
M.D., Ph.D., Professor, National
Medical Research Center
of Cardiology, Moscow, Russia

Valery I. Podzolkov,
M.D., Ph.D., Professor, Sechenov
First Moscow State Medical
University (Sechenov University),
Moscow, Russia

Responsible Secretary

Juliya V. Zhernakova,
M.D., Ph.D., Myasnikov Institute
of Clinical Cardiology, National
Medical Research Center
of Cardiology, Pirogov Russian
National Research Medical
University, Moscow, Russia

Editorial Board

Albert S. Galjovich, M.D., Ph.D., Professor, Russian Society of Cardiology,
Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Victor V. Fomin, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian
Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University), Moscow, Russia

Jeanne D. Kobalava, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member
of the Russian Academy of Sciences, People's Friendship University of Russia,
Moscow, Russia

Valery V. Kukharchuk, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member
of the Russian Academy of Sciences, Myasnikov Institute of Clinical
Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Oksana A. Kislyak, M.D., Ph.D., Professor, Pirogov Russian National Research
Medical University, Moscow, Russia

Irina V. Medvedeva, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian
Academy of Sciences, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Sergey N. Nakonechnikov, M.D., Ph.D., Professor, Pirogov Russian National
Research Medical University, Moscow, Russia

Sergey V. Nedogoda, M.D., Ph.D., Professor, Volgograd State Medical University,
Volgograd, Russia

David V. Nebieridze, M.D., Ph.D., Professor, National Medical Research Center
for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Elena V. Oshchepkova, M.D., Ph.D., Professor, Myasnikov Institute of Clinical
Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Margus Viigimaa, M.D., Ph.D., Professor, Tallinn University of Technology,
Tallinn, Estonia

Ainagul' S. Dzhumagulova, M.D., Ph.D., Professor, Kyrgyz-Russian Slavic
University, Bishkek, Kyrgyzstan

Anna F. Dominiczak, M.D., Ph.D., Professor, University of Glasgow,
Glasgow, Scotland

Parunak A. Zelveyan, M.D., Ph.D., Professor, Preventive Cardiology Center,
Yerevan, Armenia

Ravshanbek D. Kurbanov, M.D., Ph.D., Professor, Cardiology Research Institute,
Republican Specialized Center of Cardiology, Tashkent, Uzbekistan

Yuriy N. Sirenko, M.D., Ph.D., Professor, Strazhesko Institute of Cardiology,
Kiev, Ukraine

Giuseppe Mancia, Professor, University of Milano-Bicocca, Milan, Italy

Peter M. Nilsson, Professor, Lund University, Malmö, Sweden

Editorial Council

Alexander Yu. Litvin, M.D., Ph.D., National Medical
Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Tamila V. Martynuk, M.D., Ph.D., National Medical
Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Vera A. Nevzorova, M.D., Ph.D., Professor, Pacific State
Medical University, Vladivostok, Russia

Yury P. Nikitin, M.D., Ph.D., Professor, Academician
of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk State
Medical University, Novosibirsk, Russia

Mikhail Yu. Ogarkov, M.D., Ph.D., Professor, Novokuznetsk
State Institute for Postgraduate Training of Physicians,
Kemerovo, Russia

Nikita B. Perepech, M.D., Ph.D., Professor, Mechnikov
North-Western State Medical University,
Saint Petersburg, Russia

Tatyana A. Petrichko, M.D., Ph.D., Professor, Postgraduate
Institute for Public Health Workers, Khabarovsk, Russia

Anatoliy N. Rogozh, Dr. Sci. (Biol.), Professor, National
Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Vitaliy V. Skibitskiy, M.D., Ph.D., Professor, Kuban State
Medical University, Krasnodar, Russia

Sergey N. Terashchenko, M.D., Ph.D., Professor, National
Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Novella M. Chikhladze, M.D., Ph.D., Professor, Myasnikov
Institute of Clinical Cardiology, National Medical
Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Svetlana A. Shalnova, M.D., Ph.D., Professor, National
Medical Research Center for Therapy and Preventive
Medicine, Moscow, Russia

Marina V. Shestakova, M.D., Ph.D., Professor,
Academician of the Russian Academy of Sciences,
National Medical Research Center for Endocrinology,
Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information
Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №077-63970.

Publication frequency: 4 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 2 0 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 39212.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement
before submitting an article. Information for authors at or.science.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official
standpoint.

The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

The Journal is included in the following international databases and information and reference
publications: Russian Science Citation Index (RSCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ),
Dimensions, Ulrich's Periodicals Directory.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical
edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written
consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2021.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106,
Moscow, Russia

Website: omnidocor.ru

Department of Advertising and Marketing:

Yuliya Agafonova
j.agafonova@omnidocor.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

Natalia Timakova
n.timakova@omnidocor.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 328)

Svetlana Ogneva
s.ogneva@omnidocor.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 329)

Svetlana Kargina
s.kargina@omnidocor.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 330)

Subscription:

subscribe@omnidocor.ru

OB'YEDINENNAYA REDAKTSIYA

Address: 31b4 Novoslobodskaya st.,
Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

Website: or.science.ru

E-mail: or@hpm.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Chief Executive:

Evelina Batova

Science Editor:

Elena Naumova

Literary editors-proofreaders:

Marina Vitvitskaya, Evgeniia Aratova

Design and layout: Larisa Kapryina

Printing House: Radugaprint

28A-1/III/88 Varshavskoe hv,
Moscow, Russia



СОДЕРЖАНИЕ

ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ

Консенсус экспертов. Влияние антигипертензивной терапии на когнитивные функции

О.Д. Остроумова, В.А. Парфенов, Т.М. Остроумова, Н.Н. Яхно, И.Е. Чазова, А.Н. Боголепова, А.С. Галявич, Л.А. Гераскина, А.Ю. Емелин, В.В. Захаров, О.А. Кисляк, А.А. Кулеш, О.С. Левин, В.И. Подзолков, Е.В. Привалова, Е.В. Ших

5

ОБЗОР

Неконтролируемая артериальная гипертензия: основные причины, особенности патогенеза и подходы к лечению

А.Р. Денисова, Т.Д. Солнцева, О.А. Сивакова, И.Е. Чазова

13

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Влияние β -адреноблокаторов на функциональное состояние пациентов с желудочковыми аритмиями

И.З. Шубитидзе, В.Г. Трегубов

19

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Этиопатогенез, диагностика и подходы к лечению артериальной гипертензии: оценка базовых знаний врачей терапевтического профиля. Финальные результаты проекта PHYSTARH

Р.А. Бонцевич, Я.Р. Вовк, А.А. Гаврилова, А.А. Кириченко, Е.Ю. Эбзеева, Е.Д. Космачева, О.Г. Компаниец, Г.Г. Прозорова, В.А. Невзорова, И.М. Мартыненко, В.О. Барышева, Г.Г. Кетова, М.Л. Максимов, О.А. Осипова

25

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Клинико-функциональные особенности артериальной жесткости у лиц пожилого возраста

И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова, Н.А. Реджапова, Ф.А. Юсупов

31

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Комбинированная антигипертензивная и психокорректирующая терапия у больных артериальной гипертензией с тревожно-депрессивными расстройствами: есть ли преимущества?

В.В. Скибицкий, Ю.Е. Гинтер, А.В. Фендрикова, Д.В. Сиротенко

37

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Специфика влияния двойных изломов ритмограммы на суточную вариабельность синусового ритма больных легочной и артериальной гипертензией

А.В. Соболев, Г.В. Рябыкина, Е.Ш. Кожемякина

43

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Аспекты эффективности, безопасности и приверженности антигипертензивной терапии фиксированными комбинациями валсартана, амлодипина и гидрохлоротиазида

(Вамлосет® и Ко-Вамлосет) пациентов с артериальной гипертензией 2 и 3-й степени по данным российского клинического исследования VICTORY II

И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк, О.В. Родненков, Ш.Б. Гориева, А.Н. Рогоза, М.В. Архипов, Ю.И. Гринштейн, О.Д. Остроумова, А.С. Галявич, О.П. Ротарь, Л.А. Хаишева, Т.Р. Каменева

50

CONTENTS

EXPERT OPINION

Expert consensus. Effect of antihypertensive therapy on cognitive functions

Olga D. Ostroumova, Vladimir A. Parfenov, Tatiana M. Ostroumova, Nikolay N. Yakhno, Irina E. Chazova, Anna N. Bogolepova, Albert S. Galyavich, Liudmila A. Geraskina, Andrey Iu. Emelin, Vladimir V. Zakharov, Oxana A. Kislyak, Aleksei A. Kulesh, Oleg S. Levin, Valery I. Podzolkov, Elena V. Privalova, Evgenia V. Shikh

5

REVIEW

Uncontrolled arterial hypertension: main causes, features of pathogenesis and approaches to treatment

Anastasiia R. Denisova, Tatiana D. Solntseva, Olga A. Sivakova, Irina E. Chazova

13

ORIGINAL ARTICLE

Effects of the β -blockers on the functional state of patients with ventricular arrhythmias

Iosif Z. Shubitidze, Vitalii G. Tregubov

19

ORIGINAL ARTICLE

Etiopathogenesis, diagnosis, and approaches to the treatment of arterial hypertension: an assessment of the physicians' basic knowledge. Final results of the PHYSTARH project

Roman A. Bontsevich, Yana R. Vovk, Anna A. Gavrilova, Andrey A. Kirichenko, Elizaveta Yu. Ebzeeva, Elena D. Kosmacheva, Olga G. Kompaniets, Galina G. Prozorova, Vera A. Nevzorova, Irina M. Martynenko, Valeriya O. Barysheva, Galina G. Ketova, Maxim L. Maksimov, Olga A. Osipova

25

ORIGINAL ARTICLE

Clinical and functional characteristics of arterial stiffness in elderly

Ilkhom T. Murkamilov, Kubanych A. Aitbaev, Viktor V. Fomin, Zhamila A. Murkamilova, Nodira A. Redzhapova, Furkat A. Yusupov

31

ORIGINAL ARTICLE

Combined antihypertensive and psychocorrective therapy in patients with arterial hypertension and anxiety-depressive disorders: are there any advantages?

Vitaliy V. Skibitsky, Julia E. Ginter, Alexandra V. Fendrikova, Dmitriy V. Sirotenko

37

ORIGINAL ARTICLE

Specificity of the effect of double fractures of the rhythmogram on the daily variability of the sinus rhythm in patients with pulmonary and arterial hypertension

Alexander V. Sobolev, Galina V. Ryabiykina, Elena Sh. Kozhemyakina

43

ORIGINAL ARTICLE

Aspects of efficacy, safety and adherence to antihypertensive therapy with single pill combinations of valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide (Vamloset® and Co-Vamloset) in patients with 2 and 3 grade of arterial hypertension in the Russian clinical study VICTORY II

Irina E. Chazova, Tamila V. Martynyuk, Oleg V. Rodnenkov, Shurat B. Gorieva, Anatolii N. Rogoza, Mikhail V. Arkhipov, Yury I. Grinshtein, Olga D. Ostroumova, Albert S. Galyavich, Oxana P. Rotar', Larisa A. Khaisheva, Tatiana R. Kameneva

50

Консенсус экспертов. Влияние антигипертензивной терапии на когнитивные функции

РАБОЧАЯ ГРУППА: О.Д. Остроумова, В.А. Парфенов, Т.М. Остроумова

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

Председатели: акад. РАН, д-р мед. наук, проф. И.Е. Чазова, акад. РАН, д-р мед. наук, проф. Н.Н. Яхно

Состав совета экспертов: д-р мед. наук, проф. А.Н. Боголепова, д-р мед. наук, проф. А.С. Галявич, д-р мед. наук Л.Г. Гераскина, д-р мед. наук, проф. А.Ю. Емелин, д-р мед. наук, проф. В.В. Захаров, д-р мед. наук, проф. О.А. Кисляк, доц. А.А. Кулеш, д-р мед. наук, проф. О.С. Левин, д-р мед. наук, проф. В.И. Подзолков, д-р мед. наук, проф. Е.В. Привалова, д-р мед. наук, проф. Е.В. Ших

О.Д. Остроумова^{✉1}, В.А. Парфенов², Т.М. Остроумова², Н.Н. Яхно², И.Е. Чазова³, А.Н. Боголепова^{4,5}, А.С. Галявич⁶, Л.А. Гераскина⁷, А.Ю. Емелин⁸, В.В. Захаров², О.А. Кисляк⁴, А.А. Кулеш⁹, О.С. Левин¹, В.И. Подзолков², Е.В. Привалова², Е.В. Ших²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

⁷ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

⁸ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

⁹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

Аннотация

Артериальная гипертензия (АГ) является основным модифицируемым фактором риска развития когнитивных нарушений (КН), включая деменцию, при цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваниях, в том числе при болезни Альцгеймера. К 2050 г. число лиц, страдающих деменцией, возрастет примерно в 3 раза в связи со старением населения и ограниченными возможностями лекарственной профилактики и лечения выраженных КН. В связи с изложенным представляется необходимым создание консенсуса экспертов, в котором были бы суммированы доступные на сегодняшний день данные доказательной медицины о влиянии антигипертензивной терапии (АГТ) на когнитивные функции (КФ). В консенсусе экспертов суммированы и проанализированы результаты проспективных рандомизированных клинических исследований, наблюдательных и популяционных исследований, метаанализов по влиянию АГТ на риск деменции и прогрессирование КН, в том числе

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-0795-8225; SPIN-код: 3910-6585

Парфенов Владимир Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: Vladimirparfenov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1992-7960

Остроумова Татьяна Максимовна – канд. мед. наук, ассистент каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: t.ostroumova3@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1499-247X

Яхно Николай Николаевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проф. каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: yakhno@1msmu.ru; ORCID: 0000-0002-8255-5645

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

Боголепова Анна Николаевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАУ ВО «РНМИУ им. Н.И. Пирогова», рук. отд. когнитивных нарушений ФГБУ ФЦМН. E-mail: annabogolepova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6327-3546

Галявич Альберт Сарварович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: agalyavich@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4510-6197

[✉]Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-0795-8225; SPIN code: 3910-6585

Vladimir A. Parfenov – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: Vladimirparfenov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1992-7960

Tatiana M. Ostroumova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: t.ostroumova3@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1499-247X

Nikolay N. Yakhno – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: yakhno@1msmu.ru; ORCID: 0000-0002-8255-5645

Irina E. Chazova – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

Anna N. Bogolepova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Federal Center for Brain and Neurotechnologies. E-mail: annabogolepova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6327-3546

Albert S. Galyavich – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University. E-mail: agalyavich@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4510-6197

отдельные КФ. Рассмотрены вопросы влияния антигипертензивных препаратов (АГП) на различные когнитивные домены. Литературные данные свидетельствуют о том, что АГТ снижает риск развития деменции, в том числе и сосудистой, уменьшает риск развития деменции при болезни Альцгеймера, а также снижает риск и может предотвратить прогрессирование недементных КН. Влияние АГТ на состояние разных КФ изучено мало. Большинство метаанализов не выявило преимуществ какого-либо класса АГП, однако в одной работе было продемонстрировано преимущество блокаторов рецепторов ангиотензина, в то время как в другой – диуретиков. В консенсусе подчеркивается, что, учитывая высокую заболеваемость АГ в общей популяции, АГТ может являться одним из самых эффективных способов предотвращения развития и замедления прогрессирования КН. Крайне важным является своевременное назначение АГТ, особенно в молодом и среднем возрасте, что имеет большую вероятность влияния на риск развития и прогрессирования КН в пожилом возрасте. Влияние разных классов АГП на КФ требует дальнейшего изучения. Необходимо проведение большего числа правильно спланированных рандомизированных клинических исследований, в которых бы оценивалось состояние управляющих функций у пациентов с АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, когнитивные функции, когнитивное нарушение, деменция, антигипертензивная терапия, антигипертензивные препараты
Для цитирования: Остроумова О.Д., Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Яхно Н.Н., Чазова И.Е., Боголепова А.Н., Галявич А.С., Гераскина Л.А., Емелин А.Ю., Захаров В.В., Кисляк О.А., Кулеш А.А., Левин О.С., Подзолков В.И., Привалова Е.В., Ших Е.В. Консенсус экспертов. Влияние антигипертензивной терапии на когнитивные функции. Системные гипертензии. 2021; 18 (1): 5–12. DOI: 10.26442/2075082X.2021.1.200575

EXPERT OPINION

Expert consensus. Effect of antihypertensive therapy on cognitive functions

Olga D. Ostroumova¹, Vladimir A. Parfenov², Tatiana M. Ostroumova², Nikolay N. Yakhno², Irina E. Chazova³, Anna N. Bogolepova^{4,5}, Albert S. Galyavich⁶, Liudmila A. Geraskina⁷, Andrey Iu. Emelin⁸, Vladimir V. Zakharov², Oxana A. Kislyak⁴, Aleksei A. Kulesh⁹, Oleg S. Levin¹, Valery I. Podzolkov², Elena V. Privalova², Evgenia V. Shikh²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁵Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Moscow, Russia;

⁶Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

⁷Scientific Center of Neurology, Moscow, Russia;

⁸Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

⁹Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

For citation: Ostroumova OD, Parfenov VA, Ostroumova TM, Yakhno NN, Chazova IE, Bogolepova AN, Galyavich AS, Geraskina LA, Emelin Alu, Zakharov VV, Kislyak OA, Kulesh AA, Levin OS, Podzolkov VI, Privalova EV, Shikh EV. Expert consensus. Effect of antihypertensive therapy on cognitive functions. Systemic Hypertension. 2021; 18 (1): 5–12. DOI: 10.26442/2075082X.2021.1.200575

Abstract

Arterial hypertension (AH) is the major modifiable risk factor for cognitive impairment (CI), including dementia, CI in cerebrovascular and neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease. By 2050, the number of people with dementia will approximately 3 times increase due to the aging population and limited opportunities for drug prevention and treatment of severe CI. In connection with the above, it seems necessary to create an expert consensus, which would summarize the evidence-based medicine data available to date on the effect of antihypertensive therapy (AHT) on cognitive function (CF). In the expert consensus, the data of prospective randomized clinical trials, observational and population studies, meta-analyses on the effect of AHT on the risk of dementia and CI progression, including certain CF, were summarized and analyzed. The consensus considers the effect of antihypertensive drugs (AHD) on various cognitive domains. Literature data give evidence that AHT reduces the risk for dementia, including vascular dementia, reduces the risk of for dementia in Alzheimer's disease, as well as reduces the risk and can prevent the progression of non-dementia CI. The effect of AHT on various CF has been little studied. Most meta-analyses did not reveal the benefits of any class of AHD; however, one study demonstrated the advantage of angiotensin receptor blockers, while another study – diuretics. The consensus emphasizes that, given the high incidence of AH in the general population, AHT may be one of the most effective ways to prevent CI or delay CI progression. The effect of different classes of AHD on CF requires further study. It is necessary to conduct a larger number of well-designed randomized clinical trials that would assess the state of executive functions in patients with AH.

Keywords: arterial hypertension, cognitive functions, cognitive impairment, dementia, antihypertensive therapy, antihypertensive drugs

Гераскина Людмила Александровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. кардионеврологии 2-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН. E-mail: neurocor@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1253-1082

Емелин Андрей Юрьевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. нервных болезней ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: emelin1966andrey@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4723-802X

Захаров Владимир Владимирович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: zakharovenator@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8447-3264

Кисляк Оксана Андреевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kisliakoa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2028-8748

Кулеш Алексей Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера». E-mail: aleksey.kulesh@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6061-8118

Liudmila A. Geraskina – D. Sci. (Med.), Scientific Center of Neurology. E-mail: neurocor@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1253-1082

Andrey Iu. Emelin – D. Sci. (Med.), Prof., Kirov Military Medical Academy. E-mail: emelin1966andrey@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4723-802X

Vladimir V. Zakharov – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: zakharovenator@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8447-3264

Oxana A. Kislyak – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kisliakoa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2028-8748

Aleksei A. Kulesh – D. Sci. (Med.), Prof., Wagner Perm State Medical University. E-mail: aleksey.kulesh@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6061-8118

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний в мире [1]. По данным анализа 135 популяционных исследований, в которые были включены 968 419 участников из 90 стран, в 2010 г. 1,38 млрд человек в мире страдали АГ. При этом из них только 36,9% получали антигипертензивную терапию (АГТ), а целевых уровней артериального давления (АД) достигли лишь 13,8% [2]. АГ является основным модифицируемым фактором риска развития когнитивных нарушений (КН), включая деменцию, при цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваниях, в том числе при болезни Альцгеймера (БА) [1, 3]. К 2050 г. число лиц, страдающих деменцией, возрастет примерно в 3 раза в связи со старением населения и ограниченными возможностями лекарственной профилактики и лечения выраженных КН [4]. В связи с этим актуальным представляется анализ разных классов антигипертензивных препаратов (АГП) как средств профилактики развития и прогрессирования КН и оценка их влияния на когнитивные функции (КФ) у пациентов с АГ.

Классификация КФ и КН

Согласно последнему пересмотру Рекомендаций по диагностике психических расстройств (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases – DSM-5) к КФ относят гнозис (способность распознавать информацию от органов чувств), праксис (способность выполнять сложные двигательные акты при отсутствии парезов и параличей), речь (способность построить собственную речь, понимание обращенной речи, чтение, письмо), социальный интеллект (понимание мотивов поведения и эмоций других людей), внимание (способность концентрироваться и сохранять в течение необходимого времени умственную работоспособность), память (способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить полученную информацию) и управляющие функции (целеполагание, переключаемость, интеллектуальная гибкость и контроль) [5, 6].

Однако важно не только определить, какая именно КФ пострадала, но и оценить степень выраженности КН. КН разделяются по тяжести – выделяют деменцию, умеренные когнитивные расстройства, легкое и субъективное когнитивное снижение. Под деменцией (синоним – выраженное нейрокогнитивное расстройство, согласно классификации DSM-5) понимают значительное снижение одной или нескольких КФ по сравнению с исходным уровнем, приводящее к профессиональной, социальной и/или профессиональной и бытовой дезадаптации пациента (как минимум в сложных видах деятельности, например, при самостоятельном походе в магазин). При умеренных КН (УКН) снижение КФ не приводит к выраженным трудностям в быту и профессиональной деятельности, однако может препятствовать наиболее сложным видам интеллектуальной активности [5–7]. Под легким когнитивным сниже-

нием понимают снижение КФ, которое находит отражение в жалобах пациента и проявляется клинически только при выполнении развернутого нейропсихологического тестирования. Подобные КН не выявляются при использовании скрининговых шкал и значимо не затрудняют повседневную активность пациента [7, 8]. Выделяется также субъективное когнитивное снижение (англ. subjective cognitive decline). Подобные нарушения диагностируются при наличии у пациента жалоб на ухудшение КФ и отсутствии объективных признаков КН (при развернутом нейропсихологическом обследовании все показатели остаются в пределах возрастной нормы) [8, 9]. Состояние КФ у пациентов с АГ в большинстве исследований оценивалось в целом с использованием Краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС). Следует отметить, что КШОПС не позволяет выявить нарушения управляющих функций и наиболее чувствительна у пациентов с БА. Тем не менее в последние годы выявлено, что чаще всего у пациентов с АГ страдают управляющие функции и внимание [10]. Для выявления нарушения управляющих функций применяется часть В теста построения маршрута (Trail Making Test – ТМТ) или разница между выполнением части А и В [11], в том числе и у пациентов среднего возраста, страдающих АГ [12]. Для выявления сосудистых УКН и сосудистой деменции предпочтительно использование Монреальской шкалы оценки КФ (Montreal Cognitive Assessment – MoCA) [13].

Субъективное когнитивное снижение в настоящее время рассматривается как стадия, предшествующая развитию УКАМ [8, 9], однако имеются данные, что у пациентов с АГ также повышен риск его развития [8, 14].

В ряде клинических исследований было продемонстрировано, что АГТ и достижение целевых уровней АД могут уменьшать распространенность и прогрессирование сосудистых изменений в головном мозге, снижая таким образом риск инсульта, недементных КН и деменции [1–3].

Проспективные рандомизированные клинические исследования

Результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых оценивались улучшение КФ, предотвращение всех типов деменции, сосудистой деменции и деменции при БА на фоне АГТ, достаточно противоречивы (табл. 1).

В исследовании Syst-Eur [16] в группе активной АГТ частота новых случаев деменции была ниже на 50% (различия статистически значимы по сравнению с группой плацебо). В субанализах исследований HOPE [17] и PROGRESS [18] было выявлено снижение риска развития постинсультных КН. Кроме того, в исследовании PROGRESS [18] АГТ также уменьшала риск развития постинсультной деменции. В исследованиях SHEP [15], HYVET-COG [23], SCOPE [20], PRoFESS [24], TRANSCEND и ONTARGET [25] частота КН и деменций не различались между группами, однако в

Левин Олег Семенович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. неврологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: neurolev@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3872-5923

Подзолков Валерий Иванович – д-р мед. наук, проф., дир. клиники факультетской терапии, зав. каф. факультетской терапии №2 ФГАУ ВО «Первый МГМУ им И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: podzolkov@list.ru; ORCID: 0000-0002-0758-5609

Привалова Елена Витальевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ev_privalova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6675-7557

Ших Евгения Валерьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: chih@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6589-7654

Oleg S. Levin – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: neurolev@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3872-5923

Valery I. Podzolkov – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: podzolkov@list.ru; ORCID: 0000-0002-0758-5609

Elena V. Privalova – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ev_privalova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6675-7557

Evgenia V. Shikh – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: chih@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6589-7654

Таблица 1. Проспективные РКИ влияния АГТ на КФ (из [3] с изменениями и дополнениями)
Table 1. Prospective randomized clinical trials of the effect of antihypertensive therapy (AHT) on cognitive functions (CF)
(from [3] with changes and additions)

Исследование	Выборка и период наблюдения	Препараты	Результаты влияния на КФ
Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP), 1994 [15]	n=4736, >60 лет, с изолированной систолической гипертензией, период наблюдения 2,2 года	Хлорталидон + ателолол	Частота развития деменции не различалась между группами лечения
Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur), 1998 [16]	n=2418, ≥60 лет, без деменции на базовом визите, медиана периода наблюдения 2 года	Нитрендипин ± эналаприл, ГХТ или оба	В группе активной АГТ по сравнению с плацебо частота новых случаев деменции была меньше на 50% (с 7,7 до 3,8 случая на 1 тыс. человек в год)
Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE), 2002 [17]	n=9297, ≥55 лет, период наблюдения 4,5 года	Рамиприл или плацебо	Уменьшение риска КН (ОР) 0,59, 95% ДИ 0,37–0,94
Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS), 2003 [18]	n=6105, средний возраст 64 года, инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе, период наблюдения 3,9 года	Периндоприл + индапамид или плацебо ± другие АГП	Снижение риска прогрессирования постинсультных КН на 45% (95% ДИ 21–61) и постинсультной деменции на 34% (95% ДИ 3–55)
R. Fogari и соавт., 2004 [19]	n=144, 61–80 лет, период наблюдения 16 нед	Валсартан или эналаприл	Улучшение эпизодической памяти у пациентов, получавших валсартан
Study Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE), 2005 [20]	n=4937, 70–89 лет, АГ и средний балл по КШОПС ≥24, период наблюдения 3,7 года	Кандесартан или плацебо ± другие АГП	Частота развития КН и новых случаев деменции не различалась между группами лечения. Меньшее снижение среднего балла по КШОПС у пациентов, получавших кандесартан, с исходным средним баллом 24–28 (95% ДИ 0,02–0,97)
Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared With Nitrendipine for Secondary Prevention (MOSES), 2005 [21]	n=1352, <85 лет, инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе, средний период наблюдения 2,5 года	Эпросартан или нитрендипин ± другие АГП	Не выявлено различий между группами лечения по среднему баллу КШОПС
R. Fogari и соавт., 2006 [22]	n=160, средний возраст 67,6±4,5 года, период наблюдения 24 нед	ГХТ + телмисартан или лизиноприл	Улучшение эпизодической памяти и зрительно-пространственных навыков на фоне терапии телмисартан/ГХТ
Hypertension in Very Elderly Trial-Cognition (HYVET-COG), 2008 [23]	n=1687, ≥80 лет, без деменции на базовом визите, период наблюдения 2,2 года	Индапамид ± периндоприл	Частота развития новых случаев деменции не различалась между группами лечения
Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS), 2008 [24]	n=20 332, средний возраст 66,1±8,6 года, ишемический инсульт в анамнезе, получали ацетилсалициловую кислоту + дипиридамол МВ или клопидогрел, период наблюдения 2,4 года	Телмисартан или плацебо	Не выявлено различий между группами лечения
Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND), 2011 [25]	n=5926, ≥55 лет, период наблюдения 4,7 года	Телмисартан или плацебо	Не выявлено различий между группами лечения
The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET), 2011 [25]	n=25 620, ≥55 лет, период наблюдения 4,7 года	Рамиприл или телмисартан или их комбинация	Не выявлено различий между группами лечения
Antihypertensives and Vascular, Endothelial and Cognitive Function Trial (AVEC), 2012 [26]	n=53, ≥60 лет, с деменцией на базовом визите, период наблюдения 1 год	Лизиноприл, или кандесартан, или ГХТ	Улучшение управляющих функций у пациентов, получавших кандесартан (n=20)
Antihypertensives and Vascular, Endothelial and Cognitive Function Trial (AVEC), 2013 [27]	n=53, ≥60 лет, с нарушением управляющих функций, период наблюдения 1 год	Лизиноприл, или кандесартан, или ГХТ	Улучшение среднего времени выполнения части В теста ТМТ максимально в группе кандесартана (на 17,1 с), в группе ГХТ – на 4,2 с. Ухудшение среднего времени выполнения В теста ТМТ в группе лизиноприла (на 14,4 с), p=0,008
The 90+ study, 2017 [28]	n=559, начало АГ в возрасте >90 лет, без деменции, период наблюдения 2,8 года	Разные АГП	Снижение риска деменции (HR) 0,37, 95% ДИ 0,19–0,73
Leiden 85-plus, 2018 [29]	n=204, >85 лет, получали как минимум один АГП, период наблюдения 5 лет	Разные АГП	Снижение на 0,35 балла по КШОПС в год/снижение САД на каждые 10 мм рт. ст. (95% ДИ -0,60–0,11)
Systolic Blood Pressure Intervention Trial-MIND (SPRINT-MIND), 2019 [30]	n=9361, >50 лет, без инсульта или деменции, снижение САД до <120 мм рт. ст. или <140 мм рт. ст., период наблюдения 5,1 года	Разные АГП	Снижение риска УКН (HR 0,81; 95% ДИ 0,69–0,95) и заболеваемости УКН или деменцией (HR 0,85; 95% ДИ 0,74–0,97) в группе снижения САД до <120 мм рт. ст.

Примечание. Нозологическая форма недементных КН и/или деменции не определялась. ГХТ – гидрохлоротиазид, ОР – относительный риск.
Note. The nosological form of non-dementia cognitive deficits and/or dementia was not determined.

Таблица 2. Наблюдательные и популяционные исследования влияния АГТ на КФ**Table 2. Observational and population studies of the effect of AHT on CF**

Исследование	Выборка и период наблюдения	Препараты	Результаты влияния на КФ
Epidemiology of Vascular Aging (EVA), 1999 [31]	n=2418, возраст ≥60 лет	Разные АГП	Уменьшение частоты развития деменции
Rotterdam study, 2001 [32]	n=7046, ≥55 лет, без деменции на базовом визите, медиана периода наблюдения 2,2 года	Разные АГП	Уменьшение частоты развития сосудистой деменции (ОР 0,30; 95% ДИ 0,11–0,99)
Cardiovascular Health Study Cognition Substudy, 2009 [33]	n=1054, средний возраст 75 лет, период наблюдения 6 лет	ИАПФ/другие АГП	Уменьшение ежегодного снижения среднего балла по КШОПС
Honolulu-Asia Aging Study (HAAS), 2013 [34]	2197 мужчин, средний возраст 77 лет, без КН на базовом визите, средний период наблюдения 5,8 года	Разные АГП	Монотерапия β-АБ на базовом визите ассоциирована с более низким риском КН по сравнению с отсутствием АГТ (95% ДИ 0,50–0,94)
L. Nien-Chen и соавт., 2011 [35]	n=819 491, 98% мужчины, возраст ≥65 лет, период наблюдения 4 года	БРА/лизиноприл/ другие АГП	Снижение риска деменции на фоне терапии БРА (HR 0,76; 95% ДИ 0,69–0,84) и комбинации БРА с лизиноприлом (ОР 0,54; 95% ДИ 0,51–0,57)
Ginkgo Evaluation of Memory Study (GEMS), 2013 [36]	n=2248, возраст ≥75 лет, УКН у 320, средний период наблюдения 6,1 года	Разные АГП	Терапия диуретиками, БРА и ИАПФ ассоциирована со снижением риска БА у лиц с нормальными КФ. Терапия диуретиками ассоциирована со снижением риска БА у лиц с УКН
M. Johnson и соавт., 2012 [37]	n=377 838, средний возраст 75,5±6,1 года, все страдали сахарным диабетом, период наблюдения 2 года	Разные АГП	Уменьшение риска деменции
Cache County, 2014 [38]	n=3417, возраст ≥65 лет, без деменции на базовом визите, медиана периода наблюдения 7,1 года, 1992 получали АГТ	Разные АГП	Уменьшение заболеваемости БА (95% ДИ 0,61–0,97): тиазидные диуретики – HR 0,7 (95% ДИ 0,53–0,93) и калийсберегающие диуретики – HR 0,69 (95% ДИ 0,48–0,99)
Newcastle 85+ [39], 2015	n=238, возраст ≥85 лет, период наблюдения 3 года	Разные АГП	Более медленное прогрессирование КН на фоне терапии АК по сравнению с другими классами АГП (95% ДИ 0,16–2,42; p=0,03)

исследовании SCOPE отмечалось меньшее снижение среднего балла по КШОПС у пациентов, имевших средний балл по КШОПС ниже нормы на визите включения, на фоне терапии кандесартаном. С другой стороны, в исследованиях MOSES [21] и PROFESS [24] различий по среднему баллу КШОПС в конце периода наблюдения не выявлялось. Исследование SPRINT MIND [30] продемонстрировало, что интенсивное снижение систолического АД – САД (<120 мм рт. ст.) уменьшало риск развития УКН и деменции. У пациентов с началом АГ в возрасте 90 лет и старше АГТ также уменьшала риск развития деменции [28], при этом в исследовании Leiden 85-plus [29] отмечалось ухудшение КФ при более низких значениях САД. Также в небольших РКИ описано улучшение управляющих функций на фоне АГТ [22, 26, 27].

Наблюдательные и популяционные исследования

В большинстве популяционных исследований АГТ оказывала положительное влияние на состояние КФ (табл. 2).

По сравнению с лицами, не получавшими АГТ, пациенты, получавшие АГТ, имели меньшую заболеваемость деменцией [31], включая сосудистую [32], и БА [38], риск развития БА [36], деменции [35, 37] и недементных КН (нозологическая форма не определялась) [34] у них также был ниже. Кроме того, в исследовании Newcastle 85+ [39] было выявлено более медленное прогрессирование КН на фоне применения АГТ. При этом результаты влияния отдельных классов АГП на КФ и риск деменции довольно противоречивы.

Метаанализы

Согласно данным метаанализов (табл. 3) АГТ в целом оказывает положительное влияние на состояние КФ.

АГТ снижает риск развития деменции [23, 43, 44], в том числе и сосудистой [41, 43], уменьшает риск развития деменции при БА [43, 45–47], а также снижает риск [47] и может предотвратить прогрессирование недементных КН [43]. Влияние АГТ на состояние разных КФ изучено мало. В работе J. Birns и соавт. [40] АГТ оказывала положительное влияние на состояние памяти, в то время как R. Peters и соавт. [47] продемонстрировали увеличенный риск нарушений памяти у пациентов, получавших β-адреноблокаторы (β-АБ). Влияние длительности приема АГТ на КФ рассматривалось в метаанализе Y.-N. Ou и соавт. [46], которые выявили, что прием АГП в течение более 5 лет приводил к уменьшению риска развития деменции (без разделения на нозологические формы) и деменции при БА. Влияние разных классов АГП на КФ в зависимости от возраста рассматривалось в метаанализе R. Peters и соавт. [47]. Авторы выявили уменьшение риска развития деменции на фоне АГТ только у пациентов в возрасте 65 лет и старше, что может быть связано с тем, что в большинстве РКИ и проспективных исследований, включенных в данный метаанализ, участвовали пациенты старшего возраста. Большинство метаанализов не выявили преимуществ какого-либо класса АГП, однако в одной работе было продемонстрировано преимущество блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) [42], в то время как в другой – диуретиков [47].

Таблица 3. Метаанализы влияния АГТ на КФ ([3] с изменениями и дополнениями)
Table 3. Meta-analyses of the effect of AHT on CF ([3] with changes and additions)

Метаанализ	Количество исследований	Выборка	Результаты
J. Birns и соавт., 2006 [40]	16 РКИ	n=19 501	Увеличение среднего балла по КШОПС, улучшение памяти
PROGRESS, Syst-Eur, SHEP, HYVET метаанализ, 2008 [23]	4 РКИ	n=4964	Уменьшение риска развития деменции (HR 0,87; 95% ДИ 0,76–1,0)
H. Chang-Quan и соавт., 2011 [41]	14 наблюдательных исследований	n=69 563	Уменьшение риска развития сосудистой деменции (HR 0,67; 95% ДИ 0,52–0,87)
N. Levi Marpillat и соавт., 2013 [42]	19 РКИ + 11 проспективных исследований	n=18 515 + n=831 674	Уменьшение риска развития деменции (HR 0,91; 95% ДИ 0,89–0,94). Преимущество БА
L. Rouch и соавт., 2015 [43]	11 РКИ + 9 проспективных исследований	n=1 346 176	Уменьшение частоты развития и прогрессирования КН и деменции (сосудистой деменции и БА)
G. Xu и соавт., 2017 [44]	10 РКИ	n=30 895	Уменьшение риска развития деменции (HR 0,86; 95% ДИ 0,75–0,99)
J. Ding и соавт. [45], 2019	6 популяционных исследований	n=30 267	Уменьшение риска развития деменции (HR 0,88; 95% ДИ 0,79–0,98) и БА (HR 0,84; 95% ДИ 0,73–0,97)
Y.-N. Ou и соавт., 2020 [46]	136 проспективных исследований	Не указано	Уменьшение риска развития деменции (HR 0,79; 95% ДИ 0,70–0,89). Уменьшение риска развития деменции при БА (HR 0,81; 95% ДИ 0,72–0,91). Уменьшение риска развития деменции при БА (HR 0,57; 95% ДИ 0,35–0,91) и деменции (HR 0,56, 95% ДИ 0,37–0,86) при приеме АГП >5 лет. Уменьшение риска деменции при БА у пациентов с УКН (HR 0,85; 95% ДИ 0,80–0,90)
R. Peters и соавт., 2020 [47]	6 РКИ + 21 наблюдательное исследование	n=56 866	У пациентов ≥ 65 лет: • уменьшение риска развития деменции (ОШ 0,65; 95% ДИ 0,51–0,82) • уменьшение риска деменции при приеме диуретиков ≥ 1 года (ОШ 0,83; 95% ДИ 0,72–0,96) • уменьшение риска КН при приеме диуретиков в течение ≥ 5 лет (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,51–0,92) • увеличение риска нарушений памяти при приеме β -АБ (ОШ 1,53; 95% ДИ 1,04–2,27)

Примечание. ОШ – отношение шансов.

Влияние разных классов АГП на КФ

Влияние отдельных классов АГП на КФ требует дальнейшего изучения. Имеются довольно противоречивые данные о преимуществе отдельных классов АГП.

β -АБ. Положительное влияние β -АБ на КФ описано только в наблюдательных исследованиях [34, 36]. В РКИ SHEP [15] прием β -АБ не оказывал статистически значимого влияния на КФ. Кроме того, по данным метаанализа R. Peters и соавт. [47] β -АБ увеличивали риск развития нарушений памяти.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). В одном метаанализе [46] применение ИАПФ уменьшало риск развития деменции при БА, а по данным исследования GEMS [36] терапия ИАПФ была ассоциирована со снижением риска деменции при БА [отношение рисков (hazard ratio – HR) 0,50; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,29–0,83] только у пациентов с нормальными КФ. С другой стороны, в субанализе исследования Cardiovascular Health Study Cognition [33] не было выявлено влияния ИАПФ на риск развития деменции, однако отмечалось уменьшение ежегодного снижения среднего балла по КШОПС на фоне приема ИАПФ центрального действия (т.е. проникающих через гематоэнцефалический барьер). В исследовании HOPE [17] терапия рамиприлом приводила к уменьшению риска развития КН на 41%. Наконец, по данным исследования PROGRESS [18], комбинированная терапия ИАПФ периндоприлом и диуретиком индапамидом снижала риск деменции и недементных постинсультных КН.

Антагонисты кальция (АК). Влияние АК на КФ изучалось в основном у пациентов старше 70 лет. Так, в исследованиях Newcastle 85+ [39] и Leiden 85-plus [29] тера-

пия АК приводила к более медленному прогрессированию КН. Кроме того, АК снижали риск деменции в ретроспективном анализе базы данных [37] (HR 0,929; 95% ДИ 0,893–0,966), а также частоту развития новых случаев деменции при использовании дигидропиридинового АК нитрендипина по данным исследования Syst-Eur (с 7,7 до 3,8 случая/1 тыс. человеко-лет) [16]. Наконец, в метаанализе Y.-N. Ou и соавт. [46] АК приводили к уменьшению риска развития БА (HR 0,74, 95% ДИ 0,58–0,93).

Диуретики. Диуретики снижали риск развития БА в исследовании Cache County study (HR 0,72; 95% ДИ 0,56–0,93) [38] и заболеваемость деменцией при БА в исследовании GEMS (HR 0,51; 95% ДИ 0,32–0,82) [36]. В другом исследовании диуретики уменьшали риск развития деменции (HR 0,864; 95% ДИ 0,826–0,904) [37]. В метаанализе Y.-N. Ou и соавт. [46] прием диуретиков был ассоциирован со снижением риска БА. Наконец, в метаанализе R. Peters и соавт. [47] прием диуретиков ≥ 1 года был статистически значимо связан с более низким риском развития деменции у пациентов с АГ в возрасте 65 лет и старше. При этом прием диуретиков ≥ 5 лет не был взаимосвязан с риском развития деменции. При оценке влияния диуретиков на недементные КН были получены противоположные результаты: риск КН снижался при приеме диуретиков в течение ≥ 5 лет.

БА. В работе L. Nien-Chen и соавт. [35] терапия БА приводила к снижению риска деменции. В ряде наблюдательных исследований [36, 37] терапия БА уменьшала заболеваемость и прогрессирование БА и всех типов деменции. В метаанализе N. Levi Marpillat и соавт. [42] БА лучше влияли на КФ по сравнению с диуретиками, β -АБ и ИАПФ. Кроме того, по сравнению с плацебо только БА

статистически значимо улучшали КФ. Исследование AVEC [26, 27] продемонстрировало положительное влияние кандесартана на управляющие функции. В исследовании SCOPE [20] не было выявлено снижения риска деменции и КН при приеме кандесартана, однако в данном исследовании не оценивалось состояние управляющих функций. Тем не менее на фоне приема кандесартана отмечалось более медленное прогрессирование КН. В двух исследованиях на фоне терапии валсартаном [19] и телмисартаном в сочетании с диуретиком [22] также отмечалось улучшение управляющих функций. С другой стороны, исследования MOSES [21], PRoFESS [24], TRANSCEND и ONTARGET [25] не выявили статистически значимого влияния БРА на КФ, однако это может быть связано с методами оценки КФ. В большинстве исследований использовалась КШОПС, не позволяющая тщательно изучить управляющие функции, которые чаще всего нарушены у пациентов с АГ.

Влияние АГТ на КФ в разных возрастных группах Пациенты среднего возраста

Хорошо известно, что повышение АД в среднем возрасте оказывает негативное влияние на состояние КФ в пожилом [1, 3]. Так, в исследовании Honolulu-Asia Aging Study [48] (3703 участника, период наблюдения 25 лет) было выявлено, что увеличение уровня САД в среднем возрасте было статистически значимо взаимосвязано с риском КН в дальнейшем. При этом у лиц с уровнем САД ≥ 160 мм рт. ст. в среднем возрасте риск деменции увеличивался в 4,8 раза. В проспективном когортном исследовании [49] (22 164 участника, возраст ≥ 45 лет, период наблюдения около 8 лет) скорость прогрессирования КН увеличивалась с повышением уровня САД и понижением уровня диастолического АД. В исследовании MAAS (the Maastricht Aging Study) [50] наличие АГ было статистически значимо ($p < 0,01$) взаимосвязано с более быстрым снижением памяти и управляющих функций у пациентов в возрасте < 65 лет через 6 и 12 лет наблюдения.

АГТ оказывает положительное влияние на состояние КФ у пациентов среднего возраста. Так, в небольшом исследовании [51] было выявлено, что у пациентов с АГ, не получавших АГТ, отмечался статистически значимо ($p < 0,05$) меньший балл в разделе КШОПС, оценивающим ориентацию, по сравнению с лицами без АГ. В работе R. Vazirinejad и соавт. [52] было выявлено, что у пациентов в возрасте 40–59 лет на фоне АГТ улучшились показатели КФ, при этом у лиц младше 40 лет подобной тенденции не наблюдалось. Данные о влиянии разных классов АГП на КФ в среднем возрасте практически не имеют, поскольку большинство работ включало пациентов более старшего возраста, что подчеркивается в метаанализе R. Peters и соавт. [47].

Пациенты старшей возрастной группы

У пожилых пациентов особенно важен контроль уровня АД. Так, в некоторых исследованиях было выявлено негативное влияние низкого уровня диастолического АД на КФ у пожилых пациентов [29, 53, 54]. С другой стороны, исследование SPRINT-MIND [30] показало улучшение КФ на фоне снижения САД < 120 мм рт. ст.

Большинство РКИ и популяционных исследований проводилось именно у пациентов старшей возрастной группы и продемонстрировало положительное влияние АГТ на КФ у пациентов старше 60 лет (см. табл. 1, 2). Лишь в исследовании HYVET-COG [23] не было выявлено влияния АГТ на заболеваемость деменцией у пациентов в возрасте 80 лет и старше. На настоящий момент не представляется возможным выявить однозначное преимущество какого-либо класса АГП. Например, в метаанализе R. Peters и соавт. [47] положительное влияние АГТ (диуретиков) на состояние КФ было описано только у пациентов в возрасте 65 лет и старше. А в систематическом обзоре M. Stuhes и соавт. [55] (15 РКИ) положительное влияние на КФ у пожилых было выявлено только на фоне применения БРА, причем при сравнении как с плацебо, так и другими классами АГП.

Также следует отметить, что у пожилых пациентов с АГ и КН снижается приверженность лечению, что может еще больше ухудшать состояние КФ [56]. Кроме того, пожилые пациенты имеют множество коморбидных и мультиморбидных заболеваний, наличие которых также ассоциировано с прогрессированием КН [57].

Заключение

Учитывая высокую заболеваемость АГ в общей популяции, АГТ может являться одним из самых эффективных способов предотвращения развития и замедления прогрессирования КН. АГТ показала свою эффективность в снижении риска развития КН и деменции, в том числе и деменции при БА. Крайне важным является своевременное назначение АГТ, особенно в молодом и среднем возрасте, что имеет большую вероятность влияния на риск развития и прогрессирования КН в пожилом возрасте. Влияние разных классов АГП на КФ требует дальнейшего изучения. Необходимо проведение большего числа правильно спланированных РКИ, в которых бы оценивалось состояние управляющих функций у пациентов с АГ. Наиболее перспективным представляется изучение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, дигидропиридиновых АК и диуретиков.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 39 (33): 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation* 2016; 134 (6): 441–50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912
- Vicario A, Coca A, Gasecki D, et al. Effects of antihypertensive treatment on cognitive decline. *ESH Scientific Newsletter* 2019; 20: nr. 73.
- Prince M, Bryce R, Albanese E, et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement* 2013; 9: 63–75. DOI: 10.1016/j.jalz.2012.11.007
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed. American Psychiatric Publishing, 2013.
- Захаров В.В. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение. Эффективная фармакотерапия. 2016; 1: 22–31 [Zakharov VV. Cognitive impairment no dementia: classification, major causes, and treatment. *Effective Pharmacotherapy*. 2016; 1: 22–31 (in Russian)].
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., и др. Деменция: руководство для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2011 [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementia: a guide for doctors*. 3rd ed. M.: MEDpress-inform, 2011 (in Russian)].
- Коберская Н.Н., Остроумова Т.М. Доумеренное когнитивное снижение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020; 12 (2): 92–7 [Koberskaya NN, Ostroumova TM. Near-moderate cognitive decline. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020; 12 (2): 92–7 (in Russian)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-92-97
- Jessen F, Amariglio RE, van Bortel M, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014; 10 (6): 844–52. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.01.001

10. Walker KA, Power MC, Gottesman RF. Defining the relationship between hypertension, cognitive decline, and dementia: a review. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19 (3): 24. DOI: 10.1007/s11906-017-0724-3
11. Arbutnot K, Frank J. Trail Making Test, Part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000; 22 (4): 518–28. DOI: 1380-3395(200008)22:4;1-0:F1518
12. Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Перепелова Е.М., и др. Перфузия головного мозга, когнитивные функции и сосудистый возраст у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2018; 58 (5): 23–31 [Parfenov VA, Ostroumova TM, Perepelova EM, et al. Brain Perfusion, Cognitive Functions, and Vascular Age in Middle Aged Patients With Essential Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2018; 58 (5): 23–31 (in Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2018.5.10117
13. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53 (4): 695. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
14. Chen ST, Siddarth P, Ercoli LM, et al. Modifiable risk factors for Alzheimer disease and subjective memory impairment across age groups. *PLoS One* 2014; 9 (6): e98630. DOI: 10.1371/journal.pone.0098630
15. Applegate WB, Pressel S, Wittes J, et al. Impact of the treatment of isolated systolic hypertension on behavioral variables. Results from the systolic hypertension in the elderly program. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2154–60.
16. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352 (9137): 1347–51. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)03086-4
17. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *Br Med J* 2002; 324: 699–702. DOI: 10.1136/bmj.324.7339.699
18. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1069–75. DOI: 10.1001/archinte.163.9.1069
19. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 59: 863–8. DOI: 10.1007/s00228-003-0717-9
20. Skoog I, Lithell H, Hansson L, et al. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). *Am J Hypertens* 2005; 18: 1052–9. DOI: 10.1016/j.amjhypert.2005.02.013
21. Schrader J, Lüders S, Kulchewski A, et al. Morbidity and mortality after stroke, ersartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218–24. DOI: 10.1161/01.STR.0000166048.35740.a9
22. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. Effect of telmisartan/hydrochlorothiazide vs lisinopril/hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure and cognitive function in elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 177–85.
23. Peters R, Beckett N, Forette F, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the hypertension in the very elderly trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 683–9. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70143-1
24. Diener H-C, Sacco RL, Yusuf S, et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 875–84. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70198-4
25. Anderson C, Teo K, Gao P, et al. Renin-angiotensin system blockade and cognitive function in patients at high risk of cardiovascular disease: analysis of data from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Lancet Neurol* 2011; 10: 43–53. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70250-7
26. Hajjar J, Hart M, Chen YL, et al. Effect of antihypertensive therapy on cognitive function in early executive cognitive impairment: a double-blind randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 2012; 172: 442–4. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.1391
27. Hajjar J, Hart M, Chen YL, et al. Antihypertensive therapy and cerebral hemodynamics in executive mild cognitive impairment: results of a pilot randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61 (2): 194–201. DOI: 10.1111/jgs.12100
28. Corrada MM, Hayden KM, Paganini-Hill A, et al. Age of onset of hypertension and risk of dementia in the oldest-old: The 90+ Study. *Alzheimers Dement* 2017; 13: 103–10. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.09.007
29. Streit S, Poortvliet RKE, Gusselklo J. Lower blood pressure during antihypertensive treatment is associated with higher all-cause mortality and accelerated cognitive decline in the oldest-old-data from the Leiden 85plus Study. *Age Ageing* 2018; 47 (4): 545–50. DOI: 10.1093/ageing/afy072
30. Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321 (6): 553–661. DOI: 10.1001/jama.2018.21442
31. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetie re P, et al. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. *EVA Study Group. Epidemiology of vascular aging. Neurology* 1999; 53 (9): 1948–52. DOI: 10.1212/wnl.53.9.1948
32. in't Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, et al. Antihypertensive drugs and incidence of dementia: the Rotterdam Study. *Neurobiol Aging* 2001; 22: 407–12. DOI: 10.1016/S0197-4580(00)00241-4
33. Sink KM, Leng X, Williamson J, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cognitive decline in older adults with hypertension: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2009; 169 (13): 1195–202. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.175
34. Gelber RP, Ross GW, Petrovitch H, et al. Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment. The Honolulu-Asia Aging Study. *Neurology* 2013; 81: 888–95. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a351d4
35. Nien-Chen L, Lee A, Whitmer RA, et al. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *BMJ* 2010; 340: b5465. DOI: 10.1136/bmj.b5465
36. Yasar S, Xia J, Yao W, et al. Antihypertensive drugs decrease risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2013; 81: 896–903. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a35228
37. Johnson ML, Parikh N, Kunik ME, et al. Antihypertensive drug use and the risk of dementia in patients with diabetes mellitus. *Alzheimers Dement* 2012; 8 (5): 437–44. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.05.2414
38. Chuang Y-F, Breitner JCS, Chiu Y-L, et al. Use of diuretics is associated with reduced risk of Alzheimer's disease: the Cache County Study. *Neurobiol Aging* 2014; 35 (11): 2429–35. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.05.002
39. Peters R, Collerton J, Granic A, et al. Antihypertensive drug use and risk of cognitive decline in the very old: an observational study – the Newcastle 85+ Study. *J Hypertens* 2015; 33 (10): 2156–64. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000653
40. Birns J, Morris R, Donaldson N, et al. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: a review of effects based on pooled data from clinical trials. *J Hypertens* 2006; 24: 1907–14. DOI: 10.1097/01.hjh.0000244934.81180.16
41. Chang-Quan H, Hui W, Chao-Min W, et al. The association of antihypertensive medications use with risk of cognitive decline and dementia: a meta-analysis of longitudinal studies. *In J Clin Pract* 2011; 65: 1295–305. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02810.x
42. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano A-I, et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens* 2013; 31 (6): 1073–82. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283603f53
43. Rouch I, Cestac P, Hanon O, et al. Antihypertensive drugs, prevention of cognitive decline and dementia: a systematic review of observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses, with discussion of potential mechanisms. *CNS Drugs* 2015; 29: 113–30. DOI: 10.1007/s40263-015-0230-6
44. Xu G, Bai F, Lin X, et al. Association between antihypertensive drug use and the incidence of cognitive decline and dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 4368474. DOI: 10.1155/2017/4368474
45. Ding J, Davis-Plourde KL, Sedaghat S, et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies. *Lancet Neurol* 2020; 19 (1): 61–70. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30393-X
46. Ou Y-N, Tan C-C, Shen X-N, et al. Blood pressure and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 209 prospective studies. *Hypertension* 2020; 76 (1): 217–25. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14993
47. Peters R, Yasar S, Anderson CS, et al. Investigation of antihypertensive class, dementia, and cognitive decline: A meta-analysis. *Neurology* 2020; 94 (3): e267–e281. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008732
48. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging* 2000; 21 (1): 49–55. DOI: 10.1016/S0197-4580(00)00096-8
49. Levine DA, Galecki AT, Langa KM, et al. Blood pressure and cognitive decline over 8 years in middle-aged and older black and white Americans. *Hypertension* 2019; 73 (2): 310–8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12062
50. Köhler S, Baars MA, Spauwen P, et al. Temporal evolution of cognitive changes in incident hypertension: prospective cohort study across the adult age span. *Hypertension* 2014; 63 (2): 245–51. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02096
51. Cui J, Yu R, Li M, et al. Intervention affects the cognitive performance of middle-aged patients with essential hypertension. *Int J Clin Exp Med* 2016; 9 (1): 308–15.
52. Vazirinejad R, Mirmotalabi M, Bageri M, et al. Age-Related effect of antihypertensive treatment on cognitive performance: is it better preventing dementia in older age? *Am J Alzheimer's Dis Other Dementias* 2019; 34 (7–8): 486–91. DOI: 10.1177/1533317519859197
53. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. Low diastolic pressure and risk of dementia in very old people: a longitudinal study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 28: 213–9. DOI: 10.1159/000236913
54. Verghese J, Lipton RB, Hall CB, et al. Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. *Neurology* 2003; 61: 1667–72. DOI: 10.1212/01.wnl.0000098934.18300.be
55. Stuehr M, Keuschler J, Serra-Mestres J, et al. Effects of different antihypertensive medication groups on cognitive function in older patients: A systematic review. *Eur Psychiatry* 2017; 46: 1–15. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2017.07.015
56. Cho MH, Shin DW, Chang S-A, et al. Association between cognitive impairment and poor antihypertensive medication adherence in elderly hypertensive patients without dementia. *Sci Rep* 2018; 8: 1–7. DOI: 10.1038/s41598-018-29974-7
57. Wei MY, Levine DA, Zahodne LB, et al. Multimorbidity and cognitive decline over 14 years in older americans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2020; 75 (6): 1206–13. DOI: 10.1093/gerona/glz147

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Неконтролируемая артериальная гипертония: основные причины, особенности патогенеза и подходы к лечению

А.Р. Денисова[✉], Т.Д. Солнцева, О.А. Сивакова, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Пациенты с наличием артериальной гипертонии (АГ) представляют особую группу населения с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее сложно поддающимися контролю являются резистентная и рефрактерная АГ. В настоящее время известно, что пациенты с недостижением целевых значений артериального давления имеют худший прогноз с точки зрения как сердечно-сосудистых событий, так и общей смертности. В данном обзоре представлены актуальные вопросы, касающиеся особенностей патогенеза, методов лечения, а также прогноза у больных резистентной и рефрактерной АГ.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, рефрактерная артериальная гипертония, резистентная артериальная гипертония

Для цитирования: Денисова А.Р., Солнцева Т.Д., Сивакова О.А., Чазова И.Е. Неконтролируемая артериальная гипертония: основные причины, особенности патогенеза и подходы к лечению. Системные гипертензии. 2021; 18 (1): 13–18. DOI: 10.26442/2075082X.2021.1.200724

REVIEW

Uncontrolled arterial hypertension: main causes, features of pathogenesis and approaches to treatment

Anastasiia R. Denisova[✉], Tatiana D. Solntseva, Olga A. Sivakova, Irina E. Chazova

Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

For citation: Denisova AR, Solntseva TD, Sivakova OA, Chazova IE.

Uncontrolled arterial hypertension: main causes, features of pathogenesis and approaches to treatment. Systemic Hypertension. 2021; 18 (1): 13–18. DOI: 10.26442/2075082X.2021.1.200724

Abstract

Patients with arterial hypertension represent a special population group with a high risk of developing cardiovascular diseases. The most difficult to control are resistant and refractory hypertension. It is known that patients with uncontrolled hypertension have a worse prognosis, both in terms of cardiovascular events and all-cause mortality. This review presents topical issues related to the features of pathogenesis, treatment and prognosis in patients with refractory and refractory hypertension.

Keywords: cardiovascular diseases, refractory arterial hypertension, resistant arterial hypertension

Введение

Артериальная гипертония (АГ) является одним из ключевых факторов риска болезней сердечно-сосудистой системы и смертности в мире [1]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения АГ страдают 1,13 млрд человек в мире, из них большинство живут в странах с низким и средним уровнем дохода [2].

Основная задача в лечении АГ – это достижение и поддержание целевых уровней артериального давления (АД), что возможно благодаря раннему обнаружению, адекватному лечению и надлежащему контролю гипертонии [3].

Несмотря на существенный прогресс в понимании эпидемиологии, патофизиологии АГ, в разработке меро-

приятий по изменению образа жизни и оптимизации медикаментозной терапии, у огромного числа пациентов в Российской Федерации не удается поддерживать нормальный уровень АД. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, более 1/2 пациентов, принимающих антигипертензивные препараты (АГП), не достигают целевых значений АД [4]. Особую проблему представляют рефрактерная АГ, ее осложненное течение и наличие высокого риска развития сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, ишемического и геморрагического инсульта, заболеваний периферических артерий и внезапной сердечной смерти).

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Денисова Анастасия Романовна – врач-кардиолог 5-го кардиологического отделения ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: nastya4358@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2686-3026

Солнцева Татьяна Дмитриевна – клинический ординатор 5-го кардиологического отделения ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: Tatanasolntseva372@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7381-7818

Сивакова Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием, врач-кардиолог 5-го кардиологического отделения ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: ya.olga-siv2012@ya.ru; ORCID: 0000-0002-0060-095X

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научной экспертной работе, рук. отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

[✉]Anastasiia R. Denisova – cardiologist, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: nastya4358@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2686-3026

Tatiana D. Solntseva – Clinical Resident, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: Tatanasolntseva372@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7381-7818

Olga A. Sivakova – Cand. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: ya.olga-siv2012@ya.ru; ORCID: 0000-0002-0060-095X

Irina E. Chazova – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

Определение

В соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению АГ Российского медицинского общества по АГ рефрактерной (резистентной) к лечению считается АГ, при которой рекомендуемая стратегия лечения с применением трех препаратов, включая диуретик, не позволяет снизить систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД) меньше 140 и 90 мм рт. ст. соответственно [3].

Как следует из данного определения, термины «резистентная АГ» и «рефрактерная АГ» эквивалентны. Однако в 2012 г. М. Aelajado и соавт. предложили их разделить [5]. В 2017 г., согласно рекомендациям Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца, рефрактерной АГ стали называть клинический вариант наиболее устойчивой к терапии АГ, при которой не достигаются целевые уровни АД при назначении 5 и более АГП разных классов, включая тиазидный диуретик и антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМКР) [6].

Помимо разделения АГ в зависимости от степени повышения АД Т. Dudenbostel и соавт. предложили следующую классификацию АГ [7]:

1. Контролируемая АГ – АГ, при которой для достижения целевых цифр АД требуется менее 3 АГП.
2. Контролируемая резистентная АГ – для достижения целевых цифр АД требуется более 3 АГП, включая диуретик.
3. Неконтролируемая АГ – АГ, при которой не удается достичь целевых цифр АД при применении менее 3 АГП.
4. Резистентная неконтролируемая АГ – недостижение целевых цифр АД при применении 3 и более, но менее 5 АГП, включая диуретик.
5. Рефрактерная АГ – недостижение целевых цифр АД при применении более 5 АГП, включая диуретик и АМКР.

Псевдорезистентность

Согласно результатам многочисленных исследований факторами, ассоциированными с развитием резистентного течения АГ, могут являться: женский пол, пожилой возраст, хронические заболевания почек, высокий уровень САД, чрезмерное употребление соли, сахарный диабет, ожирение, гипертрофия левого желудочка и негроидная раса [8, 9]. Однако, прежде чем установить диагноз истинной резистентной или рефрактерной АГ, необходимо исключить все вторичные причины АГ, а также состояния, приводящие к псевдорезистентности.

Наиболее частой причиной неконтролируемого течения АГ является синдром обструктивного апноэ сна (распространенность в общей популяции больных АГ, по разным данным, составляет 5–15%/среди больных резистентной АГ – более 30%), ренопаренхиматозные заболевания (1,6–8,0/2–10%), стеноз почечных артерий (1,0–8,0/2,5–20%) и первичный альдостеронизм (1,4–10/6–23%). К редким причинам можно отнести заболевания щитовидной железы (1–2/1–3%), синдром Кушинга (0,5/менее 1%), феохромоцитому (0,2–0,5/менее 1%) и коарктацию аорты (менее 1/менее 1%) [10, 11].

Низкая приверженность назначенной терапии, синдром «белого халата», нарушение правил измерения АД, выраженный кальциноз плечевой артерии и неадекватно подобранная антигипертензивная терапия являются наиболее частыми причинами псевдорезистентности [12].

А. De la Sierra и соавт. определили распространенность эффекта «белого халата» среди 8200 пациентов с резистентной АГ. После амбулаторного мониторинга АД только 62,5% пациентов классифицированы как больные с истинно резистентной АГ, остальные 37,5% имели нормальные показатели АД на фоне проводимой терапии [13]. Интересен тот факт, что при дальнейшем наблюдении за паци-

ентами, имеющими гипертонию «белого халата», часть из них приобретают действительно устойчивую резистентную гипертонию, что может потребовать интенсификации лечения [14, 15]. Все это диктует необходимость амбулаторного контроля АД с помощью суточного мониторирования либо самоконтроля АД во избежание ненужного лечения у пациентов с псевдорезистентностью и своевременного назначения терапии больным, которые приобрели истинную резистентную АГ.

Недостаточная интенсивность лечения и применение нерациональных комбинаций АГП – еще одна из наиболее частых причин псевдорезистентности. В исследовании В. Egan и соавт. показано, что среди 147 635 пациентов с неконтролируемой АГ у 30,3% назначалось 3 АГП и более, и только у 15,0% терапия была оптимальной (включая диуретик и 2 АГП и более при использовании 50% и более от максимальных рекомендованных доз) [16].

Комбинированная терапия, включающая длительно действующие блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензипревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики, рекомендуется для большинства пациентов с АГ в качестве начальной. Комбинация препаратов, направленных на несколько механизмов повышения АД, более эффективно снижает АД, чем монотерапия в максимальной дозе [17].

Несомненно, важным условием эффективности лечения является достаточная приверженность проводимой терапии. О. Jung и соавт. оценили соблюдение предписанных схем путем измерения АГП или уровня метаболита препарата в образцах мочи у 76 пациентов с резистентной АГ. Только 36 (47%) из них придерживались всей рекомендованной терапии, тогда как 12 из 40 пациентов не принимали ни одного из назначенных им АГП [18]. Другие исследования, основанные на измерении концентрации препарата в сыворотке или моче, подтвердили низкий уровень приверженности лечению у пациентов с псевдорезистентной АГ [19, 20].

Кроме того, следует учитывать тот факт, что низкая комплаентность к лекарственному лечению, как правило, подразумевает плохую приверженность также немедикаментозным методам коррекции АД, что препятствует оптимальному контролю над заболеванием [21].

Распространенность

Распространенность резистентной гипертонии, по разным данным, варьирует от 10 до 20% [22–26]. В одном из крупнейших перекрестных исследований проанализированы данные более 470 тыс. человек с АГ, из них 12,8% соответствовали критериям резистентной гипертонии. Пациенты с резистентной АГ были старше (69 лет vs 65 лет; $p < 0,001$), чаще страдали ожирением (49% vs 42%; $p < 0,001$) по сравнению с лицами с нерезистентной АГ. Кроме того, пациенты с резистентной АГ чаще имели сопутствующие заболевания, такие как диабет, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания и хроническая болезнь почек – ХБП ($p < 0,001$ для всех) [27].

В исследовании С. Xiangyang и соавт., которое включало около 30 тыс. больных, продемонстрировано, что резистентная АГ встречалась у 9,1% [28].

По разным данным, распространенность рефрактерной АГ очень низка. В исследовании REGARDS [29] она составила 0,5% среди всех больных АГ. При анализе испанского регистра, включающего 70 997 человек, 16,9% пациентов имели резистентную АГ и 1,35% – рефрактерную [30]. Из 41 522 лиц в наблюдении NHANES только 94 человека соответствовали определению рефрактерной гипертонии.

Прогноз

В настоящее время получены интересные сравнительные данные относительно прогноза у больных резистентной и рефрактерной АГ.

Большинство имеющихся исследований показывают, что у пациентов с резистентной АГ, особенно если она не контролируется, имеется худший прогноз по сравнению с общей когортой больных АГ с точки зрения как сердечно-сосудистых событий, так и общей смертности [8, 31–33].

В частности, при анализе исследования REGARDS показано, что частота инсульта, ишемической болезни сердца и смертности от всех причин выше у участников с неконтролируемой резистентной гипертензией по сравнению с пациентами без резистентной гипертензии [34]. Эти данные подтверждаются и рядом других исследований [8, 35].

В когортном исследовании SPCCD среди 36 599 пациентов с АГ и без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе 4317 отнесены к группе резистентных, что соответствовало распространенности в 12%. Пациенты с резистентной АГ по сравнению с пациентами с контролируемой АГ были старше, реже курили, имели более высокие значения САД, более низкую скорость клубочковой фильтрации, у них чаще диагностировали сахарный диабет и фибрилляцию предсердий. В популяции пациентов, исключенных из-за предшествующего сердечно-сосудистого заболевания ($n=16\ 526$), распространенность резистентной АГ составила 19% [36].

Согласно результатам исследования С. Navarro-Soriano и соавт. 17,4% пациентов с резистентной АГ, получавших лечение в начале исследования, после 5 лет наблюдения приобрели рефрактерный характер течения заболевания. Факторами, связанными с этим, стали большее количество лет с момента постановки диагноза резистентной АГ, более высокий уровень исходного гликированного гемоглобина, более высокая средняя 24-часовая частота сердечных сокращений и отказ от проведения СИПАП-терапии при наличии синдрома обструктивного апноэ сна тяжелой степени [37].

Также известно, что пациенты с рефрактерной АГ имеют более высокий риск поражения органов-мишеней, развития сахарного диабета, ишемической болезни сердца, ХБП, наличия перенесенного в анамнезе инсульта по сравнению с пациентами как с контролируемой АГ, так и с резистентной АГ [38].

В 2020 г. опубликованы результаты крупного проспективного исследования, оценивающего риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у больных рефрактерной АГ [39].

В течение 2 лет наблюдались 1576 больных резистентной АГ, которые классифицированы как рефрактерные и нерезфрактерные на основании недостижения целевых значений АД на фоне приема 5 и более препаратов (включая диуретик и АМКР). Рефрактерная АГ выявлена у 135 (8,6%) лиц при амбулаторном измерении АД ($\geq 130/80$ мм рт. ст.) и у 167 (10,6%) – при офисном измерении АД ($\geq 140/90$ мм рт. ст.). Интересно, что, используя критерии диагноза АГ, предложенные Американской коллегией кардиологов и Американской ассоциацией сердца в 2017 г., распространенность рефрактерной АГ увеличена до 10,1% при амбулаторном измерении АД и до 11,5% при офисном.

Пациенты с рефрактерной АГ были моложе, чаще страдали ожирением и ХБП, а также имели более высокую распространенность курения, чем пациенты без рефрактерной АГ.

В среднем пациенты наблюдались 8,9 года, что соответствовало 13 679 человеко-годам наблюдения. После 2-го года наблюдения произошло 338 общих сердечно-сосудистых заболеваний (26,1 на 1 тыс. человеко-лет), из них 288 серьезных сердечно-сосудистых событий (21,8 на 1 тыс. челове-

ко-лет), включая 124 инфаркта миокарда и 96 инсультов; 331 пациент умер (24,2 на 1 тыс. человеко-лет), 196 – от сердечно-сосудистых причин (14,3 на 1 тыс. человеко-лет). Наличие рефрактерной АГ связано со значительно более высоким риском развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых заболеваний, сердечно-сосудистой смертности и возникновения инсульта [39].

Патогенез и медикаментозное лечение

При изучении механизмов развития резистентности замечены ряд особенностей, определяющих ее развитие, а также переход от резистентного течения гипертензии к рефрактерному.

В настоящее время имеются основания полагать, что главным патофизиологическим звеном возникновения резистентной АГ является избыточная задержка жидкости, которая может быть обусловлена чрезмерным употреблением поваренной соли, наличием гиперальдостеронизма, пожилого возраста, ожирения и ХБП [40–42].

Многие исследования демонстрируют, что усиление диуретической терапии приводит к успешному контролю АД у данной категории больных [43–45]. Кроме того, наличие вторичного гиперальдостеронизма, приводящее к объемной перегрузке, требует назначения АМКР [43].

К. Gaddam и соавт. сообщили, что пациенты с резистентной АГ, несмотря на использование тиазидных мочегонных препаратов (гидрохлоротиазид), имеют стойкую задержку жидкости, что можно преодолеть за счет интенсификации диуретической терапии [41, 46].

В крупном исследовании ASCOT, которое включало 1411 человек, соответствующих критериям резистентности, к проводимой терапии присоединялся АМКР в дозе 25 мг/сут, который приводил к дополнительному снижению САД и ДАД на 22 и 10 мм рт. ст. соответственно через 12 мес наблюдения [25].

Исследование PATHWAY-2 показало значительные преимущества использования АМКР в сравнении с другими гипотензивными препаратами у пациентов с резистентной АГ в дополнение к стандартной 3-компонентной терапии с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента или блокатором рецепторов ангиотензина, амлодипином и индапамидом. Это было двойное слепое 4-факторное перекрестное исследование, в котором оценивалось использование АМКР (в дозировке 25 или 50 мг) по сравнению с бисопрололом (5–10 мг), доксазонином (5–10 мг) или плацебо. Среднее снижение САД составило 8,7, 4,48 и 4,03 мм рт. ст. для АМКР бисопролола и доксазона соответственно [47].

Результаты исследования PATHWAY-2 еще раз подтверждают теорию о том, что пациенты с резистентной АГ характеризуются наличием перегрузки объемом, вторичной по отношению к избытку альдостерона, что объясняет преимущество назначения АМКР. Однако, как известно, риск гиперкалиемии на фоне приема АМКР повышается у пациентов с некоторыми сопутствующими заболеваниями, такими как ХБП. Предыдущие исследования АМКР исключали пациентов с умеренной и тяжелой ХБП. Тем не менее недавно опубликованные данные наблюдения AMBER показали, что в этой популяции можно безопасно использовать агенты, связывающие калий, такие как патиомер, чтобы снизить риск гиперкалиемии, что может увеличить применение АМКР у пациентов с резистентной АГ и ХБП [48].

В отличие от резистентной рефрактерная АГ может быть менее зависимой от объемной перегрузки жидкостью. На это указывает и само определение, поскольку пациенты с рефрактерной АГ выявляются только после неэффективного интенсивного лечения диуретиками, включая комбина-

цию хлорталидона и АМКР. Косвенные признаки состояния объема предполагают аналогичную или даже пониженную задержку жидкости у пациентов с рефрактерной АГ [49, 50].

В исследовании Т. Dudenbostel и соавт. при сходных показателях активности ренина плазмы, уровня натрийуретических пептидов и 24-часовой экскреции альдостерона с мочой у больных резистентной и рефрактерной АГ уровень потребляемого хлорида натрия (определялся как 24-часовая экскреция натрия с мочой) был значительно меньше в группе пациентов с рефрактерной АГ. Содержание жидкости в грудной клетке по данным трансторакального импеданса также снижено у пациентов с рефрактерной АГ. Эти данные подтверждают, что основные причины резистентного течения АГ в меньшей степени играют роль в развитии рефрактерной АГ [49].

Косвенным признаком повышенного объема внутрисосудистой жидкости может являться отсутствие выраженного увеличения полостей сердца при наличии значимой гипертрофии всех стенок левого желудочка. Так, в исследовании А. Velasco и соавт. продемонстрирован подобный тип делирования миокарда у больных рефрактерной АГ [50].

В нескольких работах показателями избыточной симпатической активности у пациентов с рефрактерной АГ являлись повышенный уровень частоты сердечных сокращений в покое, 24-часовой экскреции норметанефринов, сниженная вариабельность сердечного ритма и большая жесткость сосудов, определяемая скоростью пульсовой волны, по сравнению с пациентами с резистентной АГ [49, 50].

По всей видимости, повышенная симпатическая активность является основополагающим механизмом формирования рефрактерного течения АГ, а чрезмерная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и наличие гиперальдостеронизма с меньшей вероятностью играют роль в формировании рефрактерности, поэтому назначение АМКР не является эффективной стратегией у данной группы больных, что подтверждается рядом исследований [5].

Для контроля АД у этой категории больных может потребоваться применение эффективных симпатолитических стратегий либо с помощью фармакологических средств [51], либо с помощью подходов на основе различных устройств [52], в отличие от продолжающейся интенсификации терапии диуретиками и АМКР.

С 2010 г. стали появляться публикации об эффективности комбинированного препарата сакубитрил/валсартан, относящегося к классу блокаторов ангиотензиновых рецепторов и ингибиторов неприлизина, в лечении больных АГ [53, 54].

Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование PARAMETER показало, что сакубитрил/валсартан превосходит олмесартан в снижении АД у 454 пациентов [55]. Метаанализ 11 рандомизированных контролируемых исследований с участием 6028 лиц показал, что сакубитрил/валсартан более эффективен, чем блокаторы рецепторов ангиотензина, для лечения пациентов с АГ [56]. Полученные результаты диктуют необходимость дальнейшего изучения данного препарата, в том числе его использования в лечении резистентной и рефрактерной АГ.

Немедикаментозные методы лечения

Не следует забывать, что важнейшей мерой преодоления рефрактерного течения АГ является модификация факторов риска. Несмотря на небольшое количество исследований, посвященных контролю АД у пациентов с резистентной и рефрактерной АГ с помощью снижения массы тела, соблюдения диеты и увеличения физической активности, имеющаяся литература выглядит многообещающей. Как

известно, АГ тесно связана с избыточной массой тела, а ее снижение сопровождается снижением АД [57]. Schiavon и соавт. обследовали 100 пациентов с индексом массы тела от 30,0 до 39,9 кг/м², которым проводилась операция желудка по Ру в сочетании с медикаментозной терапией или только медикаментозная терапия в течение 12 мес. Распространенность резистентной АГ между группами на исходном уровне была сопоставимой (10 и 16% соответственно). В группе, получавшей только медикаментозную терапию, не увидели снижения распространенности АГ, однако все участники, перенесшие бариатрическую операцию, больше не относились к категории резистентных.

В нескольких исследованиях изучалось влияние аэробных тренировок на АД у пациентов с резистентной АГ. F. Dimeo и соавт. представили результаты, когда ходьба по беговой дорожке приводила к снижению офисных САД и ДАД на 6,6 и 2,7 мм рт. ст., а суточное амбулаторное АД снизилось на 5,4 и 2,8 мм рт. ст. соответственно [58]. Одно из самых успешных исследований по снижению АД у больных резистентной АГ представили G. Guimaraes и соавт. Авторы предполагают, что в дополнение к снижению активности симпатической нервной системы и усилению регуляции вагусной активности упражнения в бассейне с подогревом могут еще больше способствовать расширению сосудов, снижению ренина, ангиотензина II, альдостерона и приводить к увеличению высвобождения оксида азота и натрийуретического пептида [59].

При сравнении влияния различных методов тренировок на АД обнаружено, что все виды упражнений (аэробные, с отягощением и изометрические тренировки) значительно снижают САД [60].

Избыточное потребление соли с пищей способствует развитию резистентной гипертонии как за счет прямого повышения АД, так и за счет ослабления эффекта большинства классов гипотензивных средств [61, 62]. Хотя не проведено специальных исследований, но, принимая во внимание патогенетические механизмы, снижение потребления соли рекомендовано всем больным АГ, в том числе с неконтролируемым течением.

Лечение АГ при помощи различных устройств не рекомендуется для рутинного использования во всем мире, в том числе и на территории РФ, однако результаты полученных исследований говорят о необходимости дальнейшего изучения интервенционных методов лечения рефрактерной АГ [63].

Единственным зарегистрированным на территории РФ интервенционным методом лечения АГ является радиочастотная денервация почечных артерий, подавляющая активность симпатической нервной системы посредством разрушения нервных сплетений в адвентиции почечных артерий.

Метаанализ основных опубликованных к настоящему времени плацебо-контролируемых исследований по денервации почечных артерий доказал превосходство денервации над плацебо в снижении офисного АД и суточного амбулаторного АД [64].

В РФ на базе ИКК им. А.Л. Мясникова денервация почечных артерий проводится с ноября 2011 г. по настоящее время [65–67].

Продолжается изучение таких методов, как стимуляция барорецепторов каротидного синуса, абляция каротидного тельца, формирование артериовенозной фистулы [68–70]. Возможно, их дальнейшее усовершенствование и более широкое внедрение в клиническую практику внесут значимый вклад в преодоление рефрактерности у больных с гиперактивацией симпатической нервной системы; данный вопрос требует дальнейшего наблюдения и оценки полученных результатов.

Заключение

Распространенность АГ в последние годы неуклонно растет. Наиболее тяжело поддающимися контролю являются резистентная и рефрактерная АГ, патогенез которых до конца не изучен. Результаты, говорящие о распространенности ассоциированных клинических состояний среди больных рефрактерной АГ, полученные в проведенных исследованиях, разнятся, что говорит об актуальности данной тематики и необходимости дальнейшего анализа.

Проблема поиска эффективной терапии остается до настоящего времени актуальной как у больных вторичной АГ,

так и у больных с рефрактерным течением эссенциальной гипертензии. Требуется дальнейшее изучение патогенеза, более тщательная и детальная верификация вторичных форм АГ, а также поиск эффективных медикаментозных и немедикаментозных стратегий для успешного преодоления рефрактерности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Stanaway JD, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1923–94.
- World Health Organization. A global brief on Hypertension. WHO/DCO/WHO/2013.2.
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии 2019; 16 (1): 6–31 [Chazova IE, Zernakova YuV. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019; 16 (1): 6–31 (in Russian)]. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
- Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013; 6: 25–34 [Scientific Organizing Committee of the ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Preventive Medicine*. 2013; 6: 25–34 (in Russian)].
- Aelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14: 7–12.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71: e13–e115.
- Dudenbostel T, Siddiqui M, Oparil S, David A, Calhoun A Novel Phenotype of Antihypertensive Treatment Failure. *Hypertension* 2016; 67: 1085–92. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06587
- Muntner P, Davis BR, Cushman WC, et al. Treatment-resistant hypertension and the incidence of cardiovascular disease and end-stage renal disease: results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension* 2014; 64: 1012–21. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03850
- Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, et al. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension* 2000; 36 (4): 594–9. DOI: 10.1161/01.hyp.36.4.594
- Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli Franz H. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J* 2014; 35: Issue 19; p. 1245–54. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs534
- Anderson GH Jr, Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens* 1994; 12: 609–15.
- Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment. *Circulation* 2008; 117: e510–e526
- De la Sierra A, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011; 57: 898.
- Muxfeldt ES, Fiszman R, de Souza F, et al. Appropriate time interval to repeat ambulatory blood pressure monitoring in patients with white-coat resistant hypertension. *Hypertension* 2012; 59: 384–9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.185405
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
- Egan BM, Zhao Y, Li J, et al. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. *Hypertension* 2013; 62: 691–7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01448
- Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290–300.
- Jung O, Gechter JL, Wunder C, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens* 2013; 31: 766–74. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32835e2286
- Brinker S, Pandey A, Ayers C, et al. Therapeutic drug monitoring facilitates blood pressure control in resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 834–5. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.067
- Ceral J, Habrdova V, Vorisek V, et al. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hypertens Res* 2011; 34 (1): 87–90. DOI: 10.1038/hr.2010.183
- Horvathova H, Kimlikova K, Balazovjeh I, Kyselovic I. Compliance and the therapeutic effect in patients with arterial hypertension. *Bratisl Lek Listy* 2003; 104 (4–5): 149–54. PMID: 14604255
- Fuchs FD, Massiere D, Tonelli de Oliveira FC. Prevalence of truly resistant hypertension prospectively evaluated in a clinical setting. *Circulation* 2009; 120: S1163.
- Otero FR, Grigorian LS, Lado ML, et al. Association between refractory hypertension and cardiometabolic risk. The HYPERFRE study. *Nefrologia* 2008; 28 (4): 425–32.
- Egan BM, Zhao Y, Li J, et al. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. *Hypertension* 2013; 62: 691–7.
- Gupta AK, Nasothimiou EG, Chang CL, et al. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. *J Hypertens* 2011; 29: 2004–13. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834a8a42
- Jamerson K, Bakris GL, Dahlöf B, et al. Exceptional early blood pressure control rates: the ACCOMPLISH trial. *Blood Press* 2007; 16: 80–6. DOI: 10.1080/08037050701395571
- Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, et al. Characteristics of resistant hypertension in a large, ethnically diverse hypertension population of an integrated health system. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 1099–107. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.06.017
- Xiangyang C, Jennifer CS, Brixner D, Kahler KH. Results of a retrospective, observational pilot study using electronic medical records to assess the prevalence and characteristics of patients with resistant hypertension in an ambulatory care setting. *Clin Ther* 2009; 31 (5): 1116–23.
- Calhoun DA, Booth JN, Oparil S, et al. Lackland, George Howard, Monika M. Safford and Paul Muntner. Refractory Hypertension: Determination of Prevalence, Risk Factors, and Comorbidities in a Large, Population-Based Cohort. *Hypertension* 2014; 63: 451–8; originally published online Dec 9, 2013. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02026
- Armario P, Calhoun DA, Oliveras A, et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Refractory Hypertension. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e007365. DOI: 10.1161/JAHA.117.007365
- Irvin MR, Booth JN, Shimbo D, et al. Apparent treatment-resistant hypertension and risk for stroke, coronary heart disease, and all-cause mortality. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8: 405–13. DOI: 10.1016/j.jash.2014.03.003
- Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al; REACH Registry Investigators. Resistant hypertension: a frequent and ominous finding among hypertensive patients with atherothrombosis. *Eur Heart J* 2013; 34: 1204–14. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs368
- Smith SM, Gong Y, Handberg E, et al. Predictors and outcomes of resistant hypertension among patients with coronary artery disease and hypertension. *J Hypertens* 2014; 32: 635–43. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000051
- Howard VJ, Cushman M, Pulley L, et al. The reasons for geographic and racial differences in stroke study: objectives and design. *Neuroepidemiology* 2005; 25: 135–43. DOI: 10.1159/000086678
- Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. *Hypertens Int* 2015; 88: 622–32.
- Holmqvist L, Boström K, Kahan T, et al. Cardiovascular outcome in treatment-resistant hypertension: results from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database (SPCCD). *J Hypertens* 2018; 36: 402–9.
- Navarro-Soriano C, Martínez-García M-A, Torres G, et al. Factors associated with the changes from a resistant to a refractory phenotype in hypertensive patients: a Pragmatic Longitudinal Study. *Japan Soc Hypertens* 2019. DOI: 10.1038/s41440-019-0285-8
- Calhoun DA, Booth JN, Oparil S, et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension* 2014; 63: 451–8.
- Cardoso CRL, Salles GF. Refractory Hypertension and Risks of Adverse Cardiovascular Events and Mortality in Patients With Resistant Hypertension: A Prospective Cohort Study. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e017634. DOI: 10.1161/JAHA.120.017634
- Weinberger MH. Salt Sensitivity of Blood Pressure in Humans. *Hypertension* 1996; 27 (3): 481–90. DOI: 10.1161/01.HYP.27.3.481
- Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Intern Med* 2008; 168 (11): 1159–64. DOI: 10.1007/archinte.168.11.1159
- Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, et al. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002; 40 (6): 892–6.
- Khosla N, Chua DY, Elliott WJ, Bakris GL. Are chlorthalidone and hydrochlorothiazide equivalent blood-pressure-lowering medications? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005; 7: 354–6.
- Ouzan J, Pérault C, Lincoff AM, et al. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15 (4 Pt 1): 333–9.
- Vlase HL, Panagopoulos G, Michelis MF. Effectiveness of furosemide in uncontrolled hypertension in the elderly: role of renin profiling. *Am J Hypertens* 2003; 16: 187–93.
- Gaddam K, Corros C, Pimenta E, et al. Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism: a prospective clinical study. *Hypertension* 2010; 55: 1137–42. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141531
- Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; 386 (10008): 2059–68.
- Agarwal R, Rossignol P, Romero A, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32135-X
- Dudenbostel T, Aelajado MC, Pisoni R, et al. Refractory hypertension: evidence of heightened sympathetic activity as a cause of antihypertensive treatment failure. *Hypertension* 2015; 66: 126–33. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05449
- Velasco A, Siddiqui M, Kreps E, et al. Refractory Hypertension Is not Attributable to Intravascular Fluid Retention as Determined by Intracardiac Volumes. *Hypertension* 2018; 72 (2): 343–9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10965
- Siddiqui M, Bhatt J, Judd EK, Suzanne Oparil, et al. Reserpine Substantially Lowers Blood Pressure in Patients with Refractory Hypertension: a Proof-of-Concept Study. *Am J Hypertens* 2020; 33. Issue 8; p. 741–7.
- Агаева Р.А., Данилов Н.М., Сагайдак О.В., Чазова И.Е. Место интервенционных методов в алгоритме лечения рефрактерной артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2018; 15 (1): 21–2 [Агаева Р.А., Данилов Н.М., Сагайдак О.В., Чазова И.Е. The place of intervention methods of treatment of patients with resistant hypertension in clinical practice. *Systemic Hypertension*. 2018; 15 (1): 21–2 (in Russian)]. DOI: 10.26442/2075082X_15.1.21-22

53. Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet* 2010; 375 (9722): 1255–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61966-8
54. Kario K, Sun N, Chiang FT, et al. Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Asian patients with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hypertension* 2014; 63 (4): 698–705. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02002
55. Williams B, Cockcroft JR, Kario K, et al. Effects of sacubitril/valsartan versus olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic hypertension: the PARAMETER study. *Hypertens* 2017; 69: 411–20. DOI: 10.1097/HJT.0000000000000925
56. Malik AH, Aronow WS. Efficacy of sacubitril/valsartan in hypertension. *Am J Ther* 2019. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000925
57. Aucott L, Poobalan A, Smith WC, et al. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcomes: a systematic review. *Hypertension* 2005; 45: 1035–41.
58. Dimeo F, Pagonas N, Seibert F, et al. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension* 2012; 60: 653–8.
59. Guimaraes GV, de Barros Cruz LG, Fernandes-Silva MM, et al. Heated water-based exercise training reduces 24-hour ambulatory blood pressure levels in resistant hypertensive patients: a randomized controlled trial (Hex trial). *Int J Cardiol* 2014; 172: 434–41.
60. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e004473.
61. Weinberger MH, Cohen SJ, Miller JZ, et al. Dietary sodium restriction as adjunctive treatment of hypertension. *JAMA* 1988; 259: 2561–5.
62. Luft FC, Weinberger MH. Review of salt restriction and the response to antihypertensive drugs: satellite symposium on calcium antagonists. *Hypertension* 1988; 11 (Suppl. I): I-229–I-232.
63. Lauder L, Azizi M, Kirtane AJ et al. Device-based therapies for arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17 (10): 614–28. DOI: 10.1038/s41569-020-0364-1
64. Sardar P, Bhatt DL, Kirtane AJ, et al. Sham-Controlled Randomized Trials of Catheter-Based Renal Denervation in Patients With Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73 (13): 1633–42. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.082
65. Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Эндovasкулярная радиочастотная денервация почечных артерий – инновационный метод лечения рефрактерной артериальной гипертензии. Первый опыт в России. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012; 18 (1): 51–4 [Danilov NM, Matchin YuG, Chazova IE. Endovaskularnaia radiochastotnaia denervatsiia pochechnykh arterii – innovatsionnyi metod lecheniia refrakternoi arterial'noi gipertonii. Pervyi opyt v Rossii. *Angiologiya i sosudistaia khirurgiya*. 2012; 18 (1): 51–4 (in Russian)].
66. Агаева Р.А., Данилов Н.М., Щелкова Г.В., и др. Клинический случай. Применение метода радиочастотной денервации почечных артерий мультielektrодным биполярным устройством при рефрактерной артериальной гипертензии. *Кардиологический вестн*. 2017; 13 (2): 76–9 [Agaeva RA, Danilov NM, Shchelkova GV, et al. Klinicheskii sluchai. Primenenie metoda radiochastotnoi dener vatsii pochechnykh arterii mul'tielektrodnym bipoliarnym ustroystvom pri refrakternoi arterial'noi gipertonii. *Kardiologich. vestn*. 2017; 13 (2): 76–9 (in Russian).]
67. Агаева Р.А., Данилов Н.М., Щелкова Г.В., и др. Радиочастотная денервация почечных артерий с применением различных устройств у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2018; 15 (4): 34–8 [Agaeva RA, Danilov NM, Shelkova GV, et al. Radiofrequency renal denervation with different device for treatment in patient with uncontrolled hypertension. *Systemic Hypertension*. 2018; 15 (4): 34–8 (in Russian)]. DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.000043
68. Van Kleef MEAM, Bates MC, Spiering W. Endovascular Baroreflex Amplification for Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2018; 20 (5). DOI: 10.1007/s11906-018-0840-8
69. Schlaich M, Schultz C, Shetty S, et al. Transvenous carotid body ablation for resistant hypertension: main results of a multicentre safety and proof-of-principle cohort study [abstract 1416]. *Eur Heart J* 2018; 39: 267.
70. MacRae JM, Pandeya S, Humen DP, et al. Arteriovenous fistula-associated high-output cardiac failure: a review of mechanisms. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: e17–e22.

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Влияние β -адреноблокаторов на функциональное состояние пациентов с желудочковыми аритмиями

И.З. Шубитидзе^{✉1}, В.Г. Трегубов^{1,2}

¹ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия;

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

Аннотация

Актуальность. С желудочковыми аритмиями (ЖА) ассоциированы и внезапная сердечная смерть, и ряд тяжелых аритмических событий. Остается актуальным вопрос оптимизации лекарственной терапии ЖА. Не исключая разнонаправленность действия противоаритмических лекарственных средств на функциональное состояние организма, для определения эффективности лечения пациентов с ЖА необходим ступенчатый комплексный подход.

Цель. Сравнить влияние бисопролола, небиволола и соталолола на функциональное состояние пациентов с ЖА.

Материалы и методы. В исследование включены 120 пациентов с ЖА и гипертонической болезнью или ее сочетанием с ишемической болезнью сердца, рандомизированные в три группы для лечения бисопрололом, небивололом или соталололом. В составе комбинированной терапии назначались лизиноприл, а при наличии показаний – ацетилсалициловая кислота, atorvastatin. Исходно и через 24 нед терапии проводились: количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса, тредмил-тест, тест с 6-минутной ходьбой, субъективная оценка качества жизни, 24-часовое мониторирование артериального давления и электрокардиограммы.

Результаты. При равнозначных гипотензивных и антиаритмических действиях лечение с применением небиволола отличалось положительным влиянием на регуляторно-адаптивный статус, лучше влияло на толерантность к физической нагрузке при сравнении с бисопрололом и соталололом, на качество жизни при сравнении с бисопрололом.

Заключение. У пациентов с ЖА и гипертонической болезнью или ее сочетанием с ишемической болезнью сердца комбинированная схема с назначением небиволола, в сравнении с бисопрололом или соталололом, может являться оптимальной ввиду более выраженного положительного влияния на функциональное состояние.

Ключевые слова: функциональное состояние, желудочковые аритмии, бисопролол, небиволол, соталол

Для цитирования: Шубитидзе И.З., Трегубов В.Г. Влияние β -адреноблокаторов на функциональное состояние пациентов с желудочковыми аритмиями. Системные гипертензии. 2021; 18 (1): 19–24. DOI: 10.26442/2075082X.2021.1.200246

ORIGINAL ARTICLE

Effects of the β -blockers on the functional state of patients with ventricular arrhythmias

Iosif Z. Shubitidze^{✉1}, Vitalii G. Tregubov^{1,2}

¹Regional Clinical Hospital №2, Krasnodar, Russia;

²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

For citation: Shubitidze I.Z., Tregubov V.G. Effects of the β -blockers on the functional state of patients with ventricular arrhythmias. Systemic Hypertension. 2021; 18 (1): 19–24.

DOI: 10.26442/2075082X.2021.1.200246

Abstract

Sudden cardiac death and the heaviest arrhythmic events are connected to ventricular arrhythmias (VA). The issue of optimization of drug therapy for VA remains relevant. Given the possible multidirectional effects of antiarrhythmic drugs on the functional state, in order to determine the effectiveness of pharmacotherapy in patients with VA it is advisable to use a stepwise integrated approach.

Aim. Compare the effects of bisoprolol, nebivolol and sotalol on the functional state of patients with VA.

Materials and methods. 120 patients with VA of grade I–IV based on the B. Lown grading system, I–II groups based on J. Bigger grading system against the background of essential hypertension or its combination with coronary heart disease took part in the research, they were randomized into three groups for treatment with bisoprolol, nebivolol and sotalol. As part of combination therapy, patients were administered lisinopril, and if indicated, acetylsalicylic acid, atorvastatin. Initially and after 24 weeks of therapy the following was done: quantitative assessment of regulatory-adaptive status by cardio-respiratory synchronism test, treadmill test, six-minute walk test, subjective assessment of quality of life, all-day monitoring of blood pressure and electrocardiogram.

Results. With comparable hypotensive and antiarrhythmic effects, therapy with nebivolol had a positive effect on the regulatory-adaptive status, had a better effect on exercise tolerance in comparison with bisoprolol and sotalol, more improved the quality of life, in comparison with bisoprolol and sotalol.

Conclusion. In patients with VA against the background of essential hypertension or its combination with coronary heart disease as part of combination therapy the use of nebivolol may be preferable to bisoprolol or sotalol due to a more pronounced positive effect on the functional state.

Keywords: functional state, ventricular arrhythmias, bisoprolol, nebivolol, sotalol

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Шубитидзе Иосиф Зурабович – врач-кардиолог кардиологического отделения стационара ГБУЗ ККБ №2. E-mail: iosif.shubitidze@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4588-9515

Трегубов Виталий Германович – д-р мед. наук, доц. каф. терапии №2 фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ, ГБУЗ ККБ №2. ORCID: 0000-0003-0635-3598

[✉]Iosif Z. Shubitidze – cardiologist, Regional Clinical Hospital №2. E-mail: iosif.shubitidze@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4588-9515

Vitalii G. Tregubov – D. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Regional Clinical Hospital №2. ORCID: 0000-0003-0635-3598

Введение

В течение нескольких десятилетий сохраняется интерес к оптимизации медикаментозного лечения желудочковых аритмий (ЖА). Это обусловлено их большой распространенностью, широким выбором антиаритмических средств, значительным влиянием на прогноз. Частые причины ЖА – гипертоническая болезнь (ГБ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1]. Интенсивное развитие интервенционной аритмологии определяет новый подход к лечению желудочковых нарушений ритма сердца (ЖНРС). Вместе с тем остается важным выбор фармакопрепаратов, позитивно влияющих и на функциональное состояние организма, и на органы-мишени [2].

Известно, что большой доказательной базой в медикаментозном лечении ЖА обладают β -адреноблокаторы (β -АБ). Определенно, они чаще других применяются у пациентов с желудочковой экстрасистолией (ЖЭ) и пароксизмальной желудочковой тахикардией. Оправданное обоснование их назначения – это эффекты регресса гиперстимуляции симпатoadреналовой системы. β -АБ убедительно продемонстрировали высокую результативность в профилактике и лечении ЖНРС, в том числе и жизнеопасных [3].

Нежелательные лекарственные реакции, характерные для β -АБ (тошнота, бронхоспазм, синдром Рейно, алоpecia, нарушение сна, снижение либидо, физической и умственной работоспособности), ограничивают перспективы их применения. При артериальной гипотензии, дисфункции синусового узла, нарушениях атриовентрикулярного проведения, значительном снижении систолической функции левого желудочка назначение β -АБ сопряжено с высоким риском осложнений. Различные химическая структура, тропность к адренорецепторам и дополнительные свойства могут обусловить разнонаправленное влияние β -АБ на функциональное состояние организма [4].

Непрерывное расширение диагностических и лечебных потенциалов закономерно способствует более детальному изучению различных схем фармакотерапии не только в рамках таргетного органного влияния, но и глобального действия на организм на уровне. Узкая нацеленность терапии на орган или функцию-мишень в настоящее время не может считаться достаточно эффективной, и при выборе медикаментозного лечения следует учитывать особенности его влияния на пациента с учетом его функционального состояния, степени выраженности заболевания, сопутствующей патологии, возраста и т.д.

В современных условиях адекватный контроль результативности медикаментозного лечения возможен с использованием лишь чувствительных диагностических методик, из-

учающих не только целевые антиаритмические и антиремоделлирующие эффекты, но и функциональный резерв целостного организма – толерантность к физической нагрузке, качество жизни, возможность регуляции и адаптации.

Традиционные методы оценки функционального состояния (кожно-гальванические пробы, эргоспирометрия, оценка вариабельности сердечного ритма, терморегуляции и др.) не лишены недостатков. Стандартизация исследований часто затруднительна в связи с широким диапазоном полученных результатов. Нагрузочные пробы подразумевают достижение максимального либо субмаксимального уровней нагрузки, что не всегда целесообразно. В ряде случаев требуются применение дорогостоящей аппаратуры и высокая квалификация исследователя. Следовательно, внедрение указанных методик в рутинную практику часто бывает затруднительным [5].

Одним из методов оценки регуляторно-адаптивного статуса (РАС) является проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС) [6]. Аппаратное обеспечение для выполнения исследования относительно недорогое. Проба проста в освоении и не требует длительного обучения специалиста. В последние годы опубликованы результаты достаточного количества клинических испытаний у здоровых лиц и пациентов с различной патологией, где оценка РАС оказалась универсальным и объективным количественным тестом. Определены различия РАС человека по возрастным и гендерным признакам, личностным особенностям и характеристикам темперамента. Изменение параметров РАС изучено у людей в акушерско-гинекологической клинике, клиниках хирургического и терапевтического профиля, неврологии и психиатрии, спортивной и военной медицине [7].

В современной литературе мы не нашли данных о применении метода количественной оценки РАС в комплексном определении влияния применения β -АБ на функциональное состояние пациентов с ЖА.

Цель исследования – сопоставить клинические эффекты бисопролола, небиволола и соталола на функциональное состояние пациентов с ЖА.

Материалы и методы

Методом случайной выборки рандомизированы 120 человек с ЖА на фоне ГБ III стадии или ее сочетания с ИБС в три группы по 40 пациентов для назначения бисопролола (Конкор, Норвегия, Nусomed), небиволола (Небилет, Германия, Berlin-Chemie) и соталола (Сотагексал, Германия, Salutas Pharma). Стартовая суточная доза бисопролола и небиволола – 2,5 мг (в 1 прием), соталола – 80 мг (в 2 приема). Суточные дозы изменялись с промежутком в 14–28 дней:

Таблица 1. Исходные данные включенных в исследование пациентов с ЖА и дозы основных применяемых фармакопрепаратов (M \pm SD)
Table 1. Baseline data of patients with ventricular arrhythmias (VA) who were included in the study and doses of the main pharmacological agents used (M \pm SD)

Показатель	Бисопролол (n=40)	Небиволол (n=40)	Соталол (n=40)
Возраст, лет	53,2 \pm 10,8	52,1 \pm 12,7	49,8 \pm 11,2
Пол, муж/жен	19/21	20/20	21/19
Индекс массы тела, кг/м ²	28,2 \pm 8,8	26,1 \pm 9,2	30,9 \pm 7,9
Длительность ГБ, годы	7,1 \pm 2,3	6,8 \pm 2,0	6,7 \pm 2,1
Длительность ИБС, годы	4,8 \pm 1,2	4,1 \pm 1,3	4,5 \pm 1,4
ЧСС, уд/мин	78,7 \pm 9,8	80,2 \pm 10,4	81,2 \pm 12,3
АД, мм рт. ст. САД ДАД	152,1 \pm 10,1 98,3 \pm 4,1	158,9 \pm 12,2 97,0 \pm 4,8	156,0 \pm 10,8 98,6 \pm 5,4
Диастолическая ХСН, I/II ФК	26/14	24/16	25/15
β -АБ, мг/сут	6,7 \pm 1,4	6,4 \pm 2,8	166,5 \pm 49,1
Лизиноприл, мг/сут	12,0 \pm 4,6	13,5 \pm 4,1	14,7 \pm 4,5

Таблица 2. Методы исследования**Table 2. Examination methods**

Метод	Аппарат	Цель исследования
Проба СДС [8]	ВНС МИКРО (Россия)	Количественная оценка РАС
Тредмил-тест	SHILLER CARDIOVIT CS 200 (Швейцария)	Выявление хронической коронарной патологии, определение толерантности к физической нагрузке
Тест ШМХ		Определение ФК ХСН
Анкетирование	Опросник «Качество жизни больного с аритмией» [9]	Оценка субъективного восприятия качества жизни
СМАД	ВPLab (Россия)	Определение суточного профиля АД
СМ ЭКГ	МИОКАРД ХОЛТЕР (Россия)	Выявление аритмии, контроль результативности лечения

Таблица 3. Терапия с применением бисопролола (проба СДС, тредмил-тест, тест с ШМХ, опросник качества жизни, СМАД, СМ ЭКГ) у пациентов (n=40) с ЖА (M±SD)**Table 3. Therapy with bisoprolol (cardiorespiratory synchronization (CRS) test, treadmill test, 6-minute walk test (6MWT), quality of life questionnaire, ambulatory (24 hours) blood pressure monitoring (ABPM), ambulatory (24 hours) electrocardiography monitoring (AECG) in patients (n=40) with VA (M±SD)**

Показатель	Исходно	Через 24 нед	p
Индекс РАС	56,5±14,1	34,7±8,4	<0,01
Максимальная нагрузка, METs	8,1±1,7	9,3±1,8	<0,05
Двойное произведение	288,3±26,3	237,6±24,5	<0,01
Дистанция теста с ШМХ, м	443,3±47,2	498,0±49,5	<0,05
Качество жизни, негативные баллы	35,9±10,7	27,1±6,8	<0,05
Среднее САДд, мм рт. ст.	160,7±9,1	126,9±5,6	<0,05
ИВ САДд, %	160,7±9,1	126,9±5,6	<0,05
Среднее ДАДд, мм рт. ст.	100,1±7,1	82,2±6,3	<0,05
ИВ ДАДд, %	54,3±6,3	24,4±3,2	<0,05
Среднее САДн, мм рт. ст.	136,4±6,9	118,9±5,2	<0,05
ИВ САДн, %	56,2±8,1	21,4±5,3	<0,01
Среднее ДАДн, мм рт. ст.	92,3±6,7	79,4±5,1	<0,05
ИВ ДАДн, %	47,9±6,6	24,7±3,6	<0,05
Средняя ЧСС, уд/мин	82,4±9,5	65,0±6,7	<0,01
ЖЭ, в сутки	2678,4±698,5	606,8±121,9	<0,05
Эпизоды ЖАР, в сутки	50,8±16,5	9,9±2,2	<0,05

Примечание. САДд – САД в дневное время, ДАДд – ДАД в дневное время, САДн – САД в ночное время, ДАДн – ДАД в ночное время.

бисопролол и небиволол – до 10 мг, соталол – до 320 мг (учитывались параметры гемодинамики и субъективной переносимости). Всем участвующим в исследовании назначались лизиноприл (Диротон, Венгрия, Gedeon Richter), а при необходимости – аторвастатин (Липримар, США, Pfizer) в суточной дозе 16,1±4,9 мг (n=17), 15,4±4,8 мг (n=15), 15,7±5,1 мг (n=19) и ацетилсалициловая кислота (Тромбо АСС, Австрия, Lannacher) в суточной дозе 94,2±17,7 мг (n=20), 92,8±17,1 мг (n=22), 93,2±15,6 мг (n=12) в группах соответственно (табл. 1).

Критериями включения являлись: возраст 30–70 лет, ЖНРС I–IV градаций по классификации В. Lowin, I–II групп по классификации J. Bigger, симптомные гемодинамически незначимые на фоне ГБ III стадии или ее сочетания с ИБС, с сохранной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса ≥50%), без предшествовавшего в течение 2 нед лечения применяемыми препаратами.

Критерии исключения: перенесенные острые церебральные и кардиальные сосудистые катастрофы, стенокардия напряжения высоких градаций (III–IV функциональных классов – ФК), тяжелая артериальная гипертензия (3-й степени), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) высоких градаций (III–IV ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца и систолическая дисфункция левого желудочка, наличие противопоказаний к применению тестируемых препаратов, перенесенные кардиохирургические и нейрохирургические вмешательства, наркомания и алкоголизм, декомпенсированные дыхательная, почечная и печеночная недоста-

точность, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания в фазе обострения, декомпенсированные эндокринные расстройства, беременность и лактация.

Работа одобрена независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ (протокол № 65 от 21.09.2018).

Исходно и через 24 нед терапии выполняли комплексное обследование (табл. 2).

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica (версия 6.0) и включала в себя методы вариационной статистики с расчетом средней арифметической (M), стандартного отклонения средней арифметической (SD), t-критерия Стьюдента после оценки выборки по критерию Колмогорова–Смирнова. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На фоне терапии с применением бисопролола (табл. 3) снижался РАС – по данным пробы СДС индекс РАС уменьшался (на 38,6%); повышалась толерантность к физической нагрузке – по данным тредмил-теста максимальная нагрузка увеличивалась (на 14,8%), двойное произведение уменьшалось (на 17,6%), по данным теста с 6-минутной ходьбой (ШМХ) пройденная дистанция увеличивалась (на 12,3%); улучшалось качество жизни – по данным опросника качества жизни сумма негативных баллов уменьшалась (на 24,5%); достигались целевые гипотензивные и антиаритмические эффекты – по результатам суточного мониторинга артериального давления (СМАД) снижались систолическое АД – САД

Таблица 4. Терапия с применением небиволола (проба СДС, тредмил-тест, тест с ШМХ, опросник качества жизни, СМАД, СМ ЭКГ) у пациентов (n=40) с ЖА (M±SD)**Table 4. Therapy with nebivolol (CRS test, treadmill test, 6MWT, quality of life questionnaire, ABPM, AECG) in patients (n=40) with VA (M±SD)**

Показатель	Исходно	Через 24 нед	p
Индекс PAC	60,5±11,8	77,4±13,6	<0,05
Максимальная нагрузка, METs	9,0±2,1	11,8±3,0	<0,01
Двойное произведение	284,7±53,4	208,3±31,0	<0,01
Дистанция теста с ШМХ, м	426,9±47,4	530,5±55,0	<0,05
Качество жизни, негативные баллы	36,8±9,7	19,4±5,3	<0,05
Среднее САДд, мм рт. ст.	166,4±8,1	124,7±6,8	<0,05
ИВ САДд, %	63,0±6,8	27,4±2,7	<0,05
Среднее ДАДд, мм рт. ст.	103,5±6,1	84,3±5,0	<0,01
ИВ ДАДд, %	58,4±3,7	27,1±3,7	<0,01
Среднее САДн, мм рт. ст.	147,4±7,6	120,5±4,7	<0,05
ИВ САДн, %	59,4±6,1	28,2±2,9	<0,05
Среднее ДАДн, мм рт. ст.	93,6±5,8	77,6±4,7	<0,05
ИВ ДАДн, %	50,8±7,4	27,6±4,2	<0,05
Средняя ЧСС, уд/мин	79,4±10,7	66,7±8,6	<0,01
ЖЭ, в сутки	2511,2±716,4	684,1±92,7	<0,05
Эпизоды ЖАР, в сутки	51,6±12,6	10,4±2,7	<0,05

Таблица 5. Терапия с применением соталола (проба СДС, тредмил-тест, тест с ШМХ, опросник качества жизни, СМАД, СМ ЭКГ) у пациентов (n=40) с ЖА (M±SD)**Table 5. Therapy with sotalol (CRS test, treadmill test, 6MWT, quality of life questionnaire, ABPM, AECG) in patients (n=40) with VA (M±SD)**

Показатель	Исходно	Через 24 нед	p
Индекс PAC	61,5±14,6	53,1±12,4	<0,01
Максимальная нагрузка, METs	8,2±2,3	9,3±1,9	<0,01
Двойное произведение	285,4±35,0	227,1±32,6	<0,01
Дистанция теста с ШМХ, м	431,3±53,0	494,4±63,2	<0,05
Качество жизни, негативные баллы	37,1±10,4	21,8±6,5	<0,05
Среднее САДд, мм рт. ст.	166,0±8,3	125,7±5,1	<0,05
ИВ САДд, %	63,1±5,9	25,2±2,7	<0,05
Среднее ДАДд, мм рт. ст.	99,5±5,8	79,7±4,6	<0,01
ИВ ДАДд, %	59,1±5,2	27,2±4,4	<0,01
Среднее САДн, мм рт. ст.	132,4±7,0	120,3±4,5	<0,05
ИВ САДн, %	52,7±6,1	24,8±3,5	<0,05
Среднее ДАДн, мм рт. ст.	95,1±6,2	76,2±4,7	<0,05
ИВ ДАДн, %	50,3±5,0	25,2±4,1	<0,05
Средняя ЧСС, уд/мин	78,0±11,4	63,8±9,6	<0,01
ЖЭ, в сутки	2816,6±905,8	644,9±115,1	<0,05
Эпизоды ЖАР, в сутки	48,4±10,2	9,4±2,5	<0,05

(на 21,0% днем и 12,8% ночью), индекс времени (ИВ) САД (на 55,4% днем и 61,9% ночью), диастолическое АД – ДАД (на 17,9% днем и 14,0% ночью), ИВ ДАД (на 55,1% днем и 48,4% ночью), по результатам суточного мониторирования электрокардиограммы (СМ ЭКГ) уменьшались средняя частота сердечных сокращений – ЧСС (на 21,1%), общее количество желудочковых экстрасистол (на 77,3%) и эпизодов желудочковой аллоритмии – ЖАР (на 80,5%).

В результате терапии с назначением небиволола (табл. 4) повышался PAC – по данным пробы СДС индекс PAC увеличивался (на 27,9%); повышалась толерантность к физической нагрузке – по данным тредмил-теста максимальная нагрузка увеличивалась (на 31,1%), двойное произведение уменьшалось (на 26,8%), по данным теста с ШМХ пройденная дистанция увеличивалась (на 24,2%); улучшалось качество жизни – по данным опросника качества жизни сумма негативных баллов уменьшалась (на 47,3%); достигались целевые гипотензивные и антиаритмические эффекты – по результатам СМАД снижались САД (на 25,1% днем и

18,2% ночью), ИВ САД (на 56,5% днем и 52,5% ночью), ДАД (на 18,6% днем и 17,1% ночью), ИВ ДАД (на 53,6% днем и 45,7% ночью), по результатам СМ ЭКГ уменьшались средняя ЧСС (на 16,0%), общее количество желудочковых экстрасистол (на 72,8%) и эпизодов ЖАР (на 79,8%).

На фоне терапии с применением соталола (табл. 5) снижался PAC – по данным пробы СДС индекс PAC уменьшался (на 13,7%); повышалась толерантность к физической нагрузке – по данным тредмил-теста максимальная нагрузка увеличивалась (на 13,4%), двойное произведение уменьшалось (на 20,4%), по данным теста с ШМХ пройденная дистанция увеличивалась (на 14,6%); улучшалось качество жизни – по данным опросника качества жизни сумма негативных баллов уменьшалась (на 41,2%); достигались целевые гипотензивные и антиаритмические эффекты – по результатам СМАД снижались САД (на 24,3% днем и 9,1% ночью), ИВ САД (на 60,1% днем и 52,9% ночью), ДАД (на 19,9% днем и 19,9% ночью), ИВ ДАД (на 54,0% днем и 49,9% ночью), по результатам СМ ЭКГ уменьшались сред-

Таблица 6. Динамика результатов диагностических тестов (проба СДС, тредмил-тест, тест с ШМХ, опросник качества жизни, СМАД, СМ ЭКГ) пациентов с ЖА на фоне терапии с применением бисопролола (n=40), небиволола (n=40) или соталолола (n=40) [M±SD]

Table 6. Dynamics of diagnostic tests (CRS test, treadmill test, 6MWT, quality of life questionnaire, ABPM, AECG) results in patients with VA during therapy with bisoprolol (n=40), nebivolol (n=40) or sotalolol (n=40) [M±SD]

Показатель	Бисопролол	Небиволол	p	Соталолол	p
Индекс РАС, Δ	-21,8±14,4	18,0±13,9	$p_1 < 0,01$	-8,2±8,4	$p_2 < 0,01, p_3 < 0,01$
Максимальная нагрузка, Δ METs	1,1±1,4	2,7±2,6	$p_1 < 0,01$	1,0±1,3	$p_3 < 0,05$
Двойное произведение, Δ	-51,7±31,6	-76,5±46,2	$p_1 < 0,05$	-57,2±32,5	$p_3 < 0,05$
Дистанция теста с ШМХ, Δ m	58,3±24,1	102,8±52,1	$p_1 < 0,05$	67,1±30,4	$p_3 < 0,05$
Качество жизни, баллы, Δ	-9,1±6,3	-16,2±8,4	$p_1 < 0,05$	-15,7±7,6	$p_2 < 0,05$
Среднее САДд, Δ мм рт. ст.	-35,7±14,6	-40,7±24,4	$p_1 > 0,05$	-42,0±24,4	$p_2 > 0,05$
ИВ САДд, Δ %	-35,7±14,6	-36,4±17,5	$p_1 > 0,05$	-37,7±16,0	$p_2 > 0,05$
Среднее ДАДд, Δ мм рт. ст.	-17,7±8,6	-19,7±11,4	$p_1 > 0,05$	-19,0±12,3	$p_2 > 0,05$
ИВ ДАДд, Δ %	-30,1±15,6	-30,9±16,4	$p_1 > 0,05$	-31,6±18,8	$p_2 > 0,05$
Среднее САДн, Δ мм рт. ст.	-17,4±9,3	-27,0±14,6	$p_1 > 0,05$	-11,9±12,1	$p_2 > 0,05$
ИВ САДн, Δ %	-36,0±18,6	-28,7±14,3	$p_1 > 0,05$	-27,9±13,9	$p_2 > 0,05$
Среднее ДАДн, Δ мм рт. ст.	-13,3±7,6	-15,6±9,1	$p_1 > 0,05$	-18,8±9,3	$p_2 > 0,05$
ИВ ДАДн, Δ %	-22,6±12,1	-24,0±12,6	$p_1 > 0,05$	-24,3±12,5	$p_2 > 0,05$
Средняя ЧСС, Δ уд/мин	-16,1±9,4	-13,4±8,0	$p_1 > 0,05$	-14,8±8,4	$p_2 > 0,05$
ЖЭ, Δ в сутки	-2040,2±972,4	-1841,7±903,1	$p_1 > 0,05$	-2182,1±977,4	$p_2 > 0,05$
Эпизоды ЖАР, Δ в сутки	-38,6±21,5	-37,9±20,2	$p_1 > 0,05$	-37,2±19,5	$p_2 > 0,05$

Примечание: p_1 – сравнение динамики показателя между бисопрололом и небивололом, p_2 – сравнение динамики показателя между бисопрололом и соталололом, p_3 – сравнение динамики показателя между небивололом и соталололом.

Note. p_1 – comparison of the indicator dynamics between bisoprolol and nebivolol, p_2 – comparison of the indicator dynamics between bisoprolol and sotalolol, p_3 – comparison of the indicator dynamics between nebivolol and sotalolol.

Таблица 7. Частота развития нежелательных эффектов у пациентов с ЖА на фоне терапии с применением бисопролола (n=40), небиволола (n=40) или соталолола (n=40) [M±SD]

Table 7. The incidence of adverse effects in patients with VA during therapy with bisoprolol (n=40), nebivolol (n=40) or sotalolol (n=40) [M±SD]

Эффект	Бисопролол, n (%)	Небиволол, n (%)	Соталолол, n (%)
Сонливость	2 (5)	2 (5)	1 (2,5)
Сухой кашель	2 (5)	2 (5)	3 (7,5)
Нарушение пищеварения	1 (2,5)	1 (2,5)	1 (2,5)
Эректильная дисфункция	1 (2,5)	-	1 (2,5)

няя ЧСС (на 18,2%), общее количество желудочковых экстрасистол (на 77,1%) и эпизодов ЖАР (на 80,6%).

Сопоставление между группами динамики результатов диагностических тестов показало, что только терапия с применением небиволола позитивно влияла на РАС. Небиволол в большей степени повышал толерантность к физической нагрузке, в сравнении с бисопрололом и соталололом. Небиволол и соталолол, в сравнении с бисопрололом, в большей степени улучшали качество жизни (табл. 6).

По результатам СМАД и СМ ЭКГ во всех трех группах регистрировались сопоставимые целевые гипотензивные и антиаритмические эффекты.

Нежелательные эффекты терапии носили клинически незначимый, преходящий характер, не требовали отмены препаратов или исключения пациентов из исследования. Частота их развития сопоставима во всех трех группах (табл. 7).

Обсуждение

В работе провели сравнение трех представителей группы β-АБ, обладающих явными фармако-химическими различиями.

Бисопролол – селективный липофильный β-АБ со способностью стабилизировать клеточные мембраны. Он снижал число острых кардиальных осложнений и общую смертность при ГБ и ИБС, способствовал регрессу ремодели-

рования миокарда больных с ХСН, оптимизировал АД в клинических проектах BIMS, BISOMET, TIBBS, MIRSA [10, 11].

Небиволол – липофильный β-АБ с высокой селективностью, опосредующий вазодилатирующие эффекты вследствие синтеза оксида азота эндотелием. При отсутствии негативного влияния на эректильную функцию он способствует оптимизации метаболизма жиров и углеводов. В клинических проектах MR NOED, NEBIS, SENIORS при терапии ГБ, ИБС и ХСН небиволол снижал общую смертность и число острых кардиальных осложнений, вызывал регресс гипертрофии ЛЖ, контролировал артериальную гипертензию [12].

Соталолол – гидрофильный неселективный β-АБ, имеющий признаки антиаритмических препаратов III ФК. В таких клинических проектах, как ESSEM, VT-MASS, Brazilian multicenter study of sotalolol effectiveness in ventricular arrhythmias, AVID, соталолол предупреждал наджелудочковые нарушения ритма сердца и ЖА высоких градаций, способствовал оптимизации АД [13].

В нашем исследовании у пациентов с ЖА на фоне ГБ III стадии или ее сочетания с ИБС в составе комбинированной терапии бисопролол, небиволол или соталолол показали одинаковые антиаритмические и гипотензивные свойства. При этом выявлялись различия в их влиянии на РАС, толерантность к физической нагрузке и качество жизни. Небиволол, в сравнении с бисопрололом, позитивно влиял на РАС, в большей степени повышал толерантность к физической нагрузке и улучшал качество жизни. Соталолол, в сравнении с бисопрололом, в меньшей степени снижал РАС, в большей степени улучшал качество жизни. Небиволол, в сравнении с соталололом, повышал РАС, в большей степени увеличивал толерантность к физической нагрузке.

Количественная оценка РАС, основанная на воспроизведении феномена СДС в норме и патологии, уже изучена в многочисленных исследованиях, в том числе при ЖА. В них продемонстрирована сущность процессов регуляции и адаптации применительно к функциональному состоянию целостного организма. Метод показал достаточную информативность и

воспроизводимость [14]. Феномен СДС отражал течение адаптации и объективизировал информацию о функциональном состоянии у новорожденных. С увеличением возраста от 17 до 65 лет выявлена однонаправленная динамика показателей пробы СДС вне зависимости от пола. У беременных РАС был существенно ниже при гестозе и соответствовал его тяжести. В терапии, хирургии и психиатрии РАС снижался при депрессии. У людей с высоким уровнем тревожности отмечался низкий РАС. Аэробная нагрузка не изменяла РАС, он в большей степени повышался после анаэробной, в меньшей – после смешанной нагрузки. Устойчивые к стрессу флегматики и сангвиники имели более высокий РАС, чем меланхолики и холерики. РАС больных с постинфарктным кардиосклерозом повышался с увеличением толерантности к физической нагрузке. У пациентов с ЖЭ степень снижения РАС пропорциональна выраженности структурных и функциональных кардиальных нарушений [15].

Таким образом, метод количественной оценки РАС обладает достаточной информативностью в комплексном определении результативности медикаментозной терапии. Учет ее влияния не только на органы-мишени, но и на функциональное состояние целостного организма открывает новые возможности персонализации лечения и, возможно, оптимизации прогноза.

В настоящее время нет убедительных научных данных, объясняющих выявленные в работе эффекты влияния β -АБ на функциональное состояние. Мы полагаем, что отличия в способности проникать через гематоэнцефалический барьер, а также наличие или отсутствие у них дополнительных свойств могут определять направленность и выраженность такого влияния.

Очевидно, что полученные результаты требуют дальнейшего детального изучения в клинических исследованиях. Не существует единого подхода и к пониманию структур-

ных и функциональных основ жизнедеятельности организма. Неоднозначно трактуется значимость резервных адаптивных и регуляторных его реакций, переоценивается роль вторичных органических и системных патологических изменений. При этом применение комплексной оценки результативности терапии, дополненной методом количественной оценки РАС, позволит объективизировать представление о функциональном состоянии и сместить приоритет в сторону целостного, организменного уровня.

Заключение

1. Входящие в комбинированную терапию бисопролол, небиволол или соталол у пациентов с ЖА на фоне ГБ III стадии или ее сочетания с ИБС вызывали равнозначные целевые антиаритмические и гипотензивные эффекты.

2. При назначении небиволола регистрировали повышение РАС, при этом более выражено повышалась толерантность к физической нагрузке, в сравнении с бисопрололом и соталолом, улучшалось качество жизни, в сравнении с бисопрололом.

3. Так как небиволол в большей степени улучшает функциональное состояние пациентов с ЖА на фоне ГБ III стадии или ее сочетания с ИБС, его применение может оказаться предпочтительней, в сравнении с бисопрололом и соталолом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ (протокол №65 от 21.09.2018). Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании после ознакомления с его протоколом.

Литература/References

- Трешкур Т.В., Тулинцева Т.Э., Пармон Е.В., и др. Консервативная терапия неишемических желудочковых аритмий: опыт и перспектива. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2013; 6 (5): 58–66 [Treshkur TV, Tulintseva TE, Parmon EV, et al. Konservativnaia terapiia neishemicheskikh zheludochkovykh aritmii: opyt i perspektiva. Kardiologiya i serdечно-sosudistaia khirurgiya. 2013; 6 (5): 58–66 (in Russian)].
- Schleifer JW, Sorajja D, Shen WK. Advances in the pharmacologic treatment of ventricular arrhythmias. Expert Opin Pharmacother 2015; 16 (17): 2637–51. DOI: 10.1517/14656566.2015.1100170
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2015; 36 (41): 2793–867. DOI: 10.1714/2174.23496
- Тарасов А.В. Вопросы безопасности антиаритмической терапии. Consilium Medicum. 2014; 16 (10): 44–9 [Tarasov AV. Antiarrhythmic therapy safety issues. Consilium Medicum. 2014; 16 (10): 44–9 (in Russian)].
- Гереев А.М., Ковалев А.С., Ветряков О.В., и др. Современные методы оценки функционального состояния организма и физической работоспособности военнослужащего при решении научно-исследовательских задач биомедицинской направленности. Вестн. Рос. военно-мед. академии. 2018; 2 (62): 202–8 [Gereev AM, Kovalev AS, Vetryakov OV, et al. Sovremennyye metody otsenki funktsional'nogo sostoyaniia organizma i fizicheskoi rabotosposobnosti voennosluzhashchego pri reshenii nauchno-issledovatel'skikh zadach biomeditsinskoj napravlenosti. Vestn. Ros. voenno-med. akademii. 2018; 2 (62): 202–8 (in Russian)].
- Pokrovskii VM. Alternative view of the mechanism of cardiac rhythmogenesis. Heart Lung Circ 2003; 12 (1): 18–24. DOI: 10.1046/j.1444-2892.2003.00192
- Pokrovskii VM, Polischuk LV. Cardiorespiratory synchronism in estimation of regulatory and adaptive organism status. J Integr Neurosci 2016; 15 (1): 19–35. DOI: 10.1142/s0219635216500060
- Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В., и др. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека. Россия, 2009; патент № 86860 [Pokrovskiy VM, Ponomarev VV, Artyushkov VV, et al. System for determining the cardiorespiratory synchronism in humans. Russia, 2009; Patent No. 86860 (in Russian)].
- Прокофьев А.В. Влияние антиаритмических лекарственных препаратов на качество жизни больных с нарушениями сердечного ритма. Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия. 2013; 1: 39–44 [Prokof'ev AV. Vliianie antiaritmicheskikh lekarstvennykh preparatov na kachestvo zhizni bol'nykh s narusheniami serdечноgo ritma. Lekarstvennyye preparaty i ratsional'naya farmakoterapiia. 2013; 1: 39–44 (in Russian)].
- Минушкина Л.О. Бисопролол: возможности в лечении артериальной гипертензии. Кардиология. 2012; 52 (6): 80–5 [Minushkina LO. Bisoprolol: vozmozhnosti v lechenii arterial'noi gipertonii. Kardiologiya. 2012; 52 (6): 80–5 (in Russian)].
- Funck-Brentano C, van Veldhuisen DJ, van de Ven LL, et al. Influence of order and type of drug (bisoprolol vs. enalapril) on outcome and adverse events in patients with chronic heart failure: a post hoc analysis of the CIBIS-III trial. Eur J Heart Fail 2011; 13 (7): 765–72. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr051
- Toblli JE, DiGennaro F, Giani JF, et al. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. Vasc Health Risk Manag 2012; 8: 151–60. DOI: 10.2147/vhrm.S20669
- Шубик Ю.В., Чирейкин Л.В. Соталол в лечении аритмий. Вестн. аритмологии. 1998; 10: 80–3 [Shubik IuV, Chireikin LV. Sotalol v lechenii aritmii. Vestn. aritmologii. 1998; 10: 80–3 (in Russian)].
- Трегубов В.Г., Макухин В.В., Фокина К.С., и др. Оценка регуляторно-адаптивных возможностей у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца. Кубанский научный мед. вестн. 2006; 9: 66–8 [Tregubov VG, Makukhin VV, Fokina KS, et al. Otsenka reguliatorno-adaptivnykh vozmozhnostei u patsientov s zheludochkovymi narusheniami ritma serdtsa. Kubanskii nauchnyi med. vestn. 2006; 9: 66–8 (in Russian)].
- Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. Краснодар: Кубань-Книга, 2010, с. 244 [Pokrovskiy VM. Cardiorespiratory synchronism in assessing the body's regulatory and adaptive capabilities. Krasnodar: Kuban-Kniga, 2010, p. 244 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Этиопатогенез, диагностика и подходы к лечению артериальной гипертензии: оценка базовых знаний врачей терапевтического профиля. Финальные результаты проекта PHUSTARH

Р.А. Бонцевич^{✉1}, Я.Р. Вовк¹, А.А. Гаврилова¹, А.А. Кириченко², Е.Ю. Эбзеева², Е.Д. Космачева^{3,4}, О.Г. Компаниец³, Г.Г. Прозорова⁵, В.А. Невзорова⁶, И.М. Мартыненко⁶, В.О. Барышева⁷, Г.Г. Кетова⁸, М.Л. Максимов⁹, О.А. Осипова¹

¹ФГАУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

⁴ФБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия;

⁷ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

⁹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

Аннотация

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) – синдром, сопровождающийся повышением систолического артериального давления (АД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт. ст. Это быстропрогрессирующая патология, поражающая взрослое трудоспособное население и приводящая к развитию смертельно опасных осложнений. **Цель.** Сравнение уровня знаний врачей в разных центрах России по вопросам определения, диагностики и лечения АГ.

Материалы и методы. В рамках многоцентрового исследования PHUSTARH (полное название проекта Physicians' and undergraduates' knowledge in arterial hypertension treatment), начатого в 2017 г., было проведено исследование при помощи метода анонимного анкетирования среди 425 врачей из 9 городов/регионов России (Белгородская область, Москва, Краснодарский край, Республика Адыгея, Воронеж, Приморский край, Татарстан, Липецк, Челябинск).

Результаты. Менее 1/2 респондентов правильно ответили на следующие вопросы: определение гипертензии по уровню «домашнего» мониторинга АД (36% врачей), определение степени АГ для значения АД 140/110 мм рт. ст. (37% врачей), определение и распространенность «резистентной к лечению» АГ (33% врачей), определение «маскированной» гипертензии (45% врачей), необходимость медикаментозной коррекции высокого нормального АД (9% врачей), выбор основных классов антигипертензивных препаратов без учета клинических ситуаций (26% врачей).

Заключение. Знания врачей по вопросам АГ, несмотря на распространенность патологии и наличие клинических рекомендаций, являются недостаточно удовлетворительными, что, на наш взгляд, обосновывает необходимость углубленного изучения данной темы и введения дополнительных общедоступных образовательных программ для врачей разных регионов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, уровни знаний врачей, анкетирование

Для цитирования: Бонцевич Р.А., Вовк Я.Р., Гаврилова А.А., Кириченко А.А., Эбзеева Е.Ю., Космачева Е.Д., Компаниец О.Г., Прозорова Г.Г., Невзорова В.А., Мартыненко И.М., Барышева В.О., Кетова Г.Г., Максимов М.Л., Осипова О.А. Этиопатогенез, диагностика и подходы к лечению артериальной гипертензии: оценка базовых знаний врачей терапевтического профиля. Финальные результаты проекта PHUSTARH. Системные гипертензии. 2021; 18 (1): 25–30. DOI: 10.26442/2075082X.2021.1.200346

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Бонцевич Роман Александрович – канд. мед. наук, доц., врач-терапевт, пульмонолог, клинический фармаколог, доц. каф. фармакологии и клинической фармакологии НИУ БелГУ. E-mail: dr.bontsevich@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9328-3905

Вовк Яна Руслановна – врач-терапевт, аспирант каф. фармакологии и клинической фармакологии НИУ БелГУ. ORCID: 0000-0002-7741-9745

Гаврилова Анна Андреевна – врач-терапевт, аспирант каф. фармакологии и клинической фармакологии НИУ БелГУ. ORCID: 0000-0002-4335-5165

Кириченко Андрей Аполлонович – д-р мед. наук, проф. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-8364-7472

Эбзеева Елизавета Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-6573-4169

Космачева Елена Дмитриевна – д-р мед. наук, глав. кардиолог Краснодарского края, зав. каф. терапии №1 ФГБОУ ВО КубГМУ, зам. глав. врача по медицинской части ФБУЗ НИИ-ККБ №1. ORCID: 0000-0001-8600-0199

Компаниец Ольга Геннадьевна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии №1 ФГБОУ ВО КубГМУ. ORCID: 0000-0001-9449-9241

Прозорова Галина Гаральдовна – д-р мед. наук, проф. каф. терапевтических дисциплин Института дополнительного образования ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0001-8675-1590

✉ Roman A. Bontsevich – Cand. Sci. (Med.), Belgorod State National Research University. E-mail: dr.bontsevich@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9328-3905

Yana R. Vovk – therapist, Belgorod State National Research University. ORCID: 0000-0002-7741-9745

Anna A. Gavrilova – therapist, Belgorod State National Research University. ORCID: 0000-0002-4335-5165

Andrey A. Kirichenko – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-8364-7472

Elizaveta Yu. Ebzeeva – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-6573-4169

Elena D. Kosmacheva – D. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Ochapovsky Research Institute – Regional Clinical Hospital №1. ORCID: 0000-0001-8600-0199

Olga G. Kompaniets – Cand. Sci. (Med.), Kuban State Medical University. ORCID: 0000-0001-9449-9241

Galina G. Prozorova – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Voronezh State Medical University. ORCID: 0000-0001-8675-1590

ORIGINAL ARTICLE

Etiopathogenesis, diagnosis, and approaches to the treatment of arterial hypertension: an assessment of the physicians' basic knowledge. Final results of the PHYSTARH project

Roman A. Bontsevich¹, Yana R. Vovk¹, Anna A. Gavrilova¹, Andrey A. Kirichenko², Elizaveta Yu. Ebzeeva², Elena D. Kosmacheva^{3,4}, Olga G. Kompaniets³, Galina G. Prozorova⁵, Vera A. Nevzorova⁶, Irina M. Martynenko⁶, Valeriya O. Barysheva⁷, Galina G. Ketova⁸, Maxim L. Maksimov⁹, Olga A. Osipova¹

¹Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

⁴Ochapovsky Research Institute – Regional Clinical Hospital №1, Krasnodar, Russia;

⁵Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia;

⁶Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;

⁷Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

⁸South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

⁹Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

For citation: Bontsevich RA, Vovk YaR, Gavrilova AA, Kirichenko AA, Ebzeeva EYu, Kosmacheva ED, Kompaniets OG, Prozorova GG, Nevzorova VA, Martynenko IM, Barysheva VO, Ketova GG, Maksimov ML, Osipova OA. Etiopathogenesis, diagnosis, and approaches to the treatment of arterial hypertension: an assessment of the physicians' basic knowledge. Final results of the PHYSTARH project. *Systemic Hypertension*. 2021; 18 (1): 25–30.
DOI: 10.26442/2075082X.2021.1.200346

Abstract

Introduction. Arterial hypertension (AH) is a syndrome accompanied by an increase in systolic blood pressure (BP) ≥ 140 mmHg and/or diastolic BP ≥ 90 mmHg. It is a progressive pathology that affects the adult employable population and leads to the development of deadly complications.

Aim. To compare the level of physicians' knowledge in AH's definition, diagnosis and treatment in different centers of Russia.

Materials and methods. In the framework of the multicenter study PHYSTARH (the full name of the project "Physicians' and undergraduates' knowledge in arterial hypertension treatment"), which was launched in 2017, an anonymous survey was conducted among 425 doctors from 9 cities/regions of Russia (Belgorod Region, Moscow, Krasnodar Territory, the Republic of Adygea, Voronezh, Primorye Territory, Tatarstan, Lipetsk, Chelyabinsk).

Results. The study revealed an insufficient level of doctors' knowledge in diagnosis and treatment of AH. Less than half of the respondents correctly answered the following questions: determining hypertension by the level of "home" monitoring of BP (36% of physicians), determining the degree of hypertension for the proposed numerical values (37% of physicians), definition and prevalence of the "refractory" hypertension (33% of physicians), definition of the "masked" hypertension (45% of physicians), the need for drug correction of high normal BP (9% of physicians), selection of the main classes of antihypertensive drugs without clinical situations (26% of physicians).

Conclusion. The physicians' knowledge on AH is unsatisfactory, despite the prevalence of pathology and the availability of clinical guidelines, which, in our view, justifies the need for additional public education programs for doctors in different regions.

Keywords: arterial hypertension, arterial hypertension treatment, level of physicians' knowledge, education programs for doctors, anonymous survey

Введение

Артериальная гипертония (АГ) – синдром стойкого повышения артериального давления – АД (систолическое АД – САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД – ДАД ≥ 90 мм рт. ст.). Это быстро прогрессирующая патология, поражающая с каждым годом все больший процент взрослого трудоспособного населения. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2014 г. распространенность гипертонии в мире составила 29,2% среди мужской части населения и 24,8% – среди женской [1]. Распространенность данного заболевания среди населения России составила 44% [2]. АГ с каждым годом имеет все большую тенденцию к «омоложению». По данным современных исследований, синдром АГ диагностируется у лиц в возрасте от 18 до 30 лет с частотой встречаемости от 3,4 до 40,7% [3, 4]. Ежегодно от данного заболевания умирают 7,1 млн человек [5].

Одной из причин такой катастрофически высокой смертности являются быстрое прогрессирование заболевания при

несвоевременном его выявлении, а также неправильно подобранное лечение и появление смертельно опасных осложнений со стороны органов-мишеней (цереброваскулярных, сердечно-сосудистых и почечных) [5–7].

Для снижения темпов прогрессирования гипертонии, а также улучшения качества жизни пациентов необходимы качественные знания врачей в вопросах современной диагностики и лечения данной патологии, согласно актуальным клиническим рекомендациям [8–10].

Цель исследования – оценить уровень знаний врачей терапевтического профиля в разных территориальных центрах России в вопросах определения, диагностики и лечения АГ.

Материалы и методы

В рамках многоцентрового исследования PHYSTARH (полное название проекта – Physicians' and undergraduates' knowledge in arterial hypertension treatment) в 2017–2019 гг. было проведено анонимное анкетирование врачей терапев-

Невзорова Вера Афанасьевна – д-р мед. наук, проф., дир. Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО ТГМУ. ORCID: 0000-0002-0117-0349

Мартыненко Ирина Михайловна – канд. мед. наук, доц. Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО ТГМУ. ORCID: 0000-0002-5181-0279

Баришева Валерия Олеговна – канд. мед. наук, врач – клин. фармаколог, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-7762-7854

Кетова Галина Григорьевна – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ЮГМУ. ORCID: 0000-0002-4678-6841

Максимов Максим Леонидович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-8979-8084

Осипова Ольга Александровна – д-р мед. наук, каф. госпитальной терапии Медицинского института НИУ БелГУ. ORCID: 0000-0002-7321-6529

Vera A. Nevzorova – D. Sci. (Med.), Prof., Pacific State Medical University. ORCID: 0000-0002-0117-0349

Irina M. Martynenko – Cand. Sci. (Med.), Pacific State Medical University. ORCID: 0000-0002-5181-0279

Valeriya O. Barysheva – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre, Moscow. ORCID: 0000-0001-7762-7854

Galina G. Ketova – D. Sci. (Med.), Prof., South Ural State Medical University. ORCID: 0000-0002-4678-6841

Maxim L. Maksimov – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-8979-8084

Olga A. Osipova – D. Sci. (Med.), Belgorod State National Research University. ORCID: 0000-0002-7321-6529

тического профиля из 9 городов/регионов России: Белгородской области, Москвы, объединенного центра Краснодарский край – Республика Адыгея (общий центр в связи с небольшим абсолютным числом респондентов в каждом из городов; уровень различий между центрами статистически незначимый, $p>0,05$), Воронежа, Приморского края, объединенного центра Татарстан–Липецк–Челябинск (общий центр в связи с небольшим абсолютным числом респондентов в каждом из городов; уровень различий между центрами статистически незначимый, $p>0,05$).

В ходе исследования применялся метод анонимного анкетирования, для которого была разработана оригинальная анкета из 21 вопроса, основанная на клинических рекомендациях Европейского кардиологического общества 2013 г. [11]. Врачам было предложено указать специальность, категорию, возраст, стаж работы, а также является ли для них прохождение данной анкеты первичным или повторным. Фамилию и имя респонденты не указывали для получения более независимых результатов без влияния фактора возможной оценки. В данной работе проанализированы ответы на первые 12 вопросов, они представлены ниже без вариантов ответов (во всех вопросах только один правильный ответ):

1. Определить значение АД для диагностирования синдрома АГ (4 варианта ответов).
2. Дать числовую характеристику АГ по значению домашнего (самостоятельного) мониторинга АД (4 варианта ответов).
3. Указать степень АД согласно современной классификации в следующих вариантах – 190/120, 155/105, 160/80, 140/110.
4. Указать процент встречаемости резистентной АГ (4 варианта ответов).
5. Указать процент встречаемости АГ «белого халата» (4 варианта ответов).
6. Выбрать определение понятию «резистентная к лечению АГ» (3 варианта ответов).
7. Выбрать состояние, относящееся к терминам «изолированная гипертония белого халата», или «изолированная офисная АГ», или «изолированная клиническая АГ» (3 варианта ответов).
8. Выбрать определение понятию «маскированная» или «изолированная амбулаторная гипертония» (3 варианта ответов).
9. Определить оптимальные препараты для длительной антигипертензивной терапии – АГТ (5 вариантов ответа).
10. Указать условие для выбора монотерапии в качестве стартовой стратегии (5 вариантов ответа).
11. Определить случаи, в которых требуется медикаментозная коррекция высокого нормального АД (4 варианта ответов).
12. Выбрать оптимальный класс препаратов для начальной АГТ без учета специфических клинических ситуаций и ограничений (5 вариантов ответа).

За каждый правильный ответ респондентам начислялся 1 балл, за неправильный – 0 баллов, при неполном ответе или частично верном респонденты получали от 0,25 до 0,75. При пропуске вопроса с обязательным «написательным» ответом респондент также получал 0 баллов.

Все результаты вносились и анализировались при помощи прикладных программ Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 26.

Анализ на нормальность распределения проведен с помощью критерия Шапиро–Уилка. Качественные переменные обрабатывались с помощью многопольных таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона с применением точного критерия Фишера. Значимость различий фиксировалась при уровне двустороннего $p<0,05$ с учетом поправки Бенджамини–Хохберга для множественных сравнений. Для оценки силы связи между категориальными

признаками был использован критерий V Крамера (интерпретация значений согласно рекомендациям Rea и Parker).

Следует отметить, что данная методика оценки знаний является относительной, она создана для настоящего исследования и не может полноценно отразить реальный уровень знаний респондентов в отдельных центрах. В связи этим исходя из этических соображений центры в данной статье обозначены и обозначены как «центр 1», «центр 2» и т.д.

Результаты

В анкетировании участвовали 425 врачей терапевтического профиля из 9 городов/регионов России (34% из Белгородской области, 21% из Москвы, 19% из объединенного центра Краснодарский край – Республика Адыгея, 11% из Воронежа, 7% из Приморского края, 8% из объединенного центра Татарстан–Липецк–Челябинск).

Средний уровень верных ответов по первой части анкеты составил 55,3% (от 47 до 59% в разных центрах, $p<0,01$). Уровень правильных ответов по анализируемым вопросам варьирует от 9 до 89% среди всех респондентов и от 3 до 100% в разных центрах. Минимальный уровень правильных ответов наблюдался в следующих вопросах: вопрос №2 (числовая характеристика АГ по значению самостоятельного мониторинга АД) – 36% верных ответов (от 11 до 55% в разных центрах, $p<0,01$), вопрос №3 (определить степень АГ при АД 140/110) – 37% врачей (от 24 до 44% в разных центрах, $p>0,05$), вопрос №6 (определение «резистентной к лечению АГ») – 34% (от 15 до 42% в разных центрах, $p<0,01$), вопрос №11 (необходимость медикаментозной коррекции высокого нормального АД) – 9% (от 3 до 18% в разных центрах, $p<0,05$), вопрос №12 (оптимальный класс препаратов для АГТ без учета клинических ситуаций) – 26% (от 2 до 39%, $p<0,01$).

Максимальный уровень правильных ответов был отмечен в следующих вопросах: вопрос №1 (определение АГ) – 83% (от 81 до 89% в разных центрах, $p>0,05$), вопрос №3 (степень АГ при АД 190/100) – 89% (от 78 до 100% в разных центрах, $p<0,01$), вопрос №9 (оптимальные препараты для длительной АГТ) – 85% (от 65 до 97% в разных центрах, $p<0,05$).

На рис. 1 приведены уровни верных ответов респондентов на все вопросы анкеты.

Обсуждение

Первый вопрос анкеты был посвящен определению понятия АГ. Согласно российским клиническим рекомендациям 2013 и 2019 г. [11, 12], это синдром, который диагностируется в покое у пациента, не получающего гипотензивную терапию, при уровне САД и/или ДАД, достигающего или превышающего значения 140 и 90 мм рт. ст. На этот вопрос правильно ответили 83% врачей (от 81 до 89% в разных центрах, $p>0,05$).

Во втором вопросе респондентам необходимо было указать, при каком АД, в случае его домашнего мониторинга, диагностируется АГ. Правильно ответили на вопрос, указав, что АГ при самостоятельном мониторинге диагностируется при АД ≥ 135 и 85 мм рт. ст., 36% врачей (от 11 до 55% в разных центрах, $p<0,01$, $V=0,361$).

Далее респондентам было предложено указать степень гипертонии согласно современной классификации к предложенным вариантам уровней АД: 190/120, 155/105, 160/80 и 140/110 мм рт. ст. соответственно [11, 12]. В итоге 89% врачей (от 78 до 100% в разных центрах, $p<0,01$) правильно «присвоили значению» 190/120 мм рт. ст. 3-ю степень гипертонии, 73% врачей (от 65 до 80% в разных центрах, $p>0,05$) верно определили 2-ю степень для значения 155/105 мм рт. ст., 76% респондентов (от 62 до 98% в раз-

Рис. 1. Уровни полученных верных ответов на вопросы анкеты с учетом среднего, минимального и максимального значений в разных центрах (%)

Fig. 1. Levels of received correct answers to the questionnaire, considering the average, minimum and maximum values in different centers (%).

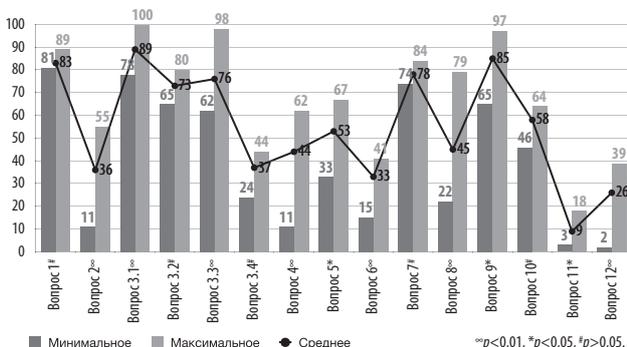
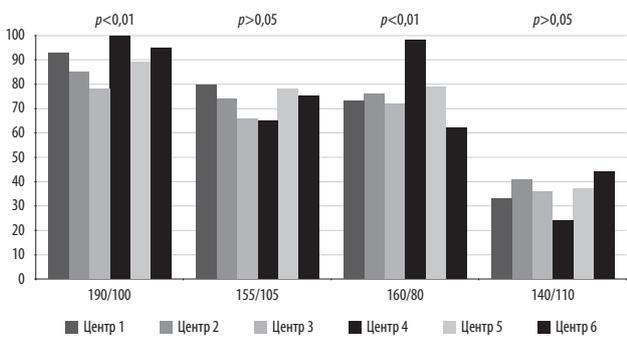


Рис. 2. Распределение правильных ответов врачей среди центров на вопрос о классификации АГ (%)

Fig. 2. Distribution of doctors' correct answers to the question about the classification of hypertension by centers (%).



ных центрах, $p<0,01$) верно указали 2-ю степень для значения 160/80 и только 37% врачей (от 24 до 44% в разных центрах, $p>0,05$) справились с заданием, определив 3-ю степень для значения 140/110 мм рт. ст. (рис. 2). Низкий уровень ответов в определении степени АГ при АД 140/110 мм рт. ст., возможно, связан с акцентированием внимания респондентов на уровне САД, при том что степень гипертонии определяется по наибольшему показателю САД или ДАД.

Следующие два вопроса были посвящены понятию «резистентная к лечению АГ» и ее распространенности среди населения. Данная патология диагностируется, если при изменении образа жизни, а также при приеме комбинации из трех антигипертензивных препаратов (включая диуретик) в индивидуально оптимальных дозах не удается достичь целевого уровня АД. Ее распространенность среди всего населения не достигает 10% [11, 13, 14]. Знакомы с корректным определением понятия «резистентная к лечению АГ» 33% врачей (от 15 до 41% в разных центрах, $p<0,01$, $V=0,264$); остальные 66% респондентов не указали, что целевой уровень снижения АД должен быть <140 и 90 мм рт. ст., при том что одним из трех применяемых препаратов обязательно должен быть диуретик. Верно знают процент распространенности данной патологии среди населения 44% врачей (от 11 до 62% в разных центрах, $p<0,01$, $V=0,258$), большая же часть респондентов (54%) считают, что «резистентная» АГ встречается чаще.

Термин «изолированная гипертония белого халата» является в случаях, когда при повторных посещениях ле-

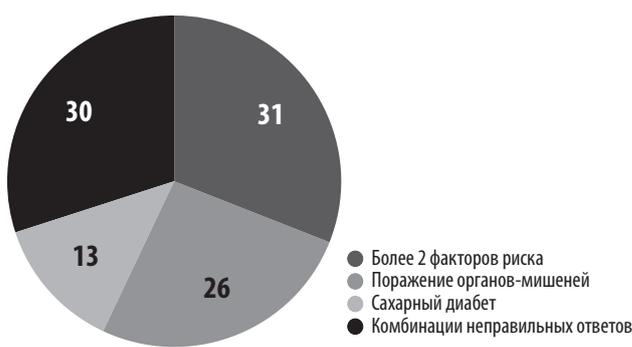
Рис. 3. Распределение неправильных ответов на вопрос о выборе монотерапии в качестве стартовой стратегии лечения АГ (%)

Fig. 3. Distribution of incorrect answers to the question about the choice of monotherapy as an initial strategy for the treatment of hypertension (%).



Рис. 4. Распределение неправильных ответов на вопрос о показаниях к медикаментозной коррекции при высоком нормальном АД (%)

Fig. 4. Distribution of incorrect answers to the question about indications for pharmacological correction at high normal blood pressure (%).



чебного учреждения АД выявляется повышенным, а вне его – нормальным. Частота встречаемости данной патологии не превышает 13% [11, 15, 16]. Правильно ответили на вопрос об определении понятия «изолированная гипертония белого халата» 78% врачей (от 74 до 84% в разных центрах, $p>0,05$), на вопрос о распространенности этой патологии – 53% врачей (от 33 до 67% в разных центрах, $p<0,05$), а 47% врачей считают, что данная патология встречается чаще.

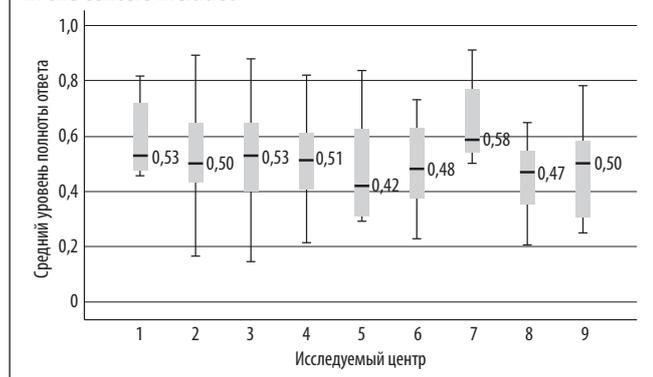
«Маскированная» гипертония (синонимы – «амбулаторная» и «клиническая» гипертония) – состояние, при котором уровень АД при измерении в медицинском учреждении нормальный (<140/90 мм рт. ст.), но патологически повышен при самостоятельном измерении АД вне лечебного учреждения [16, 17]. Правильно ответили на вопрос, посвященный определению данного понятия, 45% врачей (от 22 до 79% в разных центрах, $p<0,05$). Остальные 55% врачей считают, что это состояние диагностируется, когда АД при первичном или повторном посещении может быть повышенным в лечебном учреждении, а вне его – нормальным.

Пациенты с АГ требуют длительной АГТ с использованием препаратов пролонгированного действия, обеспечивающих 24-часовой контроль АД после однократного приема. Об этом осведомлены 85% врачей (от 65 до 97% в разных центрах, $p<0,05$, $V=0,184$).

Монотерапия в качестве стартовой стратегии показана лицам с небольшим повышением АД и низким или средним

Рис. 5. Средние уровни полноты ответов врачей среди респондентов в исследуемых центрах на вопросы первой части анкеты.

Fig. 5. Average levels of completeness of doctors' answers to the first part of questionnaire among respondents in the centers included



риском сердечно-сосудистых осложнений [17, 18]. Правильно определили показания к монотерапии АГ 58% врачей (от 46 до 64% врачей, $p > 0,05$); рис. 3.

Однако, согласно актуальным российским клиническим рекомендациям 2019 г. [12], концепция в выборе монотерапии как стартовой терапии АГ изменена. Так, лечение одним антигипертензивным препаратом показано лицам с небольшим повышением АД и низким риском, пациентам в возрасте 80 лет и старше, пациентам с синдромом старческой астении (синоним – синдром «хрупкости»), а также при лечении АГ у беременных [18].

Следующий вопрос был посвящен необходимости медикаментозной коррекции высокого нормального АД. Согласно рекомендациям 2013 г. высокое нормальное АД не требовало медикаментозного лечения. Корректный ответ дали всего 9% врачей (от 3 до 18% в разных центрах, $p < 0,05$, $V = 0,227$). Распределение неправильных ответов показано на рис. 4.

Отмечаем, что в соответствии с европейскими рекомендациями 2018 г. и российскими 2019 г. [12, 18] медикаментоз-

ная коррекция высокого нормального АД показана при его сочетании с сердечно-сосудистым заболеванием, например ишемической болезнью сердца [17].

Для лечения гипертонии применяется 5 основных классов препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, β -адреноблокаторы, диуретики, блокаторы рецепторов ангиотензина II [19–22]. Для начальной терапии, без учета специфических клинических ситуаций и ограничений, подходит любой класс препаратов. На данный вопрос верно ответили 26% врачей (от 2 до 39%, $p < 0,01$, $V = 0,256$). Остальные 74% респондентов выделили только один из этих классов препаратов.

На рис. 5 приведен средний уровень полноты ответов респондентов среди разных центров на вопросы первой части анкеты.

Выводы

1. В результате исследования был выявлен недостаточный уровень знаний врачей терапевтического профиля в вопросах классификации, диагностики разных видов гипертонии, а также лечения.

2. Более высокий уровень знаний был получен при анализе вопросов, посвященных определению синдрома АГ и выбору оптимального класса гипотензивных препаратов для длительной АГТ.

3. Худшие результаты знаний были выявлены при ответе на вопросы об определении АГ по значению домашнего мониторинга, определении понятия резистентной АГ, необходимости медикаментозной коррекции высокого нормального АД, выборе оптимального класса препаратов для стартовой терапии АГ без учета клинических ситуаций.

4. Проведенное нами исследование показало необходимость проведения дополнительных образовательных программ с целью улучшения качества знаний врачей по вопросам АГ.

Конфликт интересов

У авторов нет заявленных конфликтов интересов. Исследование проводилось без участия спонсоров. По результатам исследования получено свидетельство о государственной регистрации базы данных*.

Литература/References

- Maroszynska-Dmoch EM, Wozakowska-Kaplon B. Coronary artery disease in young adults: clinical and angiographic characterization. A single center study. *Polish Heart J* 2015; p. 1–17. DOI: 10.5603/kp.a2015.0178
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией. *Кардиология*. 2014; 54 (10): 4–12 [Chazova IE, Zhernakova YuV, Oshchepkova YeV. Prevalence of cardiovascular risk factors in Russian population of patients with arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2014; 54 (10): 4–12 (in Russian)].
- Sundstrom J, Neovius M, Tynelius P, et al. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts. *BMJ* 2011; 342: d643. DOI: 10.1136/bmj.d643
- Reddy VS, Jacob GP, Ballala K, et al. A study on the prevalence of hypertension among young adults in a coastal district of Karnataka, South India. *Int J Healthcare Biomed Res* 2015; 3 (3): 32–9.
- Задюченко В.С., Шехян Г.Г., Тимофеева Н.Ю. Особенности комбинированной антигипертензивной терапии в современном лечении артериальной гипертонии. *Рус. мед. журн.* 2011; 19 (26): 1630–9 [Zadionchenko VS, Shekhyan GG, Timofeyeva NYu. Features of combined antihypertensive therapy in the modern treatment of arterial hypertension. *Rus. med. zhurn.* 2011; 19 (26): 1630–9 (in Russian)].
- Kontsevaya AV, Bates K, Goryachkin EA, et al. Hospital Stage of Myocardial Infarction Treatment in 13 Regions of Russian Federation by Results of the International Research. *Rational Pharmacoth Cardiol* 2018; 14 (4): 474–87. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-474-487
- Danilenko LM, Klochkova GN, Kizilova IV, Pokorskii MV. Metabolic cardioprotection: new concepts in implementation of cardioprotective effects of meldonin. *Res Results Pharmacol* 2016; 2 (3): 95–100. DOI: 10.18413/2500-235x-2016-2-3-95-100
- Bontsevich R, Chernykh A, Leonova A, et al. Physicians' and undergraduates' knowledge of drugs contraindicated for AH treatment. *Eur J Clin Pharmacol* 2019; 75 (Suppl. 1): S28 (EACPT-1241). The Abstracts: 14th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT). 29 June – 2 July 2019, Stockholm, Sweden. DOI: 10.1007/s00228-019-02685-2
- Leonova A, Bontsevich R, Chernykh A, et al. Assessment of physicians' and senior medical students' knowledge of antihypertensive drugs contraindications in COPD patients treatment. *Eur J Clin Pharmacol* 2019; 75 (Suppl. 1): S28 (EACPT-1263). The Abstracts: 14th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT). 29 June – 2 July 2019, Stockholm, Sweden. DOI: 10.1007/s00228-019-02685-2
- Bontsevich RA, Vovk YR, Gavrilova AA, et al. Physicians' and senior medical students' knowledge of drugs contraindicated for arterial hypertension treatment according to the PHYSTARH study. *Sys Rev Pharm* 2020; 11 (6): 26–30. DOI: 10.31838/srp.2020.6.06
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Task Force Members, 2013. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*; 31 (7): 1281–357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc. PMID: 23817082.
- Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертонии. 2019; 16 (1): 6–31 [Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019; 16 (1): 6–31 (in Russian)]. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
- Бритов А.Н., Быстрова М.М. Резистентная артериальная гипертония: современные подходы к диагностике и лечению. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010; 2 [Britov AN, Bystrva MM. Refractory hypertension – modern approaches to diagnostics and treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010; 2 (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2010-6-2-206-211
- Цибилькин Н.А. Резистентная гипертония: от синдрома к диагнозу. *Практическая медицина*. 2013; 3 [Tsibulkin NA. Resistant hypertension: from syndrome to diagnosis. *Prakticheskaya meditsina*. 2013; 3 (in Russian)].

*Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2020620700 Российская Федерация. Артериальная гипертония: определение, классификация, диагностика и лечение – уровень знаний врачей. Бонцевич Р.А., Вовк Я.Р., Гаврилова А.А.; правообладатель ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». №2020620700 заявл. 15.04.2020; зарегистр. 21.04.2020.

15. Горбунов В.М., Смирнова М.И. Современные проблемы оценки эффективности антигипертензивной терапии: скрытая неэффективность лечения и «гипертония белого халата». Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009; 3 [Gorbunov VM, Smirnova MI. Contemporary problems of evaluation of hypertension treatment efficacy: masked hypertension and white coat hypertension. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2009; 3 (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2009-5-3-76-82
16. Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Амбулаторные методы регистрации артериального давления в клинической практике. Евразийский кардиологический журнал. 2015; 3 [Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV. Ambulatory methods of blood pressure measurement in clinical practice. Eurasian Cardiology Journal. 2015; 3 (in Russian)].
17. Лямина Н.П., Наливаева А.В., Сенчихин В.Н., Липчанская Т.П. Маскированная артериальная гипертензия у лиц молодого возраста: выявляемость, выраженность кардиоваскулярных факторов риска и прогноз с учетом гендерных различий. Рос. кардиол. журн. 2017; 4 [Lyamina NP, Nalivaeva AV, Senchikhin VN, Lipchanskaya TP. Masked hypertension in young persons: prevalence, significance of cardiovascular risk factors and prognosis by gender differences. Russian Journal of Cardiology. 2017; 4: 7–12 (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-7-12
18. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39 (33): 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
19. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25: 1105–87. DOI: 10.1080/08037050701461084
20. Liu L, Zhang Y, Liu G, et al. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. J Hypertens 2005; 23: 2157–72. DOI: 10.1097/01.hjh.0000194120.42722.ac
21. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. Eur J Prev Cardiol 2012; 19: 1005–33. DOI: 10.1177/1741826711430926
22. Прибылов С.А., Шабанов Е.А., Алиуллин Р.В., и др. Эндотелиопротекторные и гемодинамические эффекты сартанов при сочетании артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких. Научные ведомости Белгородского государственного университета. 2011; 16: 125–30 [Pribylov SA, Shabanov EA, Aliullin RV, et al. Endothelioprotective and hemodynamic effects of sartans in conjunction with arterial hypertension, coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. 2011; 16: 125–30 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Клинико-функциональные особенности артериальной жесткости у лиц пожилого возраста

И.Т. Муркамилов^{1,2}, К.А. Айтбаев³, В.В. Фомин⁴, Ж.А. Муркамилова², Н.А. Реджапова⁵, Ф.А. Юсупов⁵

¹Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Киргизия;

²ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет им. первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина», Бишкек, Киргизия;

³Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Киргизия;

⁴ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁵Ошский государственный университет, Ош, Киргизия

Аннотация

Цель. Изучить клинико-функциональные особенности параметров артериальной жесткости у лиц пожилого возраста в зависимости от половых различий.

Материалы и методы. В исследование включены 497 пациентов терапевтического профиля в возрасте от 60 до 74 лет. Средний возраст обследованных составил 65,1±3,9 года. Всем пациентам проведено комплексное клинико-инструментальное обследование. Исследование параметров артериальной жесткости и центрального артериального давления (АД) проводилось на аппарате «АнгиоСкан-01» (компания «АнгиоСкан-Электроникс», Россия). В зависимости от половых различий вся выборка разделена на две сопоставимые по возрасту группы: женщины (n=287) и мужчины (n=210).

Результаты. В группе женщин уровни систолического (138±20 мм рт. ст. против 134±19 мм рт. ст.; p=0,018), центрального (137±20 мм рт. ст. против 133±19 мм рт. ст.; p=0,024), среднего (46±9 мм рт. ст. против 45±6 мм рт. ст.; p=0,018), пульсового АД (53±16 мм рт. ст. против 50±14 мм рт. ст.; p=0,038), величины двойного произведения (107,4±23,5 усл. ед. против 101,4±22,5 усл. ед.; p=0,004), аугментационного индекса – АИ [22,1 (13,5; 31,3)% против 15,9 (8,8; 24,9)%; p=0,005], индекса увеличения при частоте пульса 75 в минуту [23,2 (16,0; 30,5)% против 15,9 (9,2; 23,5)%; p=0,005] и продолжительности систолы в процентах (35,50±5,60 против 34,24±4,53; p=0,007) были достоверно выше, чем в группе мужчин. Кроме того, у мужчин отмечалось статистически значимое увеличение среднего значения альтернативного индекса жесткости (9,76±2,61 против 8,17±2,03; p=0,005) и зависимости величины АИ от возраста (p<0,05). В то же время в группе женщин регистрировалась статистически более значимая взаимосвязь параметров центральной и периферической гемодинамики с наличием повышенного АИ (p<0,05).

Заключение. У женщин пожилого возраста увеличение показателей систолического, центрального, среднего, пульсового АД ассоциируется с повышением АИ и ростом величины двойного произведения. В группе мужчин пожилого возраста повышение альтернативного индекса жесткости сосудов способствует увеличению длительности пульсовой волны. Статистически более выраженные корреляционные взаимосвязи между величиной АИ и клинико-гемодинамическими показателями регистрировались у женщин пожилого возраста.

Ключевые слова: артериальная жесткость, аугментационный индекс, центральное артериальное давление, пожилой возраст, половые различия

Для цитирования: Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Реджапова Н.А., Юсупов Ф.А. Клинико-функциональные особенности артериальной жесткости у лиц пожилого возраста. Системные гипертензии. 2021; 18 (1): 31–36. DOI: 10.26442/2075082X.2021.1.200721

ORIGINAL ARTICLE

Clinical and functional characteristics of arterial stiffness in elderly

Ilkhom T. Murkamilov^{1,2}, Kubanych A. Aitbaev³, Viktor V. Fomin⁴, Zhamila A. Murkamilova², Nodira A. Redzhapova⁵, Furkat A. Yusupov⁵

¹Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan;

²Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyzstan;

³Scientific Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan;

⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁵Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

Abstract

Aim. Purpose of the study. To study the clinical and functional features of the parameters of arterial stiffness in the elderly, depending on gender differences.

Materials and methods. The study included 497 therapeutic patients aged from 60 to 74 years. The average age of the examined patients was 65.1±3.9 years. All patients underwent a comprehensive clinical and instrumental examination. The study of the parameters of arterial stiffness and central arterial pressure (BP) was carried out on the AngioScan-01 apparatus (AngioScan-Electronics, Russia). Depending on the sex differences, the entire sample was divided into two age-matched groups: women (n=287) and men (n=210).

Results. In the group of women, systolic levels (138±20 mm Hg vs 134±19 mm Hg; p=0.018), central (137±20 mm Hg vs 133±19 mm Hg; p=0.024), average (46±9 mm Hg vs 45±6 mm Hg; p=0.018), pulse BP (53±16 mm Hg vs 50±14 mm Hg; p=0.038), the value of the double product (107.4±23.5 conventional units vs 101.4±22.5 conventional units; p=0.004), augmentation in-

Информация об авторах / Information about the authors

✉Муркамилов Илхом Торобекович – канд. мед. наук, и.о. доц. каф. факультетской терапии КГМА им. И.К. Ахунбаева, председатель правления Общества специалистов по хронической болезни почек Киргизии, нефролог, кардиолог, ГОУ ВПО «КРСУ им. первого Президента РФ Б.Н. Ельцина». E-mail: murkamilov.i@mail.ru

Айтбаев Кубаныч Авеночевич – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. патологической физиологии НИИ молекулярной биологии и медицины, член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Киргизии

✉Ilkhom T. Murkamilov – Cand. Sci. (Med.), Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin. E-mail: murkamilov.i@mail.ru

Kubanych A. Aitbaev – D. Sci. (Med.), Prof., Scientific Research Institute of Molecular Biology and Medicine

For citation: Murkamilov IT, Aitbaev KA, Fomin VV, Murkamilova ZA, Redzhapova NA, Yusupov FA. Clinical and functional characteristics of arterial stiffness in elderly. Systemic Hypertension. 2021; 18 (1): 31–36. DOI: 10.26442/2075082X.2021.1.200721

dex (AI) [22.1 (13.5, 31,3)% vs 15.9 (8.8; 24.9)%; $p=0.005$], the increase index at a pulse frequency of 75 per minute [23.2 (16.0; 30.5)% vs 15.9 (9.2; 23.5)%; $p=0.005$] and systole duration in percent [35.50±5.60 vs 34.24±4.53; $p=0.007$] were significantly higher than in the group of men. In addition, men showed a statistically significant increase in the average value of the alternative stiffness index (9.76±2.61 vs 8.17±2.03; $p=0.005$) and the dependence of the AI on age ($p<0.05$). At the same time, a statistically more significant correlation of central and peripheral hemodynamic parameters with the presence of elevated AI ($p<0.05$) was recorded in the group of women.

Conclusion. In older women, an increase in systolic, central, average, pulse BP is associated with an increase in AI and an increase in the magnitude of the double product. In the group of elderly men, the increase in the alternative vascular stiffness index contributes to an increase in the duration of the pulse wave. Statistically more pronounced correlation relationships between the value of the AI and clinical and hemodynamic parameters were recorded in elderly women.

Keywords: arterial stiffness, augmentation index, central arterial pressure, advanced age, sex differences

Введение

Во всем мире отмечается увеличение абсолютного числа и пропорции людей пожилого возраста. Например, в США в 2030 г. каждый 5-й житель будет старше 65 лет, а к 2050 г. численность этой возрастной группы увеличится до 88,5 млн человек при 38,7 млн человек в 2008 г. [1]. В Кыргызской Республике в 2017 г. численность лиц пожилого возраста составила 7,9%, а ожидаемая продолжительность жизни – 67,2 и 75,4 года для мужчин и женщин соответственно. Очевидно, что в ближайшие годы число людей пожилого возраста в республике будет неуклонно расти. Это может привести к росту показателей смертности от болезней органов кровообращения, так как старение организма сопровождается рядом изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, которые существенным образом влияют на продолжительность жизни пожилых людей.

Одним из ведущих механизмов возникновения и развития сердечно-сосудистых осложнений у пожилых лиц считаются функциональные и структурные изменения магистральных сосудов. Как известно, при старении уменьшаются эластичность и податливость сосудов, нарастает их жесткость, что выражается в росте общего периферического сопротивления [2]. Роль артериальной жесткости (АЖ) как интегрального показателя риска развития сердечно-сосудистых (ССЗ) и цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) показана во многих, в том числе и наших, клинико-эпидемиологических работах [3, 4]. Несмотря на то, что за последние годы произошли значительные сдвиги в терапии ССЗ у лиц пожилого возраста, смертность пациентов с этими заболеваниями остается высокой. Как установлено, ухудшение параметров АЖ у пожилых лиц, с одной стороны, отражает далеко зашедшие изменения функции и геометрии артерий, а с другой – существенно влияет на гемодинамику, увеличивая постнагрузку на миокард и ухудшая коронарную перфузию.

В настоящее время аугментационный индекс (АИ) и скорость распространения пульсовой волны используются для оценки эластических свойств артерий и аорты [5]. АИ характеризует вклад давления отраженной волны в пульсовое артериальное давление (ПАД) и позволяет количественно оценить тип кривой пульсовой волны. В литературе имеется большое количество работ, посвященных изучению измене-

ний структуры и функции артериальной стенки под действием факторов риска ССЗ [6–10], в то же время практически отсутствуют работы, посвященные исследованию особенностей АЖ у пожилых лиц с учетом половых различий.

Цель исследования – изучение клинико-функциональных особенностей параметров АЖ у лиц пожилого возраста в зависимости от половых различий.

Материалы и методы

В исследование включены 497 пациентов пожилого возраста терапевтического профиля, находившихся на обследовании и лечении в клинических отделениях кафедр факультетской терапии КГМА им. И.К. Ахунбаева и терапии №2 ГОУ ВПО «КРСУ имени первого Президента РФ Б.Н. Ельцина» г. Бишкек с сентября 2017 по октябрь 2018 г. За пожилой возраст принимали значения паспортного возраста от 60 до 74 лет [11]. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертензией (АГ), коронарной болезнью сердца, бронхиальной астмой (БА), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) и ЦВЗ проводились в соответствии с существующими стандартами и рекомендациями. Исследование одобрено комитетом по вопросам этики КГМА им. И.К. Ахунбаева. Тип исследования – одномоментное поперечное. Для достижения поставленной цели все обследованные пациенты в зависимости от половых различий подразделены на 2 группы: в 1-ю ($n=287$) вошли лица женского пола, во 2-ю ($n=210$) – мужского пола. Во всех случаях проведено комплексное клиническое обследование. У всех пациентов выполнялся сбор анамнеза (длительность течения АГ и СД 2), подсчет числа сердечных сокращений (ЧСС), измерение роста и массы тела с расчетом индекса массы тела (ИМТ) по общепринятой формуле. Артериальное давление (АД) измеряли на правой и левой руке в положении больного сидя после 10-минутного отдыха 2 раза через 5 мин, в анализ включали среднее 2 измерений. ЧСС измеряли в течение 1 мин в положении больного сидя после отдыха. Дополнительно у всех пациентов рассчитывался показатель двойного произведения (ДП), косвенно отражающий обеспечение кислородом миокарда на высоте нагрузки по формуле Andersen (1974 г.):

$$\text{ДП} = \text{ЧСС} \times \text{систолическое АД (САД)} / 100.$$

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. каф. факультетской терапии №1, проректор по научно-исследовательской и клинической работе ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Муркамиллова Жамила Абдилалимовна – заочный аспирант медицинского фак-та ГОУ ВПО «КРСУ им. первого Президента РФ Б.Н. Ельцина»

Реджапова Нодира Абдулахатовна – аспирант медицинского фак-та ОшГУ, врач-невролог

Юсупов Фуркат Абдулахатович – д-р мед. наук, проф., рук. каф. неврологии, психиатрии и медицинской генетики медицинского фак-та ОшГУ, член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Киргизии

Viktor V. Fomin – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Zhamila A. Murkamilova – Graduate Student, Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin

Nodira A. Redzhapova – Graduate Student, Osh State University

Furkat A. Yusupov – D. Sci. (Med.), Prof., Osh State University

Таблица 1. Клинико-инструментальные параметры обследованных групп пациентов
Table 1. Clinical and instrumental parameters of the patient groups examined

Показатели	Женщины (n=287)	Мужчины (n=210)	p
Возраст, лет	65,12±3,90	65,10±4,11	0,936
ИМТ, кг/м ²	28,17±5,53	27,73±4,51	0,343
ЧСС, уд/мин	78±13	75±12	0,061
САД, мм рт. ст.	138±20	134±19	0,018
ДАД, мм рт. ст.	85±10	84±10	0,121
САД, мм рт. ст.	137±20	133±19	0,024
Среднее АД, мм рт. ст.	46±9	45±6	0,018
ПАД, мм рт. ст.	53±16	50±14	0,038
ДП, усл.ед.	107,4±23,5	101,4±22,5	0,004
SI	7,97±1,12	7,91±0,86	0,544
aSI	8,17±2,03	9,76±2,61	0,005
VA	62,66±13,07	60,41±13,38	0,061
SatO ₂ мм рт. ст.	94,12±2,60	93,63±3,02	0,051
PD	788,6±132,0	809,9±130,8	0,075
ED	273,7±23,0	272,2±23,5	0,637
%ED	35,50±5,60	34,24±4,53	0,007
T1	102,1±12,2	109,1±12,5	0,005
T2	205,1±20,3	201,9±22,1	0,092
dTrp	103,0±21,5	92,8±21,4	0,005
AIp	22,1 (13,5; 31,3)	15,9 (8,8; 24,9)	0,005
AIp75	23,2 (16,0; 30,5)	15,9 (9,2; 23,5)	0,005
RI	42,5 (30,4; 55,8)	42,1 (30,4; 53,0)	0,332
AGI	-0,30(-0,40; -0,10)	-0,30 (-0,50; -0,10)	0,051
PWA	3,0 (3,2; 2,6)	2,9 (2,6; 3,2)	0,218
Длительность АГ, годы	7,0 (3,0; 13,0)	6,0 (3,0; -10,0)	0,500
Длительность СД 2, годы	10,0 (6,0; 15,0)	10,0 (5,0; 14,0)	0,515

Примечание: n – число пациентов, p – достоверность.

Note: n – number of patients, p – significance.

Исследование параметров АЖ и центрального АД (ЦАД) проводилось на аппарате «АнгиоСкан-01» (компания «АнгиоСкан-Электроникс», Россия) в соответствии с требованиями по подготовке испытуемого и процедуре проведения тестов [12]. За 24 ч до исследования исключались физические нагрузки и курение, прием кофеина, алкоголя и других стимуляторов.

В настоящем исследовании нами проанализированы следующие показатели АЖ: индекс аугментации (AIp) и жесткости (SI), альтернативный SI (aSI), возраст сосудистой системы (VA), возрастной индекс (AGI), индекс отражения (RI), индекс увеличения при частоте пульса (ЧП) 75 в минуту (ЧП=75; AIp75), длительность пульсовой волны (PD), амплитуда пульсовой волны (PWA), продолжительность систолы (ED), продолжительность систолы в процентах (%ED), время до 1-го пика (T1), время до 2-го пика (T2) и временной параметр (dTrp). AI рассчитывали как разницу между 2 и 1-м систолическими пиками давления пульсовой волны, выраженную в процентах от ПАД. Данный показатель характеризует вклад давления отраженной волны в ПАД и позволяет количественно оценить тип кривой пульсовой волны. Давлением аугментации принято называть разницу между давлением 1-го (T1) и 2-го (T2) систолического пика пульсовой волны. Именно эта часть ПАД существенно возрастает при повышении АЖ, обуславливая рост ЦАД и повышение постнагрузки на миокард левого желудочка (ЛЖ). AI вычисляли по формуле:

$$AIp = 100\% \times (D[T2] - D[T1]) / D[Tmax],$$

где D[Tn] – значение данных в момент n.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 компании StatSoft. Для каждой группы рассчитывались средние величины (M), стандартные отклонения (SD). Определялся характер распределения переменных: при нормальном распределении применялись критерии Стьюдента, при ненормальном – Манна–Уитни. Данные представлены в виде M±SD и 25; 75% процентилей. При выборе метода сравнения данных учитывалась нормальность распределения признака в подгруппах. Для определения влияния на AI тех или иных факторов риска применяли корреляционный анализ. При определении взаимосвязей между различными параметрами использовался корреляционный анализ Пирсона. Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

Результаты

Средний возраст обследованных составил 65,1±3,9 года. Общая характеристика пациентов приведена в табл. 1. Из нее видно, что средние значения возраста, ИМТ, ЧСС и диастолического АД (ДАД) в обследованных группах значимо не различались (p>0,05). Показатели САД, ЦАД, среднего АД, ПАД и величина ДП достоверно выше в группе женщин пожилого возраста (p<0,05). В одноименной группе имело место также существенное увеличение AI [22,1 (13,5; 31,3)% против 15,9 (8,8; 24,9)%; p=0,005], AIp75 [23,2 (16,0; 30,5)% против 15,9 (9,2; 23,5)%; p=0,005], %ED (35,50±5,60 против 34,24±4,53; p=0,007), T1 (102,1±12,2 против 109,1±12,5; p=0,005) и dTrp (103,0±21,5 против 92,8±21,4; p=0,005) по сравнению с группой мужчин пожилого возраста (см. табл. 1). В то же время в группе мужчин

Таблица 2. Клиническая и фармакологическая характеристика обследованных пациентов
Table 2. Clinical and pharmacological characteristics of the patients examined

Факторы риска и нозологические типы заболевания	Женщины (n=287)		Мужчины (n=210)		p
	абс.	%	абс.	%	
Курение	–		65	30,9	–
АГ	200	69,6	116	55,2	0,006
БА	6	2,0	4	1,9	0,781
Ишемическая болезнь сердца	30	10,4	33	15,7	0,046
Коморбидные заболевания	91	31,7	85	9,5	0,005
СД 2	40	13,9	34	16,1	0,535
ХОБЛ	20	6,9	45	21,4	0,005
ЦВЗ	22	7,6	8	3,8	0,005
Фармакологическая характеристика обследованных пациентов					
ИАПФ	57	19,8	31	14,7	0,150
БРА	34	11,8	15	7,1	0,005
ТПД	25	8,7	12	5,7	0,005
БКК	39	13,5	15	7,1	0,005
β-АБ (селективные)	61	21,2	28	13,3	0,020
Статины	15	5,2	14	6,6	0,069
Комбинация антигипертензивных препаратов	46	16,0	23	10,9	0,055

Таблица 3. Корреляционный анализ в обследованных группах больных
Table 3. Correlation analysis in the patient groups examined

Параметры	Женщины (n=287)		Мужчины (n=210)	
	АИ, %			
	r	p	r	p
Возраст, лет	0,047	0,427	0,216	0,002
ИМТ, кг/м ²	0,062	0,299	0,011	0,833
ЧСС, уд/мин	0,540	0,005	0,509	0,005
САД, мм рт. ст.	0,327	0,005	0,165	0,016
ДАД, мм рт. ст.	0,275	0,005	0,234	0,082
САД, мм рт. ст.	0,345	0,005	0,215	0,002
ПАД, мм рт. ст.	0,249	0,005	0,165	0,017
Среднее АД, мм рт. ст.	0,327	0,005	0,165	0,016
ДП, усл. ед.	0,170	0,004	0,274	0,005

Примечание: r – корреляция.

Note: r – correlation.

отмечалось статистически значимое увеличение среднего значения аСИ (9,76±2,61 против 8,17±2,03; $p=0,005$). Межгрупповой достоверной разницы в показателях сосудистого возраста, индекса отражения, степени насыщения периферической крови кислородом, PD, PWA, ED и T2 не получено ($p>0,05$). В исследуемых когортах длительность течения АГ и СД 2 являлись схожими (см. табл. 1).

При анализе факторов риска установлено, что курение в анамнезе или в момент проведения исследования выявлялось у 30,9% мужчин (табл. 2). Частота АГ (69,5% против 55,2%; $p=0,006$), коморбидной патологии (31,7% против 9,5%; $p=0,005$) и ЦВЗ (7,6% против 3,8%; $p=0,005$) оказалась достоверно выше в группе женщин по сравнению с лицами мужского пола. Напротив, доля лиц с коронарной болезнью сердца (15,7% против 10,4%; $p=0,046$) и ХОБЛ (21,4% против 6,9%; $p=0,005$) существенно выше среди мужчин. Исходно численность лиц с СД 2 и БА в обследованных группах была схожей (см. табл. 2).

Клинико-фармакологический анализ показал (см. табл. 2), что в группе женщин доля лиц, находящихся на режиме терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II – БРА (11,8% против 7,1%; $p=0,005$), тиазидоподобными диуретиками – ТПД (8,7% против 5,7%; $p=0,005$), блокаторами кальциевых каналов – БКК (13,5% против 7,1%; $p=0,005$) и β-адренобло-

каторами – β-АБ (21,2% против 13,3%; $p=0,020$), существенно выше, чем в группе мужчин. Полученная межгрупповая разница по комбинированной антигипертензивной терапии не достигала статистически значимого порога ($p=0,055$).

Для выявления ведущих факторов, оказывающих влияние на величину АИ у лиц пожилого возраста, проведен корреляционный анализ. При этом в качестве зависимой переменной выбран АИ, а в качестве независимых – показатели, которые могут оказать значимое влияние на прирост АИ: возраст, ИМТ, ЧСС, уровень САД, ДАД, САД, среднего АД, ПАД и ДП (табл. 3). Для достижения поставленной цели исследования корреляционный анализ проведен в каждой группе отдельно. В группе женщин пожилого возраста основными факторами, оказывающими влияние на величину АИ, стали ЧСС ($r=0,543$; $p=0,005$), уровень САД ($r=0,327$; $p=0,005$), ДАД ($r=0,275$; $p=0,005$), САД ($r=0,345$; $p=0,005$), среднего АД ($r=0,327$; $p=0,005$) и ПАД ($r=0,249$; $p=0,005$), а также величина ДП ($r=0,170$; $p=0,004$). В то же время в когорте пожилых мужчин прямая тесная взаимосвязь уровня АИ ассоциировалась с возрастом ($r=0,216$; $p=0,002$), ЧСС ($r=0,509$; $p=0,005$), уровнями САД ($r=0,165$; $p=0,016$), САД ($r=0,215$; $p=0,002$), среднего АД ($r=0,165$; $p=0,016$), ПАД ($r=0,165$; $p=0,017$) и величиной ДП ($r=0,274$; $p=0,005$). Следует отметить, что в представленных группах не реги-

стрировалась связь АИ с ИМТ ($p > 0,05$), а среди мужчин не получено зависимости АИ от уровня ДАД (см. табл. 3).

Обсуждение

Возраст – важный немодифицируемый фактор риска развития ССЗ. Увеличение АИ связывают со структурно-функциональной перестройкой сосудов и возрастанием сердечно-сосудистого риска. Как правило, прирост АИ указывает на плохой прогноз при ССЗ [6]. По данным литературы, у лиц старческого возраста высокая жесткость артерий и изменения характера кровотока в большей мере выражены у женщин [13]. Факторы, определяющие повышенную АЖ у лиц женского пола, могут быть как независимыми, так и зависимыми от менопаузы. К числу первых относятся меньшие размеры тела и артерий [14]. Имеются сведения о том, что в онтогенезе изменения АЖ носят фазный характер. Так, в препубертатном периоде у девушек отмечаются выраженная АЖ и более высокое ПАД по сравнению с юношами. В то же время в репродуктивном периоде артерии у женщин более растяжимы, чем у мужчин, что ассоциируется с более низким риском развития ССЗ [15, 16]. В работе М. Snijder и соавт. (2004 г.) обсуждалась роль половых различий в распределении жира и формировании АЖ, реализуемых, в том числе, и через изменения гликемического профиля. Однако исследования показали, что если абдоминальное ожирение и ассоциируется с большей жесткостью периферических артерий, то это не касается центральных артерий [17]. Известно, что гипоандрогенемия у мужчин и гиперандрогенемия у женщин связаны с повышенным риском развития коронарных событий, однако данные в отношении АЖ отсутствуют [18, 19]. По данным J. Staessen и соавт. (1989 г.), у женщин в постменопаузе при сниженном уровне эстрогена отмечался непропорциональный рост АД – суррогатного маркера АЖ [20]. Позитивное влияние заместительной гормональной терапии на индексы АЖ и АД отмечено в исследовании С. Rajkumar и соавт. [21]. Обобщая эти данные, можно утверждать, что половые различия параметров АЖ у пожилых людей являются весьма перспективным прогностическим маркером для широкого спектра заболеваний. Мы показали, что у женщин пожилого возраста средние значения параметров гемодинамики (за исключением уровня ДАД) и АЖ достоверно выше (см. табл. 1) и более значимо коррелировали с величиной АИ (см. табл. 3) по сравнению с мужчинами пожилого возраста. На наш взгляд, это связано с тем, что в когорте женщин пожилого возраста численность лиц с АГ, ЦВЗ и коморбидными заболеваниями оказалась существенно выше (см. табл. 2).

Прирост АИ является результатом уплотнения крупных артерий эластического типа и увеличения скорости распространения пульсовой волны, соответственно, более раннего (в поздней систоле, а не в ранней диастоле) возвращения отраженной волны обратно к восходящей аорте. В результате САД в аорте повышается, а ДАД снижается, сдвигая дальше к мелким артериям пульсирующий, а не однородный кровоток [6]. Это приводит к повышению постнагрузки для ЛЖ и последующей ее гипертрофии, ухудшению условий коронарной перфузии, дегенерации мелких артерий, особенно в почках и головном мозге. Мелкие артерии этих органов в наибольшей степени расширены по сравнению с другими органами, и поэтому неравномерные пульсации передаются к их капиллярам сильнее. В результате этого наряду с ухудшением работы сердца развиваются когнитивные нарушения и почечная дисфункция [6]. В нашей работе межгрупповых различий по уровню ДАД не получено (см. табл. 1), а результаты корреляционного анализа проде-

монстрировали (см. табл. 3) в группе женщин достоверную прямую связь величины АИ с диастолическим уровнем АД, чего не отмечалось в когорте мужчин.

В более ранних наблюдательных исследованиях показано, что ПАД является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений [22, 23]. Получены данные о тесной взаимосвязи между ЦАД, ССЗ и смертностью [24, 25], которые свидетельствуют о том, что ЦАД отражает взаимодействие ЛЖ с сосудистым руслом лучше, чем периферическое АД [6]. По данным отдельных исследований, ЦАД коррелирует с массой миокарда ЛЖ и его функцией [26]. В исследовании, проведенном нами ранее, получена связь АИ с лабораторными предикторами прогрессирования ССЗ и почечной дисфункцией [27]. Целесообразно отметить, что в нашем исследовании повышение АИ и других параметров АЖ в когорте пожилых женщин могло быть связано также с многочисленностью в этой группе лиц с АГ, ЦВЗ и коморбидными заболеваниями (см. табл. 2). Что касается фармакотерапевтических различий в группах исследуемых, то здесь отмечается значительный разрыв в показателях. Как это ни парадоксально, в группе женщин пожилого возраста лиц, принимающих БРА, ТПД, БКК, β -АБ, оказалось достоверно больше (см. табл. 2). Здесь следует отметить результаты исследования САФЕ (Conduit Artery Function Evaluation study), где показано, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в сочетании с БКК замедляют увеличение АЖ более эффективно, чем комбинация β -АБ с диуретиками, независимо от степени снижения АД [28]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что указанные фармакологические препараты способны уменьшить АЖ и снизить сердечно-сосудистые риски [29]. В частности, показано, что положительное влияние на параметры АЖ оказывают ИАПФ [30] и БРА [31] независимо от уровня АД. В работе К. Ferrigier и соавт. (2002 г.) установлено, что статины улучшают эластичность артерий у пациентов с семейной гиперхолестеринемией [32]. Повышение аСИ и тенденция увеличения длительности пульсовой волны в группе мужчин пожилого возраста можно объяснить более частой встречаемостью среди них случаев курения сигарет (30,9%). К тому же в указанной группе преобладали лица с ишемической болезнью сердца и ХОБЛ статистически достоверно (см. табл. 2). Влияние курения как фактора риска на развитие ишемической болезни сердца, возникновение ХОБЛ и ремоделирование сосудов признается всеми исследователями.

Заключение

У обследованных женщин пожилого возраста увеличение САД, ЦАД, среднего АД, ПАД ассоциируется с повышением АИ, ростом величины ДП, удлинением продолжительности систолы в процентах и параметра «время до первого пика». В группе мужчин пожилого возраста отмечались повышение аСИ и тенденцию увеличения длительности пульсовой волны. Статистически более выраженные корреляционные взаимосвязи между величиной АИ и клинико-гемодинамическими показателями регистрировались у женщин пожилого возраста. Учитывая полученные результаты, необходимо проведение (с целью вторичной профилактики) более тщательного мониторинга и своевременной коррекции параметров АЖ и показателей гемодинамики у пожилых лиц, особое внимание при этом следует уделить женщинам пожилого возраста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Lim MA, Townsend RR. Arterial compliance in the elderly: its effect on blood pressure measurement and cardiovascular outcomes. *Clin Geriatr Med* 2009; 25: 2: 191–205. DOI: 10.1016/j.cger.2009.01.001
- Конради А.О. Молодой и пожилой пациент с артериальной гипертензией: особенности лечения. Артериальная гипертензия. 2014; 20 (5): 406–14 [Konradi AO. Hypertension treatment in the young age and in the elderly. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2014; 20 (5): 406–14 (in Russian)]. DOI: 10.18705/1607-419X-2014-20-5-406-414
- Рогоза А.Н., Кавешников В.С., Трубачева И.А., и др. Состояние сосудистой стенки в популяции взрослого населения РФ на примере жителей города Томск, по данным исследования ЭССЕ-РФ. Системные гипертензии. 2014; 11 (4): 42–8 [Ragoza AN, Kaveshnikov VS, Trubacheva IA, et al. Vascular wall in adult population of Tomsk in the framework of the project ESSAY RF. *Systemic Hypertension*. 2014; 11 (4): 42–8 (in Russian)].
- Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В., и др. Оценка нефроцеребрального риска с использованием цистатина С у больных хронической болезнью почек. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2018; 118 (9): 10–6 [Murkamirov IT, Sabirov IS, Fomin VV, et al. Evaluation of nephrocerebral risk using cystatin C in patients with chronic kidney disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S.Korsakova*. 2018; 118 (9): 10–6 (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro201811809110
- Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 15 (2): 4–19 [Vasyuk YA, Ivanova SV, Shkolnik EL, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016; 15 (2): 4–19 (in Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19
- Laurent S, Cockcroft J, van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588–605. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl254
- Железнова Е.А., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е., и др. Жесткость сосудистой стенки у лиц молодого возраста с абдоминальным ожирением и ее связь с разными жировыми депо. Системные гипертензии. 2018; 15 (4): 76–82 [Zheleznova EA, Zhernakova YuV, Chazova IE, et al. Communication of subcutaneous, visceral, periaortic, epicardial fat and metabolic parameters with arterial stiffness in young people with abdominal obesity. *Systemic Hypertension*. 2018; 15 (4): 76–82 (in Russian)]. DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.180131
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55 (13): 1318–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.061
- Arnold N, Gori T, Schnabel RB, et al. Relation between Arterial Stiffness and Markers of Inflammation and Hemostasis—Data from the Population-based Gutenberg Health Study. *Scientific Reports* 2017; 7 (1): 6346. DOI: 10.1038/s41598-017-06175-2
- Оскола Е.В., Шубина А.Т., Заирова А.Р., и др. Эластические свойства сосудов, показатели функционального состояния почек и почечного кровотока у больных с ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа. Сахарный диабет. 2014; 3: 96–106 [Oskola EV, Shubina AT, Zairova AR, et al. Arterial stiffness, renal function and renal blood flow in patients with coronary artery disease, arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Saharnyi Diabet*. 2014; 3: 96–106 (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM2014396-106
- Всемирная организация здравоохранения. Всемирный доклад о старении и здоровье. 2016. Режим доступа: <http://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/ru>. Ссылка активна на 28.01.2016 [Vsemirnaya organizatsiya zdoravookhraneniya. *Vsemirnyy doklad o starenii i zdorov'e*. 2016. Available at: <http://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/ru>. Accessed 28.01.2016 (in Russian)].
- Парфенов А.С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «Ангиоскан-01». Поликлиника. 2012; 2 (1): 70–4 [Parfenov AS. Early diagnosis of cardiovascular diseases using hardware-software complex "Angioscan-01". *Poliklinika*. 2012; 2 (1): 70–4 (in Russian)].
- Fortier C, Agharazii M. Arterial stiffness gradient. *Pulse* 2015; 3 (3–4): 159–66. DOI: 10.1159/000438852
- Smulyan H, Asmar RG, Rudnicki A, et al. Comparative effects of aging in men and women on the properties of the arterial tree. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1374–80. DOI: 10.1016/S0735-1097(01)01166-4
- Ahimastos AA, Formosa M, Dart AM, Kingwell BA. Gender differences in large artery stiffness pre- and post puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5375–80. DOI: 10.1210/jc.2003-030722
- Bulpitt CJ, Rajkumar C, Cameron JD. Vascular Compliance as a measure of biological age. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 657–63. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1999.tb01586.x
- Snijder MB, Henry RM, Visser M, et al. Regional body composition as a determinant of arterial stiffness in the elderly: the HOORN study. *J Hypertens* 2004; 22: 2339–47.
- Dockery F, Agarwal S, Donaldson M, Bulpitt CJ. Androgen suppression in men leads to increased arterial stiffness and hyperinsulinaemia. *Clin Sci* 2003; 104: 195–201. DOI: 10.1042/cs1040195
- Dockery F, Bulpitt CJ, Agarwal S, et al. Effect of androgen suppression compared with androgen receptor blockade on arterial stiffness in men with prostate cancer. *J Androl* 2009; 30: 410–5. DOI: 10.2164/jandrol.108.006924
- Staessen JA, Bulpitt CJ, Fagard R, et al. The influence of menopause on blood pressure. Hypertension in postmenopausal women. Springer, Berlin, Heidelberg 1994; p. 15–26. DOI: 10.1007/978-3-642-79077-5_3
- Rajkumar C, Kingwell BA, Cameron JD, et al. Hormonal therapy increases arterial compliance in postmenopausal women. *JACC* 1997; 30: 350–6. DOI: 10.1016/S0735-1097(97)00191-5
- Gordin D, Wadén J, Forsblom C, et al. Pulse pressure predicts incident cardiovascular disease but not diabetic nephropathy in patients with T1D (The FinnDiane Study). *Diabetes Care* 2011; 34: 886–91. DOI: 10.2337/dc10-2013
- Groop PH, Thomas MC, Moran JL, et al. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in Type 1 D. *Diabetes* 2009; 58: 1651–8. DOI: 10.2337/db08-1543
- Benjo AM, Ryouo S, White AR, et al. Arginase inhibition attenuates vascular stiffness in aged rats. *Eur Heart J* 2006; 27: 876.
- Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39: 10–5.
- Wohlfahrt P, Wichterle D, Seidlerová J, et al. Relation of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy. The Czech Post-MONICA Study. *J Hum Hypertens* 2012; 26: 14. DOI: 10.1038/jhh.2011.78
- Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Айтбаев К.А., и др. Почечная дисфункция и показатели артериальной жесткости у лиц пожилого и старческого возраста. Успехи геронтологии. 2018; 4 (31): 549–55 [Murkamirov IT, Sabirov IS, Aitbaev KA, et al. Renal dysfunction and indicators of arterial hormity in persons of elderly and senile age. *Advances in gerontology*. 2018; 4 (31): 549–55 (in Russian)].
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure—lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–25.
- McEniery CM, Schmitt M, Qasem A, et al. Nebivolol increases arterial distensibility in vivo. *Hypertension* 2004; 44: 305–10.
- Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B, et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension* 2006; 48 (1): 80–6.
- Karalliedde J, Smith A, DeAngelis L, Miranda V, et al. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. *Hypertension* 2008; 51: 1617–23.
- Ferrier KE, Muhlmann MH, Baquet JP, et al. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and improves large artery stiffness in ISH. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1020–5. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)01717-5

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Комбинированная антигипертензивная и психокорректирующая терапия у больных артериальной гипертензией с тревожно-депрессивными расстройствами: есть ли преимущества?

В.В. Скибицкий, Ю.Е. Гинтер, А.В. Фендрикова✉, Д.В. Сиротенко

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

Аннотация

Актуальность. Артериальная гипертензия (АГ) и тревожно-депрессивные расстройства (ТДР) – часто встречающаяся в клинической практике коморбидная патология. Вместе с тем возможность включения антидепрессанта в состав антигипертензивной терапии (АГТ) для оптимального контроля АГ, а также для обеспечения вазопротективного эффекта изучена недостаточно.

Цель. Сравнение влияния традиционной АГТ и терапии, включающей антидепрессант, на показатели суточного профиля артериального давления (АД), жесткости сосудистой стенки и центрального аортального давления (ЦАД), выраженность тревоги и депрессии, а также на когнитивные функции (КФ) у больных АГ и ТДР.

Материалы и методы. В исследование включены 90 пациентов с АГ и ТДР, которые были рандомизированы в 2 группы: 1-я – больные, получавшие фиксированную комбинацию блокатора рецепторов ангиотензина II и диуретика, β-адреноблокатор и антидепрессант; 2-я – лица, принимавшие только трехкомпонентную АГТ. Всем пациентам до и через 24 нед были выполнены общеклиническое обследование, суточное мониторирование АД – СМАД (VpLab Vasotens, ООО «Петр Телегин», Россия) с оценкой показателей суточного профиля АД, ЦАД и сосудистой жесткости. Кроме того, проводилось тестирование по шкалам HADS, CES-D; КФ оценивались по Монреальской шкале.

Результаты. В группе больных, получавших антидепрессант, было отмечено более быстрое достижение целевого уровня АД на фоне назначения меньших доз блокатора рецепторов ангиотензина II. Через 6 мес терапии в обеих группах имела место сопоставимая положительная динамика основных показателей СМАД. В 1-й группе регистрировалось статистически более выраженное снижение как периферического аортального давления, так и ЦАД в ночные часы. В обеих группах больных отмечалось уменьшение индекса аугментации, однако статистически значимое улучшение показателей скорости распространения пульсовой волны в аорте и времени распространения отраженной волны регистрировалось лишь у лиц, получавших антидепрессант. В 1-й группе наблюдались регресс ТДР, а также значимое улучшение КФ.

Выводы. Применение сертралина в составе комбинированной АГТ у пациентов с АГ и ТДР способствовало более быстрому достижению целевых значений АД, значимому улучшению показателей СМАД (особенно в ночные часы), жесткости сосудистой стенки и ЦАД. Важно и то, что назначение сертралина сопровождалось регрессом тревожно-депрессивных симптомов, улучшением КФ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сосудистая жесткость, центральное аортальное давление, тревожно-депрессивные расстройства

Для цитирования: Скибицкий В.В., Гинтер Ю.Е., Фендрикова А.В., Сиротенко Д.В. Комбинированная антигипертензивная и психокорректирующая терапия у больных артериальной гипертензией с тревожно-депрессивными расстройствами: есть ли преимущества? Системные гипертензии. 2021; 18 (1): 37–42.

DOI: 10.26442/2075082X.2021.1.200723

ORIGINAL ARTICLE

Combined antihypertensive and psychocorrective therapy in patients with arterial hypertension and anxiety-depressive disorders: are there any advantages?

Vitaliy V. Skibitsky, Julia E. Ginter,
Alexandra V. Fendrikova✉,
Dmitriy V. Sirotenko

Kuban State Medical University, Krasnodar,
Russia

For citation: Skibitsky VV, Ginter JE,
Fendrikova AV, Sirotenko DV. Combined
antihypertensive and psychocorrective

Abstract

Relevance. Arterial hypertension (AH) and anxiety-depressive disorders (ADD) are comorbid pathologies that are common in clinical practice. At the same time, the possibility of including an antidepressant in antihypertensive therapy for optimal control of hypertension, as well as to ensure a vasoprotective effect, has not been studied enough.

Aim. To compare the effect of traditional antihypertensive therapy and therapy, including an antidepressant, on indicators of the daily profile of blood pressure (BP), stiffness of the vascular wall and central aortic pressure (CAP), the severity of anxiety and depression, as well as on cognitive function (CF) in patients AH and ADD.

Materials and methods. The study included 90 patients with AH and ADD, who were randomized into two groups: group 1 – patients who received a fixed combination of an angiotensin II receptor blocker and a diuretic, a β-blocker and an antidepres-

Информация об авторах / Information about the authors

Скибицкий Виталий Викентьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии
ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: vvsdoctor@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7750-7358

Гинтер Юлия Евгеньевна – аспирантка каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ.
E-mail: ginterjulia77@gmail.com

Vitaliy V. Skibitsky – D. Sci. (Med.), Prof., Kuban State Medical University.
E-mail: vvsdoctor@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7750-7358

Julia E. Ginter – Graduate Student, Kuban State Medical University.
E-mail: ginterjulia77@gmail.com

therapy in patients with arterial hypertension and anxiety-depressive disorders: are there any advantages? *Systemic Hypertension*. 2021; 18 (1): 37–42. DOI: 10.26442/2075082X.2021.1.200723

sant; group 2 – persons who took only three-component antihypertensive therapy. Before and after 24 weeks, all patients underwent a general clinical examination, 24-hour BP monitoring – ABPM (BpLab Vasotens, “Petr Telegin”, Russia) with an assessment of the daily profile of BP, CAP and vascular stiffness. In addition, testing was carried out on the HADS, CES-D scales; CF were rated according to the Montreal scale.

Results. In the group of patients treated with an antidepressant, it was noted that the target BP level was achieved more quickly when lower doses of angiotensin II receptor blockers were prescribed. After 6 months of therapy in both groups, there was a comparable positive dynamics of the main indicators of ABPM. In group 1, a statistically more pronounced decrease in both peripheral and CAP at night was recorded. In both groups of patients, a decrease in the augmentation index was noted; however, a statistically significant improvement in the parameters of the speed of propagation of the pulse wave in the aorta and the time of propagation of the reflected wave was recorded only in persons receiving antidepressant. In group 1, there was a regression of ADD, as well as a significant improvement in CF.

Conclusions. The use of sertraline as part of a combination antihypertensive therapy in patients with AH and ADD contributed to a more rapid achievement of target BP values, a significant improvement in ABPM (especially at night), vascular wall stiffness and CAP. It is also important that the appointment of sertraline was accompanied by a regression of anxiety-depressive symptoms, an improvement in CF.

Keywords: arterial hypertension, vascular stiffness, central aortic pressure, anxiety-depressive disorders

Введение

Проблема раннего выявления и эффективной фармакотерапии артериальной гипертензии (АГ) является одной из наиболее значимых в современной медицине, что обусловлено ее широкой распространенностью и значимым вкладом в смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2].

Несмотря на широкий спектр антигипертензивных препаратов (АГП), имеющихся в арсенале практикующего врача, контроль артериального давления (АД) недостаточно эффективен не только в России, но и во всем мире [1]. Так, согласно результатам крупного российского многоцентрового исследования КОМЕТА, целевого уровня (ЦУ) АД достигают лишь 28,1% пациентов [3]. Причин недостаточного контроля АД много, но одна из важных и не всегда учитываемых в клинической практике – недиагностированные тревожно-депрессивные расстройства (ТДР).

Многочисленные исследования последних лет свидетельствуют о том, что ТДР можно рассматривать как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и АГ [3]. По данным крупного российского клинико-эпидемиологического исследования КОМПАС, ТДР диагностируются у 52% больных АГ, однако выявляемость психоэмоциональных нарушений в общемедицинской сети остается крайне низкой [4].

Важным представляется и то, что депрессия, как и АГ, является фактором риска развития когнитивных нарушений, приводящих, с одной стороны, к социальной дезадаптации и потери трудоспособности, с другой – к формированию низкой приверженности фармакотерапии. Все это диктует необходимость изучения возможностей комплексного подхода к терапии пациентов, имеющих сочетание АГ и ТДР.

Несмотря на то, что сочетание АГ и ТДР часто встречается в клинической практике, однозначные рекомендации по ведению данной категории больных отсутствуют. Имеется небольшое количество исследований, посвященных комплексной антигипертензивной и психотропной фармакотерапии [5]. В то же время остается неясным, будет ли иметь такая комбинированная терапия преимущества перед традиционной в отношении усиления антигипертензивного эффекта, влияния на основные показатели суточного профиля АД, центрального аортального давления (ЦАД) и сосудистой жесткости, улучшения когнитивных функций (КФ).

В связи с изложенным целью настоящего исследования стало сравнение влияния традиционной антигипертензивной терапии (АГТ) и терапии, включающей антидепрессант, на показатели суточного профиля АД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД, выраженность тревоги и депрессии, а также на КФ у больных АГ и ТДР.

Материалы и методы

Исследование было проспективным открытым рандомизированным контролируемым в параллельных группах. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ (протокол №54 от 11.10.2017).

Критерии включения:

- 1) наличие АГ (уровень офисного АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.) [6];
- 2) ТДР, диагностированные при помощи специализированных шкал и подтвержденные психиатром;
- 3) подписанное пациентом информированное согласие на участие в исследовании.

Больные не включались при наличии одного и более критериев исключения: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в предшествующие 6 мес, вторичные АГ, стенокардия напряжения III–IV функционального класса, сложные нарушения ритма и проводимости, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса (NYHA), тяжелые сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз, врожденные и приобретенные пороки сердца у взрослых, непереносимость в анамнезе тиазидных диуретиков, блокаторов рецепторов ангиотензина II, дигидропиридиновых антагонистов кальция, тяжелая депрессия.

На первом этапе были обследованы 150 пациентов с АГ, которым проводилось тестирование с использованием шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS), шкалы-опросника Центра эпидемиологических исследований депрессии CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale). В результате скрининга в дальнейшее наблюдение были включены 90 пациентов с АГ и ТДР (36 мужчин и 54 женщины), медиана возраста 58,5 (47–65) лет.

При рандомизации методом «конвертов» были сформированы 2 группы: пациенты 1-й группы (n=46) получали фиксированную комбинацию валсартан + гидрохлоротиазид 80/12,5–320/12,5 мг/сут (Вальсакор Н, КРКА, Словения),

✉ Фендрикова Александра Вадимовна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: alexandra2310@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-4323-0813

Сиротенко Дмитрий Владимирович – анд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: dsirotenko1977@mail.ru

✉ Alexandra V. Fendrikova – Cand. Sci. (Med.), Kuban State Medical University. E-mail: alexandra2310@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-4323-0813

Dmitriy V. Sirotenko – Cand. Sci. (Med.), Kuban State Medical University. E-mail: dsirotenko1977@mail.ru

Таблица 1. Клинические характеристики больных на момент включения в исследование, Ме [25%; 75%]
Table 1. Clinical characteristics of patients at the time of enrolment in the study, Me [25%; 75%]

Характеристики	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=44)	p
Возраст, годы	58,5 [50,0; 65,0]	58,5 [47,0; 65,0]	0,624
Стаж АГ, годы	7,0 [4; 15]	5,0 [3; 11]	0,399
Индекс массы тела, кг/м ²	29,1 [26,2; 34,0]	31,4 [28,0; 36,3]	0,240
САД, мм рт. ст.	172,5 [165,0; 180,0]	170,0 [163,0; 180,0]	0,852
ДАД, мм рт. ст.	90,0 [85,0; 90,0]	87,0 [85,0; 90,0]	0,865
ЧСС, уд/мин	81,0 [76,5; 82,3]	80 [74,8; 81,9]	0,671
HADS тревога, баллы	12,0 [10,0; 14,0]	12,0 [9,0; 13,5]	0,456
HADS депрессия, баллы	9,5 [7,0; 11,0]	8,0 [6,5; 9,5]	0,099
CES-D, баллы	24,0 [21,0; 28,0]	24,0 [21,0; 31,0]	0,484
МОСА-тест, баллы	23,5 [21,0; 25,0]	23,5 [20,5; 25,5]	0,821
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	15,0 (32,6)	12 (27,7)	0,756
Сахарный диабет, n (%)	7,0 (13,04)	6,0 (13,9)	0,922

биспролол 2,5–5 мг/сут (Конкор, «Мерк», Германия) и антидепрессант сертралин 50 мг/сут (Золофт, «Пфайзер», США); больным 2-й группы (n=44) назначена традиционная АГТ, включающая фиксированную комбинацию валсартан + гидрохлоротиазид 80/12,5–320/12,5 мг/сут (Вальсакор Н, КРКА, Словения) и биспролол 2,5–5 мг/сут (Конкор, «Мерк», Германия). Выбор стартовой дозы блокаторов рецепторов ангиотензина II в составе фиксированной комбинации и ее титрация определялись исходным уровнем и динамикой офисного АД на фоне лечения.

Контроль эффективности АГТ в обеих группах оценивался через 4 нед (достижение ЦУ офисного АД). В случае недостаточной эффективности лечения доза валсартана увеличивалась. Через 4 нед вновь проводилось контрольное обследование, при отсутствии адекватного контроля АД на фоне приема максимальной дозы валсартана присоединялся амлодипин (Нормодипин, ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС, Россия) 5 мг/сут.

Всем пациентам при включении в исследование и через 6 мес терапии проводилось комплексное клиничко-инструментальное и лабораторное обследование, в том числе суточное мониторирование АД – СМАД (аппаратный комплекс VpLab Vasotens, ООО «Петр Телегин», Россия) в условиях свободного двигательного режима пациента с интервалами измерения 15 мин днем и 30 мин ночью. Наряду с традиционными показателями СМАД, такими как среднедневные и среднечасовые уровни систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), вариабельность, скорость (СУП) и величина утреннего подъема (ВУП) САД, ДАД, индекс времени (ИВ) АГ, суточный индекс, пульсовое АД (ПАД), оценивались параметры, характеризующие артериальную жесткость и ЦАД: время распространения отраженной волны (RWTT, мс), оценочную скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWV_{ao}, м/с), приведенные к САД 100 мм рт. ст. и частоте сердечных сокращений (ЧСС) 60 уд/мин [(RWTT пр (мс) и PWV_{ao} пр (м/с)], индекс аугментации (AI_x, %), систолическое аортальное давление (САД_{ao}, мм рт. ст.), диастолическое аортальное давление (ДАД_{ao}, мм рт. ст.), среднее давление в аорте (АД_{ao} ср, мм рт. ст.), индекс аугментации в аорте (AI_{хао}, %).

Кроме того, исходно и через 6 мес выполнялось тестирование с оценкой выраженности ТДР по упомянутым шкалам, когнитивных нарушений – при помощи Монреальской шкалы оценки КФ (МоСА-тест).

Результаты исследования обработаны с использованием программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки представлены медианами и интерквартильными интервалами. Сравнение выборок по количественным

показателям произведено с помощью U-критерия Манна–Уитни (для двух независимых групп), критерия Вилкоксона (для зависимых групп), по качественным – построение таблицы сопряженности и их анализ с применением критерия χ^2 в модификации Пирсона. Исходно установленный уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты

На момент включения в исследование обе группы больных были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания, антропометрическим и клиническим показателям, наличию сопутствующих заболеваний (табл. 1).

Через 4 нед терапии в 1-группе на фоне приема АГП и антидепрессанта ЦУ АД был зафиксирован у 27 (58,60%) пациентов, в то время как во 2-й группе (контрольной) – лишь у 13 (29,54%) больных ($p=0,054$). Согласно дизайну исследования, больным, не достигшим ЦУ АД, была увеличена доза валсартана до 320 мг/сут. По прошествии 8 нед от момента включения ЦУ АД в 1-й группе зарегистрирован у 41 (89,13%) больного, а во 2-й – у 34 (77,27%) больных. Присоединение амлодипина потребовалось 3 (6,52%) пациентам 1-й группы и 10 (22,72%) – 2-й. Таким образом, комбинация АГТ с антидепрессантом способствовала более быстрому достижению ЦУ АД. Кроме того, для достижения ЦУ АД в группе больных, получающих антидепрессант, потребовалась меньшая суточная доза блокаторов рецепторов ангиотензина II – 189 мг валсартана против 204 мг в группе контроля ($p < 0,06$).

Через 6 мес лечения в обеих группах наблюдалась положительная динамика основных параметров суточного профиля АД (табл. 2). Снижение среднесуточных и дневных показателей, таких как САД, ДАД, вариабельность АД, ИВ САД и ДАД, ПАД, а также ВУП и СУП АД было сопоставимо в обеих группах. В то же время в ночные часы зарегистрированы статистически значимые различия САД, ДАД и ИВ САД в сравниваемых группах.

При оценке параметров сосудистой жесткости (табл. 3) регистрировалось статистически значимое снижение AI_x, как центрального, так и периферического в обеих группах. Улучшение таких показателей, как RWTT, RWTT пр, PWV_{ao}, PWV_{ao} пр, отмечалось в обеих группах, но значимо ($p < 0,05$) – только в группе больных, получавших антидепрессант.

Кроме того, в обеих группах вмешательства было зафиксировано статистически значимое улучшение большинства показателей ЦАД, однако выраженность изменений САД_{ao}, ДАД_{ao} и АД_{ao} ср оказалась большей ($p < 0,05$) в группе пациентов, принимавших АГП и антидепрессант (см. табл. 3).

Таблица 2. Динамика показателей СМАД у пациентов с АГ и ТДР на фоне фармакотерапии, Ме [25%; 75%]
Table 2. Dynamics of 24-h BPM indicators in patients with AH and ADD during pharmacotherapy, Me [25%; 75%]

Показатель	1-я группа (n=46)		$\Delta_1\%$	2-я группа (n=44)		$\Delta_2\%$	$p_{\Delta_1-\Delta_2}$
	до лечения	через 24 нед лечения		до лечения	через 24 нед лечения		
САД ₂₄ , мм рт. ст.	138,5 [128,25; 150,5]	121,0 [116,0; 125,75]*	-12,64	135,5 [127,25; 149,5]	124,0 [118,75; 130,0]*	-8,49	нд
ДАД ₂₄ , мм рт. ст.	84,0 [74,25; 93,75]	74,0 [70,25; 80,0]*	-11,90	81,5 [76,0; 90,0]	76,0 [73,0; 83,0]*	-6,75	нд
САД _д , мм рт. ст.	140,5 [131; 153,5]	124,0 [120,0; 129,0]*	-11,74	138,0 [127,0; 152,25]	126,0 [120,5; 131,5]*	-8,70	нд
ДАД _д , мм рт. ст.	85,5 [75,25; 97]	75,5 [73; 82,75]*	-11,70	81,5 [76,75; 92]	77 [74,75; 77]	-5,52	нд
ИБ САД _д , %	56,0 [21,0; 79,5]	13,0 [6,0; 24,25]*	-76,79	41,5 [24,5; 76,75]	18,0 [25,0; 7,5]*	-56,63	нд
ИБ ДАД _д , %	35,5 [12,5; 75]	9,5 [4,25; 32,75]*	-73,24	27,5 [12,75; 48,5]	14,5 [5,75; 33,5]	-47,27	нд
ВарСАД _д , мм рт. ст.	15 [13; 18,75]	14 [12; 17]	-6,67	17 [14; 20]	15 [10; 17,25]*	-11,75	нд
ВарДАД _д , мм рт. ст.	12 [10; 14,75]	11 [12; 10]	-8,33	13 [11; 14,25]	12 [9; 15,25]	-7,69	нд
САД _н , мм рт. ст.	132,5 [119,25; 145]	111,5 [106; 118,75]*	-15,80	129,5 [119; 146,5]	116,5 [109; 122,75]	-10,04	0,038
ДАД _н , мм рт. ст.	78,0 [70,5; 86,75]	68,0 [61,0; 73,75]*	-12,82	76,0 [69,75; 82,75]	70,0 [64,0; 74,75]*	-7,89	0,025
ИБ САД _н , %	75,5 [28,5; 99,5]	7,5 [0; 23,0]*	-90,07	63,5 [28,5; 100,0]	19,0 [4,5; 34,75]*	-70,08	0,025
ИБ ДАД _н , %	56 [26; 91,5]	15 [3,25; 50,25]*	-73,21	53 [27; 70,75]	26,5 [6; 43,75]*	-50,0	нд
ВарСАД _н , мм рт. ст.	12,0 [11; 15,75]	10,5 [9,0; 13,0]*	-12,5	12,0 [8,75; 15,0]	10 [10; 13,25]	-16,67	нд
ВарДАД _н , мм рт. ст.	9,5 [8,0; 12,0]	8,0 [7,0; 10,0]*	-15,79	10 [7,75; 11,25]	9,0 [7,0; 11,0]	-10,0	нд
ВУП САД, мм рт. ст.	44,5 [32,25; 52,5]	38,5 [31,25; 48,00]*	-13,48	47,5 [36,75; 55,5]	23,5 [49,5; 30,5]	-35,79	нд
ВУП ДАД, мм рт. ст.	33,0 [29,25; 44,0]	31,0 [23,0; 34,75]	-6,06	39 [29,75; 46,25]	26 [20,75; 34,5]*	-33,3	0,046
СУП САД, мм рт. ст./ч	21,5 [40,0; 12,0]	16 [11,0; 28,0]	-25,58	20,5 [12,75; 36,00]	15,5 [9,75; 20,50]	-24,39	нд
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	16,0 [10,0; 31,5]	10,0 [7,0; 17,0]*	-37,5	16,0 [10,0; 29,5]	13,0 [6,75; 22,75]	-18,75	нд
ПАД, мм рт. ст.	53,5 [44,0; 64,0]	46,0 [39,0; 54,0]*	-15,18	54,00 [42,50; 67,00]	49,00 [41,00; 52,50]*	-14,14	нд
ЧСС, уд/мин	76 [69,0; 79,5]	66,5 [62,0; 73,0]	-3,62	77,5 [68,0; 78,5]	68 [64,0; 72,0]	-1,38	0,840

* $p < 0,05$ – для различий показателей до и через 24 нед лечения в группах; $\Delta_1\%$ и $\Delta_2\%$ – динамика показателя (в %) через 24 нед лечения в группах; $p_{\Delta_1-\Delta_2}$ – для различий показателей $\Delta\%$ между 1 и 2-й группами; нд – недостоверно; САД₂₄ – среднесуточное значение САД, ДАД₂₄ – среднесуточное значение ДАД, САД_д – средненежное значение САД, ДАД_д – средненежное значение ДАД, САД_н – средненежное значение САД, ДАД_н – средненежное значение ДАД, ВарСАД_д – вариабельность САД днем, ВарДАД_д – вариабельность ДАД днем, ВарСАД_н – вариабельность САД ночью, ВарДАД_н – вариабельность ДАД ночью.

* $p < 0,05$ – for differences between indicators before and after 24 weeks of treatment; $\Delta_1\%$ and $\Delta_2\%$ – dynamics of the indicator (%) after 24 weeks of treatment in groups; $p_{\Delta_1-\Delta_2}$ – for differences in $\Delta\%$ between groups 1 and 2.

Проведенное в начале исследования тестирование по шкале CES-D выявило наличие в 1-й группе клинически выраженной депрессии у 38 (82,60%), субклинической – у 8 (17,39%) больных, а во 2-й группе – у 35 (79,54%) и 9 (20,45%) лиц соответственно. При повторном опросе после завершения исследования в группе, получающей антидепрессант, отмечался регресс депрессивной симптоматики у 45 (97,82%) больных, у 1 (2,17%) человека сохранялась клинически выраженная депрессия. В группе контроля существенной динамики психоэмоционального статуса не наблюдалось: у 3 (6,81%) пациентов депрессия не диагностировалась, у 35 (79,54%) – сохранялась клинически выраженная депрессия, у 6 (13,63%) – субклиническая.

Динамика показателей тревоги и депрессии по шкале HADS на фоне лечения в обеих группах представлена в табл. 4.

Исходно оценка по MoCA выявила сопоставимое снижение КФ в обеих группах больных – медиана составила 23,5 [21; 25] – для 1-й группы, [20,75; 25,25] – для 2-й группы) балла. Через 6 мес на фоне применения комбинированной АГТ и психокорректирующей терапии отмечалось улучшение КФ – количество баллов по MoCA-тесту увеличилось до 26 [24,0; 27,0] ($p=0,00021$), тогда как в группе сравнения динамика показателей данного теста не отмечалась – 23,5 [19,5; 25,0].

Обсуждение

В проведенном исследовании оценивалась сравнительная эффективность применения антидепрессанта в составе традиционной комбинированной АГТ по сравнению с назначе-

нием только АГТ у больных АГ с ТДР. Применение антидепрессанта способствовало более быстрому достижению ЦУ АД на фоне назначения меньших доз валсартана. Кроме того, в 1-й группе по сравнению с контрольной режее требовалось добавление в схему лечения амлодипина.

Лечение сопровождалось позитивной статистически значимой динамикой большинства показателей СМАД в обеих группах. Однако в группе, больные которой получали антидепрессант, отмечалось более выраженное снижение АД в ночное время. Важно и то, что комбинированная АГТ и психокорректирующая терапия способствовала улучшению параметров ЦАД и сосудистой жесткости, в частности, статистически значимое RWTT, RWTT пр, PWVao и PWVao пр было отмечено лишь в основной группе.

Различие результатов в двух группах исследования, по-видимому, обусловлено наличием некоторых общих патогенетических механизмов в формировании АГ и ТДР, воздействие на которые позволило получить лучший результат в группе с применением сертралина. Как известно, при депрессии наблюдается гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadреналовой систем, приводящая к высвобождению кортизола и катехоламинов, стимуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что способствует поддержанию высокого АД [7]. Кроме того, при депрессивных расстройствах имеют место аномальное функционирование серотонинергической системы, и, как результат, гиперсимпатикотония [8, 9]. Таким образом, коррекция ТДР может способствовать улучшению контроля АГ. Данные литературы, посвященные этой проблеме, носят ограниченный и нередко противоречивый харак-

Таблица 3. Динамика показателей артериальной ригидности и ЦАД у больных с АГ и ТДР на фоне фармакотерапии, Ме [25%;75%]
Table 3. Dynamics of arterial stiffness indicators and CBP in patients with AH and ADD during pharmacotherapy, Me [25%; 75%]

Показатель	1-я группа (n=46)		$\Delta_1\%$	2-я группа (n=44)		$\Delta_2\%$	$p\Delta_1-\Delta_2$
	до лечения	через 24 нед лечения		до лечения	через 24 нед лечения		
RWTT, мс	127,0 [120,0; 133,0]	132,5 [128,0; 138,0]*	3,06	125,5 [118,5; 132,0]	128,0 [120,5; 135,5]	3,3	нд
RWTT пр, мс	140,0 [129,0; 151,0]	142,5 [137,0; 154,0]*	1,84	135,0 [127,0; 142,5]	138,5 [131; 143,5]	0,71	0,04
PWVao, м/с	10,7 [9,9; 11,3]	10,4 [9,6-10,8]*	-2,7	10,9 [9,5; 11,4]	10,4 [9,2; 11,1]	-1,99	нд
PWVao пр, м/с	10,0 [9,0; 10,0]	9,0 [8,0; 10,0]*	0,96	9,8 [8,0; 10,0]	9,0 [8,0; 10,0]	-1,45	нд
Alx, %	-5,5 [-24,0; -6,0]	-15,5 [-34,0; -3,0]*	-65,0	2,5 [-11,0; -7,0]	-9,5 [-20,0; -2,0]*	-82,5	нд
Alxao, %	25,5 [19; 35]	22,0 [12,0; 28,0]*	-31,0	29 [25,25; 32,5]	24,5 [19,0; 27,8]*	-19,6	нд
САДао дн, мм рт. ст.	129,5 [123,0; 140,0]	115,5 [111,0; 119,0]*	-11,8	131,0 [119,5; 138,0]	118,0 [114,5; 122,0]*	-9,10	нд
ДАДао дн, мм рт. ст.	87,5 [77,0; 100,0]	77,0 [74,0; 84,0]*	-11,4	84,5 [79,5; 95,0]	79,0 [75,5; 86,5]	-8,3	нд
АДао срн, мм рт. ст.	108,0 [100,0; 118,0]	97,0 [91,0; 100,0]*	-12,9	107,0 [101,0; 113,0]	98,5 [95,0; 102,5]*	-9,9	нд
САДао н, мм рт. ст.	126,0 [114,0; 135,0]	104,0 [100,0; 110,0]*	-16,6	123,5 [112,0; 135,0]	110,0 [103,0; 115,0]*	-9,12	0,015
ДАДао н, мм рт. ст.	79,5 [72,0; 89,0]	69,0 [62,0; 76,0]*	-16,1	78,0 [71,5; 86,0]	71,0 [66,0; 78,0]*	-9,94	0,022
АДао срн, мм рт. ст.	103,5 [95,0; 112,0]	86,0 [81,0; 92,0]*	-16,5	101,0 [93,0; 107,5]	90,0 [83,5; 95,5]*	-6,94	0,003

* $p < 0,05$ – для различий между показателями до и через 24 нед лечения в каждой группе; н – ночью; дн – днем.

* $p < 0.05$ – for differences between groups before and after 24 weeks of treatment.

Таблица 4. Динамика показателей тревоги и депрессии по шкале HADS у больных АГ с ТДР на фоне фармакотерапии
Table 4. Dynamics of anxiety and depression indicators by the HADS scale in hypertensive patients with ADD during pharmacotherapy

Характеристики	1-я группа (n=46)		2-я группа (n=44)		p
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
HADS тревога					
Отсутствие выраженных симптомов, n (%)	1 (2,17)	42 (91)*	1 (2,27)	2 (4,54)	0,0001
Субклинически выраженная тревога, n (%)	15 (32,6)	3 (6,52)*	13 (29,54)	11 (25)	0,0156
Клинически выраженная тревога, n (%)	30 (65,1)	1 (2,17)*	30 (68,18)	31 (70,45)	0,0001
HADS депрессия					
Отсутствие выраженных симптомов, n (%)	4 (8,69)	42 (91,3)*	3 (6,81)	2 (4,54)	0,0001
Субклинически выраженная депрессия, n (%)	14 (30,43)	3 (6,52)*	13 (29,54)	17 (38,63)	0,0002
Клинически выраженная депрессия, n (%)	28 (60,86)	1 (2,17)*	28 (63,63)	25 (56,81)	0,0001

* $p < 0,05$ – для различий между показателями до и через 24 нед лечения; p – значимость различий между 1 и 2-й группами через 24 нед лечения.

* $p < 0.05$ – for differences between indicators before and after 24 weeks of treatment; p is the significance of differences between groups 1 and 2 after 24 weeks of treatment.

тер [10]. Предполагается, что при АГ на фоне применения антидепрессантов снижается уровень кортизола, подавляется активность симпатической нервной системы [11, 12]. Данные факты объясняют более значимый антигипертензивный эффект терапии, включавшей сертралин.

Кроме того, имеются данные о противовоспалительном действии селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, что представляется важным, поскольку и при депрессии, и при сердечно-сосудистых заболеваниях имеет место повышение маркеров системного воспаления (фактора некроза опухоли, интерлейкина-1, интерлейкина-6, интерферона- γ и других провоспалительных цитокинов) [13–15]. В то же время именно воспаление и связанное с ним развитие эндотелиальной дисфункции ответственны за повышение артериальной ригидности [37] у больных депрессией [16]. Взаимосвязь депрессии и сосудистой жесткости была продемонстрирована в нескольких исследованиях, и эта связь более выражена при коморбидной АГ [17, 18]. Имеются данные об уменьшении артериальной жесткости на фоне терапии антидепрессантами. Так, в исследовании N. Kokras и соавт. показано, что успешное лечение антидепрессантом сопровождалось улучшением функции эндотелия и уменьшением сосудистой жесткости у больных депрессией, независимо от наличия АГ [19]. Единичные исследования свидетельствуют и о регрессе параметров ЦАД

на фоне применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина у лиц с АГ и ТДР [5]. Изложенное объясняет статистически значимое улучшение показателей сосудистой жесткости и ЦАД, продемонстрированное в нашей работе.

Нарушения КФ ассоциированы с наличием не только АГ, но и ТДР, что объясняется общей патогенетической основой – эндотелиальной дисфункцией, а также неадекватным контролем АД как таковым. В проведенном нами исследовании было отмечено уменьшение выраженности когнитивного дефицита на фоне применения антидепрессанта, чего не наблюдалось в группе контроля. Полученные результаты отчасти согласуются с данными других авторов, в соответствии с которыми применение сертралина у лиц с депрессией (без АГ) способствовало улучшению КФ [20]. Эти факты представляются важными, поскольку коррекция когнитивных нарушений может обеспечить повышение приверженности терапии и, как результат, более значимую эффективность проводимого лечения.

Заключение

Применение сертралина в составе комбинированной АГТ у пациентов с АГ и ТДР способствовало более быстрому достижению целевых значений АД, значимому улучшению

показателей СМАД (особенно в ночные часы), жесткости сосудистой стенки и ЦАД. Важно и то, что назначение сертралина сопровождалось регрессом тревожно-депрессивных симптомов, улучшением КФ. Таким образом, совместное использование антигипертензивных и психокорригирующих средств при наличии АГ и ТДР может обещивать оптимальный контроль АГ, подразумевающий не

только длительное поддержание АД на ЦУ, но и наличие органопротективных, в частности вазопротективных, эффектов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

- 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 ЭССЭ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (4): 4–14 [Boitsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among persons aged 25-64: prevalence, awareness, treatment and control. Based on the materials of the ESSE study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014; 13 (4): 4–14 (in Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2018 г. – слово за европейскими экспертами. Системные гипертензии. 2018; 15 (3): 6–10 [Chazova IE, Zhermakova YV. Guidelines for diagnostics and treatment of hypertension 2018 – European experts' opinion. Systemic Hypertension. 2018; 15 (3): 6–10 (in Russian)]. DOI: 10.26442/2075-082_2018.3
- Погосова Н.В., Бойцов С.А., Оганов Р.Г., и др. Психосоциальные факторы риска у амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в 30 городах России: по данным исследования КОМЕТА. Кардиология. 2018; 58 (11): 5–16 [Pogosova NV, Boitsov SA, Oganov RG, et al. Psychosocial Risk Factors in Ambulatory Patients With Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease of 30 Cities in Russia: Data from the КОМЕТА (Comet) Study. Kardiologiya. 2018; 58 (11): 5–16 (in Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2018.11.10193
- Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смудевич А.Б., и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Результаты программы КОМПАС. Кардиология. 2004; 44 (1): 48–54 [Oganov RG, Ol'binskaia LI, Smulevich AB, et al. Depressii i rasstroistva depressivnogo spektra v obshchemeditsinskoi praktike. Rezul'taty programmy KOMPAS. Kardiologiya. 2004; 44 (1): 48–54 (in Russian)].
- Скибицкий В.В., Скибицкий А.В., Фендрикова А.В. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на показатели жесткости сосудистой стенки у больных с неконтролируемой артериальной гипертензией и депрессивными расстройствами. Рос. кардиол. журн. 2016; 4: 76–82 [Skibitsky VV, Skibitsky AV, Fendrikova AV. Influence of combination antihypertension therapy on the parameters of vessel wall rigidity in non-controlled arterial hypertension patients with depression. Russian Journal of Cardiology. 2016; 4: 76–82 (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-4-76-82
- Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Рос. кардиол. журн. 2020; 25 (3): 3786 [Arterial'naia gipertenziia u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020; 25 (3): 3786 (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
- Veith RC, Lewis N, Linares OA, et al. Sympathetic nervous system activity in major depression. Basal and desipramine-induced alterations in plasma norepinephrine kinetics. Arch Gen Psychiatry 1994; 51 (5): 411–22. DOI: 10.1001/archpsyc.1994.03950050071008
- Brindley RL, et al. Serotonin and serotonin transporters in the adrenal medulla: a potential concentrator for modulating the sympathetic response to stress. ACS Chemical Neurobiology 2017; 8(5): 943–54. DOI: 10.1021/acscchemneuro.7b00026
- Stockmeier CA. Involvement of serotonin in depression: evidence from postmortem and imaging studies of serotonin receptors and the serotonin transporter. J Psychiatr Res 2003; 37 (5): 357–73. DOI: 10.1016/s0022-3956(03)00050-5
- Razavi Ratki SK, Seyedhosseini S, Valizadeh A, et al. Can antidepressant drug impact on blood pressure level in patients with psychiatric disorder and hypertension? A randomized trial. Int J Prev Med 2016; 7: 26. DOI: 10.4103/2008-7802.174891
- Vreeburg SA, Krujtzter BP, van Pelt J, et al. Associations between sociodemographic, sampling and health factors and various salivary cortisol indicators in a large sample without psychopathology. Psychoneuroendocrinology 2009; 34 (8): 1109–20. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2009.04.024
- Scalco AZ, Rondon MU, Trombetta IC, et al. Muscle sympathetic nervous activity in depressed patients before and after treatment with sertraline. J Hypertens 2009; 27 (12): 2429–36. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283310e0e
- Pizzi C, Mancini S, Angeloni L, et al. Effects of selective serotonin reuptake inhibitor therapy on endothelial function and inflammatory markers in patients with coronary heart disease. Clin Pharmacol Ther 2009; 86 (5): 527–32. DOI: 10.1038/clpt.2009.121
- Zou W, Feng R, Yang Y, et al. Changes in the serum levels of inflammatory cytokines in antidepressant drug-naïve patients with major depression. PLoS One 2018; 13 (6): e0197267. DOI: 10.1371/journal.pone.0197267
- Taleb S. Inflammation in atherosclerosis. Arch Cardiovasc Dis 2016; 109 (12): 708–15. DOI: 10.1016/j.acvd.2016.04.002
- Van Bussel BC, Schouten F, Henry RM, et al. Endothelial dysfunction and low-grade inflammation are associated with greater arterial stiffness over a 6-year period. Hypertension 2011; 58 (4): 588–95. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.174557
- Peng L, Bi S, Liu X, et al. Association between depressive symptoms and arterial stiffness: a cross-sectional study in the general Chinese population. BMJ open 2020; 10 (2): e033408. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-033408
- Van Sloten TT, Mitchell GF, Sigurdsson S, et al. Associations between arterial stiffness, depressive symptoms and cerebral small vessel disease: cross-sectional findings from the AGES-Reykjavik Study. J Psychiatry Neurosci 2016; 41 (3): 162–8. DOI: 10.1503/jpn.140334
- Kokras N, Papadopoulou E, Georgiopoulos G, et al. The effect of treatment response on endothelial function and arterial stiffness in depression. A prospective study. J Affective Disorders 2019; 252: 190–200. DOI: 10.1016/j.jad.2019.04.024
- Schrijvers D, Maas YJ, Pier MP, et al. Psychomotor changes in major depressive disorder during sertraline treatment. Neuropsychobiology 2009; 59 (1): 34–42. DOI: 10.1159/000205516

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Специфика влияния двойных изломов ритмограммы на суточную вариабельность синусового ритма больных легочной и артериальной гипертензией

А.В. Соболев✉, Г.В. Рябыкина, Е.Ш. Кожемякина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Введение. В отличие от ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности и ряда других заболеваний при артериальной (АГ) и легочной гипертензии (ЛГ) ухудшение функционального состояния больного часто не сопровождается уменьшением параметров его вариабельности синусового ритма (ВСР) на длительных промежутках времени. Более того, увеличение возраста и нарастание артериального давления у больных с гипертензией может приводить не к снижению, а к нарастанию параметров суточной ВСР. Замечено, что при гипертензии на синусовом ритме становится больше так называемых двойных изломов ритмограммы (ДИР) – последовательностей интервалов RR «короткий–длинный–короткий–длинный», которые могут сильно повлиять на суточную ВСР.

Цель. Изучить специфику влияния ДИР на суточную ВСР при АГ и ЛГ.

Материал и методы. Проанализировано 300 холтеровских записей электрокардиограммы, в том числе 67 записей условно здоровых лиц, 20 записей больных с ИБС с подтвержденным коронарной ангиографией поражением сосудов, 126 записей больных АГ и 87 записей больных идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ). При анализе суточной ВСР использовали модификацию разработанного в Национальном медицинском исследовательском центре кардиологии метода анализа ВСР, учитывающего наличие ДИР.

Результаты. Показано, что ДИР отражают процессы регулирования синусового ритма, на которые ИБС и гипертензии влияют по-разному. При ИБС существенно (по сравнению с нормой) уменьшаются и частота появления ДИР, и их влияние на суточную ВСР. При гипертензиях частота появления ДИР возрастает; на участках без ДИР прослеживается четкая тенденция к снижению ВСР по сравнению с нормой; на участках с ДИР эта тенденция менее выражена или отсутствует, а в возрастах старше 50 лет ВСР нарастает.

Заключение. При исследовании суточной ВСР больных АГ и ИЛГ необходимо учитывать влияние ДИР на нарастание ВСР.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, легочная гипертензия

Для цитирования: Соболев А.В., Рябыкина Г.В., Кожемякина Е.Ш. Специфика влияния двойных изломов ритмограммы на суточную вариабельность синусового ритма больных легочной и артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2021; 18 (1): 43–49. DOI: 10.26442/2075082X.2021.1.200722

ORIGINAL ARTICLE

Specificity of the effect of double fractures of the rhythmogram on the daily variability of the sinus rhythm in patients with pulmonary and arterial hypertension

Alexander V. Sobolev✉, Galina V. Ryabykina, Elena Sh. Kozhemyakina

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

For citation: Sobolev AV, Ryabykina GV, Kozhemyakina ESh. Specificity of the effect of double fractures of the rhythmogram on the daily variability of the sinus rhythm in patients with pulmonary and arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2021; 18 (1): 43–49. DOI: 10.26442/2075082X.2021.1.200722

Abstract

Introduction. In contrast to coronary heart disease (CHD), heart failure and a number of other diseases, in arterial and pulmonary hypertension, the deterioration of the functional state of the patient is often not accompanied by a decrease in the parameters of his sinus rhythm variability (SRV) for long periods of time. Moreover, an increase in age and an increase in blood pressure in patients with hypertension may lead not to a decrease, but to an increase in the parameters of daily SRV. It is noted that with hypertension on the sinus rhythm, the number of so-called double fractures of the rhythmogram (DFR) – sequences of RR intervals "short-long-short-long" – becomes greater, which can greatly affect the daily SRV.

Aim. To study the specifics of the effect of DFR on daily SRV in arterial and pulmonary hypertension.

Materials and methods. 300 Holter ECG records were analyzed, including 67 records of healthy persons, 20 records of CHD patients with CAG-confirmed vascular damage, 126 records of patients with arterial hypertension and 87 records of patients with idiopathic pulmonary hypertension. In the analysis of daily SRV, a modification of the SRV analysis method developed at the National Medical Research Center of Cardiology, taking into account the presence of DFR, was used.

Results. It is shown that DFR reflects the processes of regulation of the sinus rhythm, which are affected differently by CHD and hypertension. In CHD, the frequency of DFR and its effect on the daily SRV significantly decreases (compared to

Информация об авторах / Information about the authors

✉Соболев Александр Владимирович – д-р техн. наук, вед. науч. сотр. лаб. ЭКГ отд. новых методов диагностики ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: ecg.newtekh@gmail.com

Рябыкина Галина Владимировна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. лаб. ЭКГ отд. новых методов диагностики ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Кожемякина Елена Шамилевна – программист лаб. ЭКГ отд. новых методов диагностики ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

✉Alexander V. Sobolev – D. Sci. (Tech.), National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: ecg.newtekh@gmail.com

Galina V. Ryabykina – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Cardiology

Elena Sh. Kozhemyakina – Programmer, National Medical Research Center of Cardiology

the norm). With hypertension, the frequency of the appearance of DFR increases; there is a clear trend towards a decrease in SRV in comparison with the norm in the areas without DFR; in areas with DFR, this trend is less pronounced or absent, and at ages over 50 years, SRV increases.

Conclusion. When studying the daily SRV of patients with arterial and idiopathic pulmonary hypertension, it is necessary to take into account the effect of DFR on the increase in SRV.

Keywords: heart rate variability, coronary heart disease, arterial hypertension, pulmonary hypertension

Введение

Аномалии в работе сердечно-сосудистой системы приводят не только к появлению различных нарушений ритма сердца, но и к изменениям свойств синусового ритма как такового. Эти свойства называют вариабельностью синусового ритма (ВСР).

Обычно анализ ВСР не используется для диагностики конкретных заболеваний. Единственным результатом анализа ВСР, предлагаемым Американской ассоциацией кардиологов для использования в диагностических целях, является следующее наблюдение: малая величина суточной ВСР при сахарном диабете – это ранний признак диабетической нейропатии. Основная цель анализа ВСР больного – оценка его функционального состояния: прогноз риска внезапной смерти или опасных осложнений при разных заболеваниях, оценка тяжести заболевания, оценка эффективности лечения и т.д. Интерес к ВСР вызван прежде всего свойством сердечного ритма, замеченным еще медиками Древнего Китая: уменьшение или исчезновение изменчивости частоты сердечных сокращений (ЧСС) больного свидетельствует об ухудшении его состояния. Р.М. Баевский объясняет это свойство ритма концепцией о связи адаптационных возможностей организма человека с его ВСР: малая ВСР отражает плохую адаптируемость сердечно-сосудистой системы к случайным или постоянно действующим воздействиям на организм [1]. В связи с этим обычно выдвигается следующее требование к количественным параметрам ВСР: при ухудшении состояния больного параметры ВСР должны уменьшаться, а при улучшении состояния – нарастать.

Начиная с 1960-х годов ВСР изучают в состоянии покоя на коротких (до 5 мин) промежутках времени при выполнении жестких требований к стационарности ритма [2]. При этом используют две основных характеристики синусового ритма: ЧСС покоя и определяемую тем или иным способом величину сопутствующей этой ЧСС синусовой аритмии. В качестве параметров ВСР используют характеристики гистограммы распределения интервалов RR, производные от этих характеристик, в том числе параметры вариационной пульсометрии [2, 3], а также спектральные характеристики последовательности интервалов RR [2, 4]. Многочисленные исследования показали, что ухудшение функционального состояния пациента коррелирует как с увеличением ЧСС покоя, так и со снижением сопутствующей этой ЧСС синусовой аритмии. Так, ЧСС покоя 85 уд/мин и выше достоверно увеличивает риск сердечной смерти как при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, так и в общей популяции [5], а близость ритма покоя к вкопанному ритму независимо от величины ЧСС значительно повышает риск сердечной смерти при инфаркте миокарда [6].

В 1980-е годы с появлением коммерческих систем холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) началось активное изучение ВСР на длительных (в основном суточных) промежутках времени. Изучалась ВСР больных с различной сердечно-сосудистой и другой патологией. Было опубликовано множество работ по анализу ВСР на длительных промежутках времени. В подавляющем боль-

шинстве этих работ использовались количественные параметры ВСР, обсуждаемые в статье [4]. Фактически это были параметры, применяемые при анализе стационарного ритма на коротких промежутках времени, или их модификации. Поэтому использование этих параметров на длительных промежутках времени было эффективным лишь при анализе стационарных (т.е. ригидных или близких к ригидным) ритмов, характеризующих очень плохое функциональное состояние человека [7]. В результате, несмотря на появление тысяч работ по анализу ВСР на длительных промежутках времени, общепризнано полезными для клиники оказалось всего три результата [4]:

1) узкая гистограмма распределения интервалов NN (SDNN<50 мс, TINN<15 и др.) у больных, перенесших инфаркт миокарда, является предиктором внезапной смерти;

2) узкая гистограмма распределения интервалов NN при сердечной недостаточности является предиктором ухудшения состояния больного и летального исхода;

3) малая величина параметра rNN50 при сахарном диабете является ранним признаком диабетической нейропатии.

Хорошо известно, что анализа сердечного ритма только при ЧСС покоя часто бывает недостаточно для адекватной оценки состояния сердечно-сосудистой системы. Для уточнения этой оценки используют нагрузочную пробу, тест 6-минутной ходьбы и др. Такие тесты позволяют выяснить, при каких ЧСС начинают проявляться патологии в работе сердечно-сосудистой системы. Аналогичную информацию можно получать и при холтеровском мониторировании ЭКГ.

В конце 1990-х годов в НИИ кардиологии Российского кардиологического научно-производственного комплекса был разработан метод анализа ВСР на длительных промежутках времени, базирующийся на оценке вариаций коротких участков ритмограммы (АВСР-ВКР). Метод изложен в различных статьях и монографиях [7–9]. Достоинством метода является возможность не только характеризовать суточную ВСР как единое целое, но и оценивать поведение синусового ритма в течение суток в различных диапазонах изменения ЧСС.

Одной из характеристик суточной ВСР, используемых в этом методе, является **средневзвешенная вариация ритмограммы (СВВР)** – параметр, учитывающий как распределение ЧСС в течение суток, так и связь между ЧСС и величиной сопутствующей этой ЧСС синусовой аритмии. Уменьшение СВВР трактуется как снижение ВСР, а СВВР ниже пороговых значений считается отражением патологически низкой суточной ВСР.

Использование СВВР позволило эффективно связывать изменения суточной ВСР здоровых лиц и больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность и некоторые другие [7], с динамикой их функционального состояния. В подавляющем большинстве случаев при этих заболеваниях среднегрупповые значения СВВР оказываются меньше, чем в сопоставимых по возрасту группах здоровых лиц. Более того, ухудшение функционального состояния конкретного обследуемого (начало забо-

левания, нарастание сердечной недостаточности, появление осложнений после операции коронарного шунтирования и др.), как правило, сопровождается уменьшением его СВВР, а улучшение функционального состояния – увеличением СВВР.

При артериальной (АГ) и легочной гипертензии (ЛГ) ухудшение функционального состояния больного часто не сопровождается уменьшением параметров его ВСП на длительных промежутках времени, даже на уровне среднегрупповых значений. Более того, возникают парадоксальные ситуации, когда увеличение возраста и нарастание артериального давления у больных АГ и ЛГ приводит не к снижению, а к нарастанию параметров суточной ВСП. Это относится и к параметрам, обсуждаемым в статье [4], и к параметру СВВР. Естественно предположить, что гипертензия оказывает специфическое влияние на ВСП на длительных промежутках времени и необходим поиск количественных параметров ВСП, учитывающих это влияние.

Двойные изломы ритмограммы

Анализ синусового ритма на длительных промежутках времени показывает следующее. Иногда на последовательности интервалов RR, которую мы далее будем называть ритмограммой, появляются так называемые двойные изломы, т.е. четверки последовательных интервалов RR – RR1, RR2, RR3, RR4, для которых выполнены соотношения $RR1 < RR2 > RR3 < RR4$ либо соотношения $RR1 > RR2 < RR3 > RR4$. Схематическое изображение двойных изломов ритмограммы (ДИР) приведено на рис. 1.

ДИР могут являться результатом различных нарушений ритма, например экстрасистол, атриовентрикулярных блокад 3:2 и т.д. Но они встречаются и в последовательностях нормальных синусовых интервалов RR. Далее мы будем говорить только о ДИР, порождаемых интервалами RR между нормальными синусовыми кардиоциклами.

ДИР встречаются и у здоровых лиц, и у больных с разными заболеваниями. Примеры участка без двойных изломов и участка с двойными изломами на одной и той же суточной ритмограмме здорового обследуемого приведены на рис. 2.

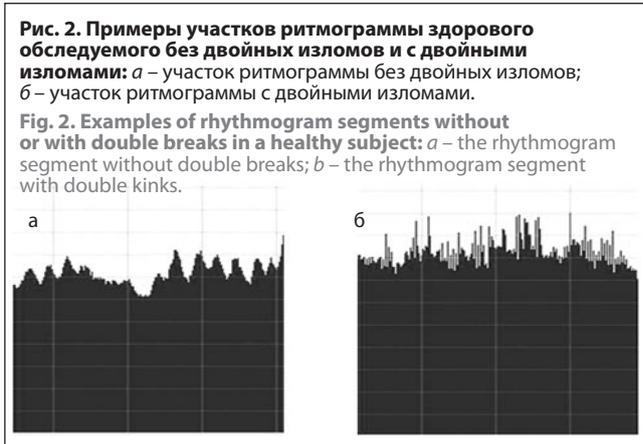
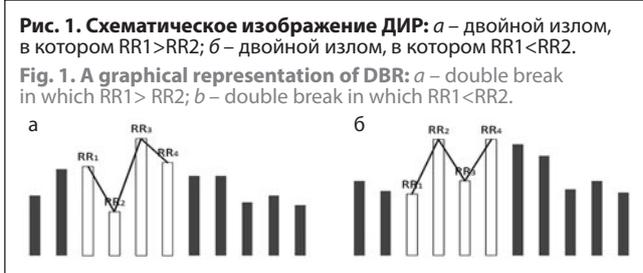
Само по себе наличие на ритмограмме двойных изломов не свидетельствует о каких-либо патологиях. Но замечено, что в некоторых случаях количество ДИР возрастает при ухудшении функционального состояния организма человека. Например, оно может резко вырасти у перетренированных спортсменов [10]. Замечено также, что количество ДИР увеличивается у больных с разными формами АГ, а также у больных с идиопатической ЛГ (ИЛГ).

Большое число двойных изломов на суточной ритмограмме приводит к тому, что значения параметров ВСП сильно нарастают и перестают адекватно отражать характер суточной ВСП. Например, визуальный анализ ритмограмм больных ИЛГ в возрасте 40–59 лет показывает, что у этих больных ДИР встречаются чаще и более выражены, чем у здоровых лиц аналогичного возраста, а на участках ритмограммы, свободных от ДИР, ВСП у больных ИЛГ меньше, чем у здоровых лиц этого возраста. В результате в возрасте 40–59 лет ВСП в группе больных ИЛГ сопоставима с ВСП в группе здоровых лиц. Все это свидетельствует о необходимости учета возможного наличия ДИР при анализе суточной ВСП.

Цель настоящего исследования – изучить специфику влияния ДИР на суточную ВСП при АГ и ЛГ.

В ходе исследования решались две задачи:

1. Оценить частоту появления ДИР в течение суток при ЛГ и АГ в сопоставлении с частотой появления ДИР в норме и при ИБС.



2. Выяснить, чем отличается влияние ДИР на суточную ВСП при ЛГ и АГ от влияния ДИР на суточную ВСП в норме и при ИБС.

Материал и методы

Анализируемый материал

Мы провели анализ суточных записей ЭКГ четырех групп обследуемых.

1. Группа контроля – 67 условно здоровых лиц (29 женщин и 38 мужчин в возрасте от 18 до 55 лет).

2. Группа АГ – 126 больных АГ (66 мужчин и 60 женщин в возрасте от 18 до 59 лет), установленной по данным клинического обследования.

3. Группа ИЛГ – 40 больных ИЛГ I–IV функциональных классов (4 мужчин и 36 женщин в возрасте от 18 до 56 лет), подтвержденной данными клинического обследования, ультразвуковым исследованием сердца и катетеризацией правых отделов сердца. Некоторые из больных ИЛГ были обследованы два и более раза при разных госпитализациях. Всего рассматривали результаты 87 обследований больных ИЛГ.

4. Группа ИБС – 20 больных с ИБС (19 мужчин и 1 женщина в возрасте от 40 до 59 лет), у которых по данным коронароангиографии выявили поражение сосудов и которые впоследствии были направлены на ангиопластику.

Суточное холтеровское мониторирование ЭКГ проводилось с использованием комплекса «Союз» фирмы «ДМС Передовые Технологии» (Россия). Всего было проанализировано 300 холтеровских записей ЭКГ.

Суточная ВСП оценивались в сопоставимых по возрасту подгруппах групп контроля, АГ, ИЛГ и ИБС. Распределение по возрастам всех групп больных приведено в табл. 1.

Модификация метода АВСП-ВКР, учитывающая наличие на ритмограмме двойных изломов

При анализе суточной ВСП мы использовали метод, являющийся развитием разработанного в Национальной медицинском исследовательском центре кардиологии метода АВСП-

Таблица 1. Распределение по возрастам обследованных из разных групп

Table 1. Distribution of subjects examined from different groups by age

Возраст, лет	18–29	30–39	40–49	50–59	Всего
Контроль	25	19	17	6	67
АГ	10	18	40	58	126
ИЛГ	27	19	21	20	87
ИБС	-	-	13	7	20

Таблица 2. Деление шкалы ЧСС на диапазоны

Table 2. Ranging of the heart rate scale

i	1	2	3	4	5	6	7	8
ЧСС	>105	105–93	92–84	83–76	75–69	68–64	63–59	<59

ВКР. Параметры ВСР по результатам суточного мониторинга ЭКГ определяются следующим образом* [11]:

1. Часть ритмограммы (последовательности интервалов RR), содержащую только интервалы RR между синусовыми кардиокомплексами, разбивают на короткие участки по 33 интервала RR. Для каждого короткого участка ритмограммы определяют ЧСС и вариацию короткого участка ритмограммы:

$VKP = \sum \text{abs}[RR(k+1) - RR(k)]$ ($k=1, \dots, 32$),
характеризующую величину ВСР на этом участке.

2. На ритмограмме выделяют все двойные изломы, т.е. четверки последовательных интервалов RR[j], RR[j+1], RR[j+2], RR[j+3], для которых различие между соседними интервалами RR составляет не менее 24 мс и выполняются неравенства

$RR[j] < RR[j+1] > RR[j+2] < RR[j+3]$
или неравенства

$RR[j] > RR[j+1] < RR[j+2] > RR[j+3]$.

Все короткие участки ритмограммы делят на участки, содержащие ДИР, и участки, не содержащие ДИР.

3. Шкала ЧСС делится на диапазоны, упорядоченные по убыванию ЧСС (табл. 2).

Каждый короткий участок ритмограммы относят к группе с номером, равным номеру диапазона, в который попала его ЧСС. После этого для каждого диапазона ЧСС с номером i вычисляют следующие характеристики:

- $n(i)$ – количество коротких участков ритмограммы, попавших в диапазон с номером i;
- $VKPM(i)$ – среднее значение величин ВКР всех коротких участков ритмограммы, попавших в диапазон с номером i;
- $n1(i)$ – количество коротких участков ритмограммы, попавших в диапазон с номером i и не содержащих ДИР;
- $VKPM1(i)$ – среднее значение величин ВКР коротких участков ритмограммы, попавших в диапазон с номером i и не содержащих ДИР;
- $n2(i)$ – количество коротких участков ритмограммы, попавших в диапазон с номером i и содержащих ДИР;
- $VKPM2(i)$ – среднее значение величин ВКР по коротким участкам ритмограммы, попавших в диапазон с номером i и содержащих ДИР;
- $ПДИЧСС(i) = n2(i)/n(i) \times 100\%$ – выраженная в процентах доля коротких участков ритмограммы с двойными изломами в диапазоне с номером i.

4. Для всей суточной ритмограммы определяют следующие параметры:

- $ПДИ = \sum (n2(i), i=1, \dots, 8) / \sum (n(i), i=1, \dots, 8) \times 100\%$ – выраженная в процентах доля коротких участков ритмограммы, со-

держащих двойные изломы, к общему числу ее коротких участков.

- СВВР, ее части, не содержащей двойных изломов (СВВР1), и части, содержащей двойные изломы (СВВР2) – величины

$СВВР = \sum (n(i) \times q(i) \times VKPM(i)) / \sum (n(k), k=1, \dots, 8)$,

$СВВР1 = \sum (n1(i) \times q(i) \times VKPM1(i)) / \sum (n1(k), k=1, \dots, 8)$,

$СВВР2 = \sum (n2(i) \times q(i) \times VKPM2(i)) / \sum (n2(k), k=1, \dots, 8)$,

где $i, k=1, \dots, 8$ – номера диапазонов, а коэффициенты $q(i)$ задаются [2–4] равенствами $q(1)=3.04$, $q(2)=2.75$, $q(3)=2.33$, $q(4)=1.88$, $q(5)=1.56$, $q(6)=1.34$, $q(7)=1.15$ и $q(8)=1$.

Величина СВВР является количественной характеристикой ВСР на всем исследуемом участке, величина СВВР1 характеризует ВСР на части суточной ритмограммы без двойных изломов, а величина СВВР2 характеризует ВСР на части ритмограммы с двойными изломами.

5. Для количественной оценки степени различия ВСР на части ритмограммы с ДИР и ВСР на части ритмограммы без ДИР вводили дополнительный параметр – коэффициент влияния двойных изломов (КВДИ) = СВВР2/СВВР1. Смысл применения КВДИ при анализе ВСР заключается в следующем. Большой размах ДИР увеличивает СВВР2, а малость ВСР на участках без ДИР уменьшает значения СВВР1. И то, и другое приводит к увеличению КВДИ.

При статистической обработке материала применялось программное обеспечение Statistica 7.0 StatSoft Inc. Для оценки различий между двумя независимыми выборками был использован непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Частота появления ДИР в исследуемых группах

Среднегрупповые значения процентов коротких участков ритмограммы с двойными изломами, отвечающих всем суткам наблюдения (ПДИ) и различным диапазонам изменения ЧСС (ПДИЧСС) в различных возрастных подгруппах групп контроля, ИЛГ, АГ и ИБС, приведены в табл. 3.

Обсудим наиболее важные свойства ДИР, отраженные в результатах, содержащихся в табл. 3.

ДИР как элемент регулирования синусового ритма

Поскольку ДИР встречаются у здоровых и условно здоровых лиц всех возрастов в любых диапазонах ЧСС, можно считать, что так же, как и дыхательная аритмия, ДИР *естественны для синусового ритма – они отражают процесс самого быстрого регулирования скорости поступ-*

*Соболев А.В., Рябыкина, Г.В., Кожемякина Е.Ш. Способ количественной оценки суточной вариабельности сердечного ритма. Изобретение №2614886, от 30.03.2017.

Таблица 3. Среднегрупповые значения параметров ПДИЧСС и ПДИ в возрастных подгруппах групп контроля, АГ, ИЛГ и ИБС
Table 3. Mean group values of the percentage of HRDBR short segments and DBR parameters in age subgroups of control groups, АН, IPH and IHD

Группа	Контроль				ИЛГ			
	18–29 (n=25)	30–39 (n=19)	40–49 (n=17)	50–59 (n=6)	18–29 (n=27)	30–39 (n=19)	40–49 (n=21)	50–59 (n=20)
Возраст, лет								
Диапазон ЧСС, уд/мин	ПДИЧСС, %				ПДИЧСС, %			
>105	7,1	6,5	6,9	8,0	5,6	10,8	4,6	30,0
93–105	10,5	5,5	4,0	7,5	5,5	12,9	7,8	17,0
84–92	19,2	10,6	6,0	8,3	10,5	11,1	7,8	13,8
76–83	31,3	17,8	11,5	12,0	16,3	13,4	10,7	15,7
69–75	39,9	23,2	16,8	13,1	27,7	18,2	18,6	18,1
64–68	47,8	31,8	19,1	13,3	41,8	27,9	25,9	22,8
59–63	64,1	39,1	26,0	16,1	57,9	41,1	39,4	31,2
<59	79,6	51,1	46,4	27,6	75,4	66,3	66,2	45,0
ПДИ	36,7	19,5	17,3	13,6	25,5	26,7	25,4	29,4
Группа	АГ				ИБС			
Возраст, лет	18–29 (n=10)	30–39 (n=18)	40–49 (n=40)	50–59 (n=58)	18–29 (n=0)	30–39 (n=0)	40–49 (n=13)	50–59 (n=7)
Диапазон ЧСС, уд/мин	ПДИЧСС, %				ПДИЧСС, %			
>105	4,8	3,2	6,0	13,9	–	–	0,0*	–
93–105	10,8	3,2	7,2	12,4	–	–	0,0*	0,0**
84–92	14,2	8,4	9,1	12,4	–	–	0,6**	0,3**
76–83	29,9	15,7	10,5	10,9	–	–	1,3**	0,4*
69–75	48,7	25,6	12,0	14,1	–	–	4,2**	0,7*
64–68	65,6	36,8	19,2	23,0	–	–	6,3*	1,4*
59–63	80,4	52,0	33,4*	31,8	–	–	11,7*	3,3**
<59	92,4	65,9	50,8*	50,9	–	–	18,3**	15,1
ПДИ	44,9	33,6	23,1	27,0	–	–	10,2	3,1

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ (здесь и далее сравнения проводились для подгрупп групп патологий с подгруппами группы контроля одинаковых возрастных диапазонов).

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ (hereinafter, comparisons were made for the subgroups of disease groups with the subgroups of control groups of the same age ranges).

ления крови в кровеносную систему, заключающийся в попеременном уменьшении и увеличении интервалов RR по типу бигеминии в рамках заданной ЧСС.

Поскольку ДИР возникают на ритмограмме не все время (в противном случае ПДИ был бы всегда равен 100%), можно предположить, что быстрое регулирование ритма – это механизм поддержания гомеостаза, который можно охарактеризовать частотой запроса организма на быстрое регулирование и возможностью реализации этого запроса.

Сочетание частоты запроса на быстрое регулирование ритма и возможности его реализации характеризуется частотой встречаемости ДИР на всей ритмограмме и в разных диапазонах ЧСС (т.е. параметрами ПДИ и ПДИЧСС).

Частота появления ДИР в норме

В норме согласование запроса на быстрое регулирование ритма с возможностью реализации этого запроса полностью отвечает ранее установленным свойствам ВСР [7–9]: чем меньше ЧСС, тем больше возможностей для быстрого регулирования синусового ритма, порождающего ДИР. Отражением этого является нарастание среднегрупповых значений ПДИЧСС при снижении ЧСС во всех возрастных подгруппах группы контроля.

Естественно предположить, что механизм быстрого регулирования наиболее эффективно реализуется у здоровых молодых людей. Отражением такой эффективной регуляции является монотонность нарастания среднегрупповых значений ПДИЧСС при переходе к более низкой ЧСС, наблюдаемая для всех без исключения исследуемых диапазонов в подгруппе 18–29 лет группы контроля.

В подгруппах группы контроля возрастов 30 и более лет снижаются и возможности регулирования синусового ритма по сравнению с возрастными до 30 лет. Это проявляется в тенденции к снижению ПДИЧСС в большинстве диапазонов изменения ЧСС при переходе к более старшим возрастным подгруппам. Но в то же время после 30 лет начинают появляться затруднения в работе сердечно-сосудистой системы, приводящие к дисбалансу кровообращения, требующему дополнительного регулирования ритма. Такие затруднения появляются в диапазоне высоких ЧСС и проявляются тенденциями к нарастанию ПДИЧСС при переходе от нормокардии к тахикардии.

Влияние ИБС и гипертоний на частоту появления ДИР

Частота появления ДИР во всех исследуемых группах зависит от двух факторов: диапазона ЧСС и возраста обследуемого. При сопоставлении величин ПДИЧСС и ПДИ в группах контроля, ИБС, АГ и ИЛГ выявляются как некоторые общие тенденции в частоте появления ДИР, так и существенные различия между группами ИБС и гипертонии.

Во всех возрастных подгруппах всех исследуемых групп при ЧСС < 84 уд/мин процент участков с ДИР имеет четкую тенденцию к нарастанию при снижении ЧСС, причем во всех подгруппах он резко нарастает при переходе к диапазону брадикардии (ЧСС < 59 уд/мин). При этом в возрастах 50–59 лет и в норме, и при гипертонии наблюдается нарастание ПДИЧСС при переходе ЧСС от нормокардии к тахикардии (ЧСС > 105 уд/мин).

Таблица 4. Возрастная динамика среднегрупповых значений основных параметров суточной ВСР в группах контроля, АГ, ИЛГ и ИБС
Table 4. Age dynamics of the mean group values of the main parameters of daily SRV in the control groups, AH, IPH and IHD

Группа	Контроль				ИЛГ			
	18–29 (n=25)	30–39 (n=19)	40–49 (n=17)	50–56 (n=6)	18–29 (n=27)	30–39 (n=19)	40–49 (n=21)	50–56 (n=20)
Параметры,	Среднегрупповые значения				Среднегрупповые значения			
СВВР, мс	1462	1058	871	711	888+	792*	810	734
СВВР1, мс	1178	973	807	672	671++	631++	704	551
СВВР2, мс	1860	1385	1169	988	1373**	1115*	1064	1038
КВДИ	1,6	1,4	1,5	1,5	2,2*	1,8**	1,5	2,1
Группа	АГ				ИБС			
	18–29 (n=10)	30–39 (n=18)	40–49 (n=40)	50–56 (n=58)	18–29 (n=0)	30–39 (n=0)	40–49 (n=13)	50–56 (n=7)
Параметры	Среднегрупповые значения				Среднегрупповые значения			
СВВР, мс	1419	1084	764	741	–	–	753	519*
СВВР1, мс	1084	845	646**	623	–	–	728	512
СВВР2, мс	1847	1420	1061	1001	–	–	961	724*
КВДИ	1,8	1,7*	1,7	1,6	–	–	1,3	1,4

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,001$; ++ $p < 0,0001$.

Вместе с тем необходимо отметить два принципиальных различия во влиянии ИБС и гипертензий на частоту появления ДИР.

1. В обеих возрастных подгруппах группы ИБС среднегрупповые значения ПДИ и ПДИЧСС во всех диапазонах ЧСС в разы (и почти для всех диапазонов ЧСС статистически значимо) меньше, чем в соответствующих подгруппах группы контроля. В то же время во всех возрастных подгруппах групп АГ и ИЛГ среднегрупповые значения ПДИ и ПДИЧСС сопоставимы со значениями в соответствующих подгруппах группы контроля, а в возрастах 30 и более лет во многих случаях их превышают.

2. В группе ИБС среднегрупповые значения ПДИЧСС во всех диапазонах ЧСС снижаются при переходе от возрастов 40–49 лет к возрастам 50–56 лет. В группах контроля, АГ и ИЛГ ситуация иная: в диапазонах ЧСС > 75 уд/мин наблюдается тенденция к увеличению ПДИЧСС при переходе от возрастов 40–49 лет к возрастам 50–59 лет, причем эта тенденция проявляется сильнее при гипертензии, особенно при ИЛГ.

Влияние АГ, ИЛГ и ИБС на суточную ВСР и ВСР на участках с двойными изломами и без двойных изломов

Среднегрупповые значения ВСР, отвечающие всей ритмограмме (СВВР), ее части, не содержащей двойных изломов (СВВР1), части, содержащей двойные изломы (СВВР2), а также КВДИ приведены в табл. 4. Приведенные в таблице данные указывают как на сходство, так и на принципиальные различия во влиянии ДИР на ВСР при ИБС и гипертензии. Укажем на наиболее важные проявления этого влияния.

1. Для всех возрастных подгрупп всех исследуемых групп среднегрупповые значения СВВР2 превышают среднегрупповые значения СВВР1. Следует отметить, что для всех 300 рассмотренных нами суточных записей ЭКГ выполнялись соотношения СВВР2 > СВВР1. Таким образом, ВСР на части ритмограммы с двойными изломами всегда превышает ВСР на части той же ритмограммы без двойных изломов.

2. Ранее [7–9] мы показали, что в норме суточные ВСР имеют тенденцию к снижению при увеличении возраста обследуемых. Из результатов, приведенных в табл. 4, вытекает, что в норме тем же фундаментальным свойством обладает ВСР на частях ритмограммы без ДИР и с ДИР:

и СВВР1, и СВВР2 в норме имеют тенденцию к снижению при увеличении возраста обследуемых.

3. Тенденция к снижению ВСР при увеличении возраста и на всей ритмограмме, и на ее частях с ДИР и без ДИР имеет место и для большинства исследуемых нами групп и подгрупп. Во всех подгруппах групп АГ и ИБС и в большинстве подгрупп группы ИЛГ переход к более старшим возрастам сопровождался снижением средних значений СВВР, СВВР1 и СВВР2. Только в подгруппе ИЛГ возрастов 40–49 лет среднегрупповые значения СВВР и СВВР1 были больше соответствующих средних значений в подгруппе ИЛГ возрастов 30–39 лет.

4. **И при ИБС, и при гипертензиях ВСР на частях ритмограммы без двойных изломов (СВВР1) имеет тенденцию к снижению по сравнению с нормой.**

5. **ВСР на частях ритмограммы с двойными изломами при ИБС имеет тенденцию к снижению по сравнению с нормой:** в обеих возрастных подгруппах группы ИБС среднегрупповые значения параметров СВВР2 меньше, чем в соответствующих подгруппах группы контроля. **При гипертензии такая тенденция выполняется не всегда:** среднегрупповые значения СВВР2 в подгруппах АГ и ИЛГ возрастов 50–59 лет превышают соответствующие значения СВВР2 в группе контроля.

6. **Коэффициент влияния двойных изломов при ИБС имеет тенденцию к снижению, а при ИЛГ и АГ – к нарастанию по сравнению с нормой.** Среднегрупповые значения КВДИ во всех возрастных подгруппах группы ИБС были меньше, а в подгруппах групп АГ и ИЛГ – больше значений КВДИ в соответствующих подгруппах группы контроля.

Выводы

Результаты, приведенные в табл. 3, 4, позволяют сделать ряд важных выводов о роли ДИР в формировании ВСР и о специфике влияния АГ и ЛГ на суточную ВСР.

1. Быстрые изменения синусового ритма, проявляющиеся в появлении на ритмограмме двойных изломов, являются механизмом регулирования синусового ритма.

2. И в норме, и при ИБС, и при гипертензии прослеживается четкая тенденция к увеличению частоты появления ДИР при снижении ЧСС.

3. В норме частота появления ДИР в большинстве диапазонов изменения ЧСС (за исключением диапазона тахикар-

дии) имеет тенденцию к снижению при увеличении возраста обследуемого.

4. При ИБС возможности процесса регулирования, характеризующегося наличием ДИР, снижаются. Это проявляется, во-первых, существенным уменьшением по сравнению с нормой частоты появления ДИР во всех диапазонах изменения ЧСС и, во-вторых, тенденцией к уменьшению по сравнению с нормой как значений ВСР на участках ритмограммы с ДИР и без ДИР, так и различий между этими значениями, проявляющихся в снижении коэффициента влияния двойных изломов.

5. Влияние гипертензий на частоту появления на ритмограмме двойных изломов противоположно влиянию ИБС на этот процесс. При АГ и ИЛГ параметры ПДИ и ПДИЧСС в большинстве диапазонов изменения ЧСС нарастают по сравнению с нормой.

6. При АГ и ИЛГ на частях ритмограммы без двойных изломов прослеживается четкая тенденция к снижению ВСР

по сравнению с нормой, а на частях ритмограммы с двойными изломами эта тенденция менее выражена или отсутствует, а в возрастах старше 50 лет – меняется на противоположную. Как следствие, коэффициент влияния двойных изломов при гипертензиях имеет явную тенденцию к увеличению по сравнению с нормой.

7. Таким образом, при АГ и ИЛГ тенденция к снижению суточной ВСР также проявляется. Только проявляется она не для всего периода длительного наблюдения, а лишь для той его части, которой не отвечают ДИР. Гипертензии (в отличие от ИБС) стимулируют усиление влияния ДИР на нарастание ВСР. Это влияние необходимо учитывать при анализе суточной ВСР.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

1. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина, 1997 [Baevsky RM, Berseneva AP. Assessment of the body's adaptive capabilities and the risk of developing diseases. Moscow: Medicine, 1997 (in Russian)].
2. Баевский Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). Вестн. аритмологии. 2001; 24: 66–85 [Baevskii RM. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri ispol'zovanii razlichnykh elektrokardiograficheskikh sistem (metodicheskie rekomendatsii). Vestn. aritmologii. 2001; 24: 66–85 (in Russian)].
3. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука, 1984 [Baevsky RM, Kirillov OI, Kletskin SZ. Mathematical analysis of changes in heart rate during stress. Moscow: Nauka, 1984 (in Russian)].
4. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology. Eur Heart J 1996; 17: 354–81.
5. Маколкин В.И., Зябрев Ф.Н. Может ли частота сердечных сокращений рассматриваться в качестве фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний? Кардиоваск. терапия и профилактика. 2006; 5 (6): 5–9 [Makolkin VI, Zyabrev FN. Could heart rate be considered a risk factor for cardiovascular disease? Cardiovasc. therapy and prevention. 2006; 5 (6): 5–9 (in Russian)].
6. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. Med J Aust 1978; 2: 52–3.
7. Соболев А.В. Методы анализа вариабельности сердечного ритма на длительных промежутках времени. М.: Медпрактика, 2009 [Sobolev AV. Methods for analyzing heart rate variability over long periods of time. Moscow: Medpraktika, 2009 (in Russian)].
8. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Холтеровское и бифункциональное мониторирование ЭКГ и артериального давления. Издание второе. М.: Медпрактика-М, 2016 [Ryabykina GV, Sobolev AV. Holter and bifunctional monitoring of ECG and blood pressure. Second edition. M.: Medpraktika-M, 2016 (in Russian)].
9. Соболев А.В. Анализ вариабельности сердечного (синусового) ритма. В кн.: Функциональная диагностика. Национальное руководство. Под ред. Н.Ф. Берестень, В.А. Сандрикова, С.И. Федоровой. М: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Sobolev AV. Analysis of the variability of the heart (sinus) rhythm. In the book: Functional diagnostics. National leadership. Ed. NF Beresten, VA Sandrikov, SI Fedorova. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
10. Медведев А.П., Гаврилушкин А.П., Маслюк А.П., и др. Анализ вариабельности ритма сердца у спортсменов. Учебное пособие. Н. Новгород: Изд-во Нижегородской мед. академии, 1999 [Medvedev AP, Gavrilushkin AP, Maslyuk AP, et al. Analysis of heart rate variability in athletes. Tutorial. N. Novgorod: Publishing house of Nizhny Novgorod honey. academies, 1999 (in Russian)].
11. Соболев А.В., Рябыкина Г.В., Кожемякина Е.Ш. Новый метод анализа вариабельности синусового ритма на длительных промежутках времени, учитывающий наличие на ритмограмме двойных изломов. Современная функциональная диагностика. 2017; 1: 22–6 [Sobolev AV, Ryabykina GV, Kozhemiakina ESh. Novyi metod analiza variabel'nosti sinusovogo ritma na dlitel'nykh promezhutkakh vremeni, uchityvaiushchii nalichie na ritmogramme dvoynykh izlomov. Sovremennaiia funktsional'naia diagnostika. 2017; 1: 22–6 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Аспекты эффективности, безопасности и приверженности антигипертензивной терапии фиксированными комбинациями валсартана, амлодипина и гидрохлоротиазида (Вамлосет® и Ко-Вамлосет) пациентов с артериальной гипертонией 2 и 3-й степени по данным российского клинического исследования VICTORY II

И.Е. Чазова¹, Т.В. Мартынюк^{2,3,4}, О.В. Родненков¹, Ш.Б. Гориева¹, А.Н. Рогоза¹, М.В. Архипов³, Ю.И. Гринштейн⁴, О.Д. Остроумова⁵, А.С. Галявич⁶, О.П. Ротарь⁷, Л.А. Хаишева⁸, Т.Р. Каменева⁹

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

⁷ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

⁹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.П. Кончаловского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения препаратов Вамлосет® (амлодипин/валсартан 5/80, 5/160, 10/160 мг) и Ко-Вамлосет (амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид 10/160/12,5, 10/160/25 мг) в достижении целевого уровня артериального давления (АД) у больных артериальной гипертонией (АГ) 2–3-й степени. В статье рассматриваются показатели, оказывающие влияние на приверженность пациентов указанной антигипертензивной терапии (АГТ).

Материал и методы. В российское исследование VICTORY II в 8 клинических центрах Российской Федерации были включены 103 пациента старше 18 лет с эссенциальной АГ 2–3-й степени (ранее не леченные с офисным систолическим АД ≥ 160 мм рт. ст. и/или диастолическим АД ≥ 100 мм рт. ст. или не достигшие целевого офисного АД на фоне моно- или двойной АГТ). В полный набор данных (Full Analysis Set – FAS) для анализа эффективности были включены 99 пациентов, популяция FAS с восстановлением пропущенных значений с помощью Last Observation Carried Forward. Использовалась для анализа анкета оценки качества жизни SF-36, влияния на эректильную функцию у мужчин, удобства текущей терапии с позиции пациентов через 16 нед лечения. Популяция по протоколу (выборка Per Protocol – PP) включала 80 пациентов полного набора данных, которые завершили исследование без серьезных нарушений протокола для оценки первичных параметров эффективности. Всем пациентам с АГ 2-й степени назначался препарат Вамлосет® (амлодипин/валсартан 5/80 мг), с АГ 3-й степени – амлодипин/валсартан 5/160 мг. Титрация дозы Вамлосета и Ко-Вамлосета (ООО «КРКА-РУС») проводилась каждые 4 нед согласно схемам АГТ.

Результаты. В активную фазу исследования были включены 100 пациентов в возрасте $59,5 \pm 10,9$ года (59% женщин) с длительностью АГ $83,4 \pm 8,4$ мес, АГТ до включения в исследование получали 83% больных. Через 16 нед АГТ Вамлосетом и Ко-Вамлосетом в популяции PP позволила достичь целевого АД у 90,0% больных (95% доверительный интервал 81,2–95,6). Достижение общей клинической эффективности наблюдалось у 98,8% пациентов (95% доверительный интервал 93,2–100,0). Все режимы характеризовались высокой комплаентностью пациентов. В общей группе 50% больных оценили применяемую в исследовании АГТ как более удобную в сравнении с предшествующей, в группе АГ 2-й степени – 47,8%, АГ 3-й степени – 53,3%. Метаболическая нейтральность в отношении как минимум одного показателя наблюдалась у 100% пациентов, в отношении 6 показателей – у 43,9% [33,9; 54,9]. Для всех 98 пациентов, включенных в анализ, изменения по всем шкалам SF-36, кроме физического функционирования ($p=0,339$), оказались статистически значимыми ($p<0,05$). Влияние АГТ на эректильную функцию было оценено как положительное у 51,3% мужчин. Данные о хорошей переносимости соответствуют установленному профилю безопасности препаратов.

Заключение. В исследовании VICTORY II у больных АГ 2–3-й степени доказаны высокая антигипертензивная эффективность и улучшение комплекса показателей, указывающих на оптимальную приверженность АГТ Вамлосетом и Ко-Вамлосетом в течение 16 нед. Высокая оценка пациентами улучшения качества жизни, безопасности терапии и удобства применения обеспечила оптимальную комплаентность терапии Вамлосетом и Ко-Вамлосетом на протяжении исследования.

Информация об авторах / Information about the authors

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

Мартынюк Тамила Витальевна – д-р мед. наук, рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: trukhiniv@mail.ru

Irina E. Chazova – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

Tamila V. Martyniuk – D. Sci. (Med.), Prof., Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: trukhiniv@mail.ru

Ключевые слова: VICTORY II, российское клиническое исследование, приверженность, артериальная гипертония, фиксированные комбинации, валсартан, амлодипин, гидрохлоротиазид, Вамлосет®, Ко-Вамлосет

Для цитирования: Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. от имени группы исследователей. Аспекты эффективности, безопасности и приверженности антигипертензивной терапии фиксированными комбинациями валсартана, амлодипина и гидрохлоротиазида (Вамлосет® и Ко-Вамлосет) пациентов с артериальной гипертонией 2 и 3-й степени по данным российского клинического исследования VICTORY II. Системные гипертензии. 2021; 18 (1): 50–62. DOI: 10.26442/2075082X.2021.1.200736

ORIGINAL ARTICLE

Aspects of efficacy, safety and adherence to antihypertensive therapy with single pill combinations of valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide (Vamloset® and Co-Vamloset) in patients with 2 and 3 grade of arterial hypertension in the Russian clinical study VICTORY II

Irina E. Chazova¹, Tamila V. Martynyuk^{2,3,4}, Oleg V. Rodnenkov¹, Shurat B. Gorieva¹, Anatolii N. Rogoza¹, Mikhail V. Arkhipov³, Yury I. Grinshtein⁴, Olga D. Ostroumova⁵, Albert S. Galyavich⁶, Oxana P. Rotar⁷, Larisa A. Khaisheva⁸, Tatiana R. Kameneva⁹

¹Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia;

⁴Voino-Yasenetski Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

⁵Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁶Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

⁷Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia;

⁸Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

⁹Konchalovskii City Clinical Hospital, Moscow, Russia

For citation: Martynyuk TV, Chazova IE on behalf of investigator team. Aspects of efficacy, safety and adherence to antihypertensive therapy with single pill combinations of valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide (Vamloset® and Co-Vamloset) in patients with 2 and 3 grade of arterial hypertension in the Russian clinical study VICTORY II. *Systemic Hypertension*. 2021; 18 (1): 50–62. DOI: 10.26442/2075082X.2021.1.200736

Abstract

Aim. To assess the efficacy and safety of Vamloset® (amlodipine/valsartan 5/80, 5/160, 10/160 mg) and Co-Vamloset (amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide 10/160/12.5, 10/160/25 mg) in achieving the target levels of blood pressure (BP) in patients with stage 2–3 arterial hypertension (AH). The article discusses indicators affecting adherence to antihypertensive therapy (AHT).

Material and methods. The VICTORY II Russian study in 8 clinical centers of the Russian Federation included 103 patients over 18 years of age with stage 2–3 essential AH (who haven't been previously treated and have office systolic BP ≥ 160 mm Hg and/or diastolic BP ≥ 100 mm Hg or who haven't reached the target office blood pressure with mono- or double AHT). The Full Analysis Set (FAS) for efficacy analysis included 99 patients, a FAS population with the restoration of data missed using Last Observation Carried Forward. The SF-36 questionnaire for assessing the quality of life, the effect on erectile function in men, the convenience of current therapy from the point of view of patients were analyzed after 16 weeks of treatment. The Per Protocol (PP) population included 80 patients completing the study without major protocol deviations to assess the primary parameters of efficacy. All patients with stage 2 hypertension were prescribed Vamloset® (amlodipine/valsartan 5/80 mg), with stage 3 hypertension – amlodipine/valsartan 5/160 mg. Dose titration of Vamloset® and Co-Vamloset (LLC "Krka-RUS") was carried out every 4 weeks according to the AHT schemes.

Results. The study's active phase included 100 patients aged 59.5 ± 10.9 years (women 59%) with AH duration of 83.4 ± 8.4 months; 83% of patients received AHT prior inclusion in the study. In the PP population, 16 week- AHT with Vamloset® or Co-Vamloset allowed reaching the target BP in 90.0% of patients (95% confidence interval [CI] 81.2–95.6). Overall clinical efficacy was achieved in 98.8% of patients (95% CI 93.2–100.0). All treatment regimens were characterized by high patient compliance. In the total group, 50% of patients rated their AHT as more convenient than they had previously used; of them, in the stage 2 AH group – 47.8%, in the stage 3 AH group – 53.3%. Metabolic neutrality with regard to at least one indicator was observed in 100% of patients, with regard to 6 indicators – in 43.9% [33.9; 54.9]. For all 98 patients included in the analysis, changes in all SF-36 scales, except for physical functioning ($p=0.339$), were statistically significant ($p<0.05$). The effect of AHT on erectile function was rated as positive in 51.3% of men. Good tolerance data are consistent with the established drug safety profile.

Conclusion. In the VICTORY II study, high antihypertensive efficacy and an improvement in a set of indicators of optimal adherence to AHT by Vamloset® and Co-Vamloset within 16 weeks were proved in patients with stage 2–3 AH. Patient's high rating for quality improvement in the quality of life, safety of therapy and ease of use ensured optimal compliance of Vamloset® and Co-Vamloset therapy throughout the study.

Keywords: VICTORY II, Russian clinical study, adherence, arterial hypertension, fixed dose combinations, single pill combinations, valsartan, amlodipine, hydrochlorothiazide, Vamloset®, Co-Vamloset

В современных рекомендациях по ведению пациентов с артериальной гипертонией (АГ) подчеркивается ключевая роль повышенного артериального давления

(АД) в качестве модифицируемого фактора риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, развития почечной недостаточности [1–3]. По эпидемиологическим дан-

Родненков Олег Владимирович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Гориева Шурат Бадиевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. функциональной диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Oleg V. Rodnenkov – Cand. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology

Shurat B. Gorieva – Cand. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology

ным от 2015–2016 гг. всего в мире около 1,39 млрд человек имели АГ с тенденцией повышения заболеваемости в регионах с низкими доходами [4, 5]. Согласно мировой статистике, АГ является основной причиной смертности и ассоциируется с 10,4 млн летальных случаев в год [6]. Выживаемость пациентов с АГ можно значительно улучшить при надежном контроле АД, который обеспечивает максимальное снижение риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, цереброваскулярных осложнений, хронической болезни почек [1–3]. В Европейских и Российских рекомендациях для всех категорий больных АГ установлен целевой уровень клинического АД <140/90 мм рт. ст. [1, 2]. В новейшем документе Международного общества по АГ (2020 г.) обозначены целевые значения снижения АД как минимум на 20/10 мм рт. ст. при контроле через 3 мес после начала антигипертензивной терапии (АГТ). У пациентов в возрасте <65 лет следует достигать значения 120/70 < АД < 130/80 мм рт. ст., в возрасте ≥65 лет – <140/90 мм рт. ст. при хорошей переносимости [3].

Доказано, что эффективность лечения АГ зависит не только от своевременной правильной диагностики и выбора оптимальной тактики лечения, но и от соблюдения больным предписанного режима терапии. Ассоциированные с АГ сердечно-сосудистые и цереброваскулярные осложнения, преждевременная инвалидизация и смертность больных могут быть обусловлены недостаточной приверженностью лечению антигипертензивными препаратами (АГП) и нестабильностью АД [2, 3]. Приверженность терапии АГТ определяется как степень, в которой поведение пациента, соблюдение диеты или выполнение мероприятий по изменению образа жизни, приему АГП соответствуют рекомендациям врача [3]. Несоблюдение режима приема лекарственных средств отмечается, по разным данным, у 10–80% пациентов с АГ и является одним из важнейших факторов субоптимального контроля АД [7–9].

Недостаточное соблюдение рекомендованной АГТ – это одна из причин недостижения оптимальных цифр АД и предиктор неблагоприятного прогноза у пациентов с АГ [10–13]. Изучена разная степень приверженности разным группам АГП, и сартаны показали наивысшую степень приверженности ввиду высокого профиля безопасности.

Пациенты с АГ, строго соблюдающие режим лечения, достигают более низких значений систолического (САД) и диастолического АД (ДАД). Повышенный уровень приверженности АГП (>80%) обеспечивает значимую экономическую выгоду за счет снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений и госпитализаций по причине их развития [9, 10, 14].

Проблема несоблюдения режима АГТ является многофакторной и включает комплекс причин, связанных с организацией системы здравоохранения, особенностями фармакологической терапии и течения заболевания, психологическим и социально-экономическим статусом пациентов с АГ [15].

Современные данные опыта более чем 50 стран показывают, что в среднем менее 50% взрослых с АГ бесперебойно обеспечены препаратами, снижающими АД [16, 17]. И это несмотря на то, что снижение САД на 20/10 мм рт. ст. ассоциируется с 50% снижением риска сердечно-сосудистых осложнений [18].

Приверженность АГТ является краеугольным камнем лекарственной терапии. Задачи лечения не будут решены, если пациент не принимает АГП. С позиции рекомендаций Международного общества по АГ 2020 г. научно обоснованный стандарт медицинской помощи («оптимальная помощь») включает оценку объективных косвенных (проверка аптечных записей, подсчет таблеток, электронные устройства контроля) и прямых критериев (указания о приеме АГП, лабораторный анализ для обнаружения лекарств в моче или крови). В стандарте обычной медицинской помощи для стран с дефицитом бюджета предпочтение отдается альтернативным методам оценки соблюдения режима АГТ [3]. Среди них – упрощение лекарственных режимов, снижение собственных затрат пациентов на лечение, самоконтроль АД, обеспечение препаратами надолго.

Эти подходы чрезвычайно важны в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Так, преимущества больших упаковок АГП с обеспечением пациента терапией на 3 мес сложно переоценить в период изоляции, особенно для маломобильных пациентов. В настоящее время доказано, что у больных COVID-19 терапию блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которые являются базисом современных схем АГТ, следует продолжить в обязательном порядке, учитывая положительные эффекты в сравнении с группой с отменой лечения [19].

Широкое внедрение в клиническую практику фиксированных комбинаций (ФК) с разными вариантами дозировок позволяет упростить терапию у лиц, получающих свободные комбинации, и повысить приверженность у пациентов с высоким риском, которые принимают несколько лекарственных средств для контроля АД [2, 3, 14]. Применение ФК АГП следует рассматривать в качестве наиболее важного инструмента улучшения результатов лечения [20]. Стратегии, способствующие повышению приверженности, закономерно приводят к улучшению контроля АД и реализации целей лечения.

Целью российского исследования VICTORY II была оценка эффективности и безопасности применения препаратов Вамлосет® (амлодипин/валсартан 5/80, 5/160, 10/160 мг) и Ко-Вамлосет (амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид – ГХТ 10/160/12,5, 10/160/25 мг) в достижении целевого уровня АД при АГ 2 и 3-й степени. В данной статье рассматриваются показатели, которые оказывают влияние на значимое улучшение качества жизни и приверженность пациентов указанной АГТ.

Рогоза Анатолий Николаевич – д-р биол. наук, проф., рук. отд. функциональной диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Архипов Михаил Викторович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии ФПК и ПП ФГБОУ ВО УГМУ

Гринштейн Юрий Исаевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии ИПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-0795-8225; SPIN-код: 3910-6585

Галевич Альберт Сарварович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». ORCID: 0000-0002-4510-6197

Ротарь Оксана Петровна – д-р мед. наук, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Хаишева Лариса Анатольевна – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО РостГМУ

Каменева Татьяна Рудольфовна – канд. мед. наук, ГБУЗ «ГКБ им. М.П. Кончаловского» ДЗМ

Anatolii N. Rogoza – D. Sci. (Biol.), Prof., Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology

Mikhail V. Arkhipov – D. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University

Yury I. Grinshtein – D. Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenski Krasnoyarsk State Medical University

Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-0795-8225; SPIN code: 3910-6585

Albert S. Galyavich – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University. ORCID: 0000-0002-4510-6197

Oxana P. Rotar' – D. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre

Larisa A. Khaishva – D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University

Tatiana R. Kameneva – Cand. Sci. (Med.), Konchalovskiy City Clinical Hospital

Материал и методы

В российском многоцентровом открытом проспективном клиническом исследовании VICTORY II были установлены следующие критерии включения: мужчины и женщины в возрасте не менее 18 лет с эссенциальной АГ 2 или 3-й степени в соответствии с Европейскими рекомендациями по лечению АГ 2013 г. и обновленным документом 2018 г. [2, 21]. При отсутствии предшествующей АГП офисное САД составляло ≥ 160 мм рт. ст. и/или офисное ДАД ≥ 100 мм рт. ст. Ранее леченные больные с АГ 2 или 3-й степени в результате моно- или двойной АГТ не достигали целевых значений офисного АД. Наличие АГ 2 или 3-й степени подтверждалось данными медицинских карт, эпикризов, другой медицинской документации. Критериями включения были также соблюдение адекватного метода контрацепции женщинами с сохраненной детородной функцией на протяжении всего исследования и наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения – противопоказания и состояния из раздела «с осторожностью», перечисленные в инструкциях по медицинскому применению препаратов Вамлосет® (амлодипин + валсартан) и Ко-Вамлосет (амлодипин + валсартан + ГХТ), неспособность пациента соблюдать требования протокола исследования и любые другие причины, по мнению врача-исследователя, препятствующие успешному участию пациента в исследовании.

Главными исследователями в 8 клинических центрах стали: координатор исследования, акад. РАН, проф. И.Е. Чазова (Москва); проф. Т.В. Мартынюк (Москва); проф. М.В. Архипов (Екатеринбург); проф. Ю.И. Гринштейн (Красноярск); проф. О.Д. Остроумова (Москва); проф. А.С. Галявич (Казань); д-р мед. наук О.П. Ротарь (Санкт-Петербург); проф. Л.А. Хаишева (Ростов-на-Дону); канд. мед. наук Т.Р. Каменева (Москва).

В период скрининга были включены 103 пациента, которые после подписания информированного согласия до визита 1 в случае наличия предшествующей АГТ продолжали прием препаратов (последний прием – не позднее чем за 24 ч до визита 1); табл. 1. Пациентам с САД > 160 мм рт. ст. и/или ДАД > 100 мм рт. ст. без предшествующей АГТ с симптомами повышенного АД с визита скрининга до визита 1 разрешалось назначение одного из короткодействующих АГП (каптоприл, нифедипин, моксонидин) с последним приемом вечером накануне визита 1. Рандомизация больных не проводилась. Вамлосет® (амлодипин/валсартан) в дозах 5/80, 5/160, 10/160 мг и Ко-Вамлосет (амлодипин/валсартан/ГХТ) в дозах 10/160/12,5, 10/160/25 мг назначались в активной фазе исследования 100 больным.

Пациенты с АГ 2 и 3-й степени составили две группы с разными схемами лечения (рис. 1, 2). Препарат Вамлосет® (амлодипин/валсартан 5/80 мг) назначался всем пациентам с АГ 2-й степени, Вамлосет® (амлодипин/валсартан 5/160 мг) – всем больным с АГ 3-й степени. Пациенты принимали препараты исследования ежедневно внутрь 1 раз в день в интервале с 7:00 до 11:00 независимо от приема пищи. В дни визитов в исследовательский центр пациенты принимали исследуемые АГП после измерения АД врачом-исследователем и коррекции лечения на основании анализа жалоб пациента, общего состояния и физикального осмотра, результатов измерения офисного АД, данных дневника самостоятельного контроля АД (см. табл. 1).

У всех пациентов длительность лечения составляла примерно 16 нед с посещением клинического центра каждые 4 нед (не менее 5 визитов) с возможным отклонением ± 2 дня от запланированных протоколом дней посещения центра. Целевые уровни офисного АД для пациентов без сахарного

диабета (СД): САД ≤ 139 мм рт. ст., ДАД ≤ 89 мм рт. ст.; для пациентов с СД: САД ≤ 139 мм рт. ст., ДАД ≤ 84 мм рт. ст. [2].

Первичными параметрами эффективности терапии были процент пациентов, достигших целевого уровня офисного АД через 16 нед терапии (снижение САД/ДАД по крайней мере до 139/89 мм рт. ст. или как минимум до 139/84 мм рт. ст. у пациентов с СД) и достижение общей клинической эффективности, которая оценивалась в финале исследования в зависимости от достигнутого офисного АД, наличия и тяжести нежелательных явлений (НЯ):

- Чрезвычайно высокая – достигнуто снижение офисного АД до 139/89 мм рт. ст. (139/84 мм рт. ст. у пациентов с СД) или более низких значений при отсутствии НЯ.
- Очень высокая – достигнуто снижение офисного АД до 139/89 мм рт. ст. (139/84 мм рт. ст. у пациентов с СД) или более низких значений при наличии легких НЯ, которые не потребовали отмены исследуемых препаратов.
- Высокая – достигнуто снижение офисного САД как минимум на 10 мм рт. ст. и офисного ДАД как минимум на 5 мм рт. ст. при отсутствии НЯ.
- Удовлетворительная – достигнуто снижение офисного САД как минимум на 10 мм рт. ст. и офисного ДАД как минимум на 5 мм рт. ст. при наличии НЯ средней степени тяжести, которые не потребовали отмены исследуемых препаратов; или достигнуто снижение только офисного САД как минимум на 10 мм рт. ст. или только офисного ДАД как минимум на 5 мм рт. ст. при отсутствии НЯ легкой, средней степени тяжести, которые не требовали отмены исследуемого препарата.
- Неудовлетворительная – у пациента развились НЯ, потребовавшие отмены исследуемых препаратов, или офисное САД снизилось менее чем на 10 мм рт. ст. или офисное ДАД – менее чем на 5 мм рт. ст.

При изучении вторичных параметров эффективности оценивались метаболическая нейтральность исследуемых АГП (уровни глюкозы, мочевой кислоты, липидный профиль); эректильная функция у мужчин; качество жизни по сравнению с исходными данными (по результатам анкет оценки качества жизни SF-36).

Оценивался процент пациентов, которые считали исследуемую терапию более удобной по сравнению с предыдущей АГТ по результатам заполнения визуальных аналоговых шкал – ВАШ (третичный параметр эффективности).

Параметры безопасности включали общую частоту НЯ, связанных с применением АГП, в частности частоту развития ортостатической гипотензии (снижение САД ≥ 20 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 10 мм рт. ст. при перемене положения тела – сидя, стоя, – сохраняющееся в течение 3 мин после подъема); частоту НЯ разных типов; частоту случаев досрочного выбывания пациентов по причине безопасности лечения.

Статистические методы. Для количественных переменных представлены: число валидных наблюдений, средние значения, стандартные отклонения (СО), медиана, стандартная ошибка среднего, минимальные и максимальные значения; для категориальных (качественных) переменных – число и процент пациентов. Для среднего изменения САД и ДАД рассчитан 95% доверительный интервал (ДИ) для каждого показателя (САД и ДАД), а также 97,5% ДИ для каждого показателя, чтобы гарантировать совместную валидность. В случае значительного отклонения распределения изменений от нормального закона дополнительно применялся непараметрический парный критерий знаковых рангов Уилкоксона. Для показателей, представляющих собой доли, результат представлен с двусторонним 95% ДИ Клоппера–Пирсона. Статистиче-

Таблица 1. Схема визитов исследования и процедур
Table 1. Scheme of study visits and procedures

Визиты	Скрининг ²	Визит 1 ²	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5 (а) ¹	Визит 5
Сроки	Не более чем за 3 дня до визита 1	1-я неделя исследования	5-я неделя (день 29 ± 2 дня)	9-я неделя (визит 2 + 28 дней ± 2 дня)	13-я неделя (визит 3 + 28 дней ± 2 дня)	16-я неделя (за день до визита 5)	17-я неделя (визит 4 + 28 дней ± 2 дня)
Подписание информированного согласия, заполнение и выдача страхового полиса	X						
Оценка критериев включения/невключения	X	X					
Сбор медицинского анамнеза	X						
Физикальное обследование	X	X	X	X	X	X	X
Измерение массы тела и роста	X						
Измерение АД и частоты сердечных сокращений	X	X	X	X	X	X	X
Электрокардиография	X ³						
Общий анализ крови	X ⁴						X
Биохимический анализ крови, С-реактивный белок	X ⁴						X
Общий анализ мочи (+ количественное определение уровня альбумина)	X ⁴						X
Тест на беременность (анализ мочи на хорионический гонадотропин человека, только для женщин с сохраненной детородной функцией)	X						
Оценка эректильной функции (только у мужчин по результатам заполнения опросников МИЭФ-5)		X					X
Оценка удобства АГТ (по результатам заполнения пациентами ВАШ по оценке удобства текущей АГТ)		X					X
Оценка качества жизни (по результатам заполнения пациентами анкет оценки качества жизни SF-36)		X					X
Выдача пациентам дневников для самостоятельной ежедневной регистрации АД		X	X	X	X		
Сбор у пациентов заполненных дневников для самостоятельной ежедневной регистрации АД			X	X	X		X
Выдача пациентам тонометров для самостоятельного измерения АД		X					
Выдача пациентам препарата		X	X	X	X		
Возврат пациентами упаковок с неиспользованным препаратом, подсчет количества возвращенных таблеток, оценка комплаентности пациентов			X	X	X		X
Мониторинг НЯ			X	X	X	X	X
Возврат пациентами тонометров							X

Примечание. Биохимический анализ крови: глюкоза, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, γ -глутамилтранспептидаза, билирубин, креатинин, калий, натрий, кальций, магний, хлор, липидный профиль (триглицериды, ХС общий, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП), мочевая кислота.

¹Визит 5 (а) – только для пациентов из подгруппы с дополнительными обследованиями.

²Проведение визита скрининга и визита 1 было возможно в один день только для пациентов из подгруппы с общими обследованиями, с соблюдением условия, что пациент в этот день не принимал антигипертензивных средств, назначенных ему ранее, и у пациента есть результаты требуемых по протоколу анализов, которые были сданы не более чем за 2 нед (14 дней) до включения в исследование.

³При отсутствии результатов электрокардиографии, выполненной в течение 6 мес до включения в исследование.

⁴При отсутствии результатов анализов, которые были сданы не более чем за 14 дней до включения в исследование.

Note. Biochemical blood test: glucose, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, γ -glutamyltransferase, bilirubin, creatinine, potassium, sodium, calcium, magnesium, chloride, serum lipid profile (triglycerides, total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, high density lipoprotein cholesterol), uric acid.

¹Visit 5 (a) – only for patients from subgroup with additional assessment.

²Screening visit and visit 1 were possible to be performed in one day only for patients from subgroup without additional assessment provided with the patient did not use previously prescribed antihypertensive medications that day and had results of blood tests required by the protocol that were performed not more than 2 weeks (14 days) prior to the study entrance.

³In case of no available results of electrocardiography performed not more than in 6 months prior to the study entrance.

⁴In case of no available results of blood tests that were performed not more than 2 weeks (14 days) prior to the study entrance.

Рис. 1. Схема назначения препаратов пациентам с АГ 2-й степени.

Fig. 1. Dosage regimen in patients with stage 2 arterial hypertension (AH).

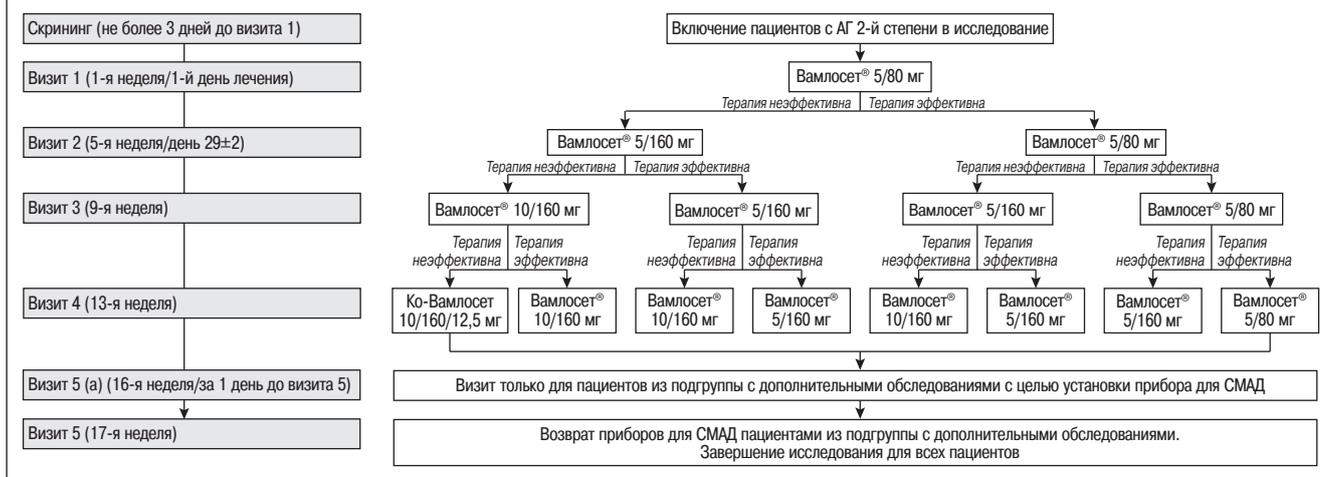
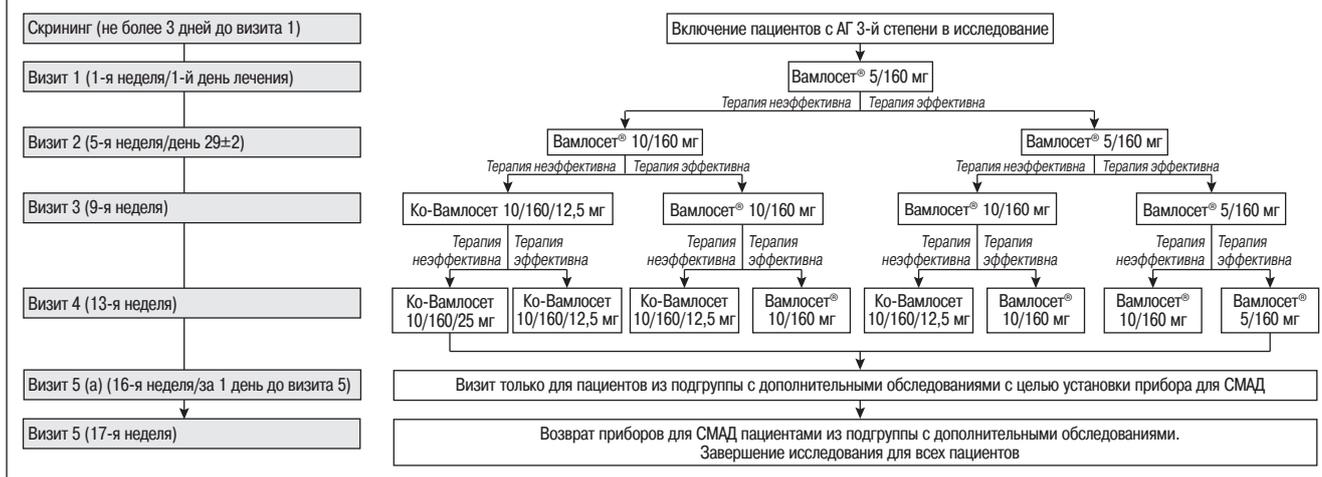


Рис. 2. Схема назначения препаратов пациентам с АГ 3-й степени.

Fig. 2. Dosage regimen in patients with stage 3 AH.



ский анализ проводился ООО «Дата МАТРИКС» в соответствии со статистическими методами, предусмотренными протоколом, с использованием программного обеспечения IBM SPSS, версия 24.0.

Результаты и обсуждение

Общую группу составили 100 пациентов в возрасте 59,5±10,9 года с длительностью АГ 83,4±8,4 мес (популяция безопасности). В полный набор данных (Full Analysis Set – FAS) для анализа эффективности были включены 99 пациентов с учетом того, что один больной после визита 1 прекратил участие в исследовании по собственному желанию. Популяции FAS с восстановлением пропущенных значений с помощью Last Observation Carried Forward (LOCF) использовалась для анализа метаболической нейтральности проводимой АГТ, факторов удобства текущей терапии с позиции пациентов, анкет оценки качества жизни SF-36 через 16 нед лечения. Популяция по протоколу (выборка Per Protocol – PP) включала 80 пациентов полного набора данных, которые завершили исследование без серьезных нарушений протокола для оценки первичных параметров эффективности через 16 нед лечения – целевого уровня офисного АД и уровня его снижения; достижения общей клинической эффективности.

В общей группе ожирение отмечалось у 32% больных, дислипидемия – 41%, гиперхолестеринемия – 12%, статус курения – 13%, курение в прошлом – 12% больных. Все пациенты указали на отсутствие злоупотребления алкоголем и отрицали употребление наркотических и психотропных средств. Атеросклероз аорты/брахиоцефальных артерий и периферических артерий встречался у 11 и 3% больных соответственно, гипергликемия натощак и нарушение толерантности к глюкозе – у 7 и 3% пациентов соответственно. Хронической сердечной недостаточностью и СД 2-го типа страдали по 11% больных, стенокардией – 7%. Группы больных с АГ 2 и 3-й степени были сопоставимы по возрасту, полу, длительности АГ, величине индекса массы тела (табл. 2).

Важно отметить, что подавляющее большинство пациентов с АГ 2 и 3-й степени включались в исследование VICTORY II в связи с недостижением целевых уровней АД на фоне применения предшествующей АГТ (83%). Монотерапию ранее получали 30% больных, наиболее часто – блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – 16,8 и 8,4% соответственно. Двойную АГТ принимали 70% пациентов, из них лишь 25,8% – в виде ФК (табл. 3). ФК до включения в исследование получали 32,3 и 18,5% больных с АГ 2 и

Таблица 2. Характеристика пациентов*
Table 2. Patients' characteristics*

Показатель	Группа с АГ 2-й степени (n=60)	Группа с АГ 3-й степени (n=40)	Все больные (n=100)
Возраст (среднее \pm CO), лет	60,0 \pm 10,6	58,7 \pm 11,4	59,5 \pm 10,9
Пол (%) [мужчины/ женщины]	22 (36,7%)/38 (63,3%)	19 (47,5%)/21 (52,5%)	41 (41%)/59 (59%)
Раса европеоидная, n (%)	60 (100%)	40 (100%)	100 (100%)
Длительность АГ, мес (среднее \pm стандартная ошибка среднего)	83,8 \pm 11,6	82,7 \pm 11,9	83,4 \pm 8,4
Рост, см (среднее \pm CO)	166,9 \pm 9,2	169,7 \pm 10,0	168,0 \pm 9,6
Масса тела, кг (среднее \pm CO)	84,9 \pm 15,5	85,2 \pm 16,5	85,0 \pm 15,8
Индекс массы тела, кг/м ² (среднее \pm CO)	30,5 \pm 5,4	29,5 \pm 4,5	30,1 \pm 5,1

*Популяция безопасности.

*Safety population.

Таблица 3. Предшествующая гипотензивная терапия
Table 3. Prior antihypertensive therapy

	Пациенты со 2-й степенью АГ (n=60)	Пациенты с 3-й степенью АГ (n=40)	Все больные (n=100)
	n (%)	n (%)	n (%)
Не принимали гипотензивную терапию	13	4	17
Предыдущая гипотензивная терапия	47	36	83
Монотерапия:	16 (34%)	9 (25%)	25 (30%)
Сартаны (БРА)	10 (21,2%)	4 (11,1%)	14 (16,8%)
ИАПФ	3 (6,4%)	4 (11,1%)	7 (8,4%)
БКК	2 (4,3%)	1 (2,8%)	3 (3,6%)
β -Адреноблокаторы	1 (2,1%)	0 (0%)	1 (1,2%)
Комбинации:	31 (66%)	27 (75%)	58 (70%)
ИАПФ/диуретики	8 (17,0%)	4 (11,1%)	12 (14,5%)
ИАПФ/БКК	3 (6,4%)	4 (11,1%)	7 (8,4%)
БРА/диуретики	6 (12,8%)	5 (13,9%)	11 (13,3%)
БРА/БКК	5 (10,6%)	8 (22,2%)	13 (15,7%)
Другие	9 (19,2%)	6 (16,7%)	15 (18,1%)

Примечание. Все проценты в таблице взяты от числа пациентов (n) в данной группе (столбце).

Note. All percentages in the table are taken from the number of patients (n) in this group (column).

3-й степени соответственно. Наиболее часто предшествующая АГТ ФК включала ИАПФ и диуретики (17 и 11,1%) и БРА в сочетании с диуретиками (12,8 и 13,9%); см. табл. 3.

В исследовании VICTORY II пациентам назначались ФК АГП, включавшие амлодипин (блокатор медленных кальциевых каналов), валсартан (БРА) и ГХТ (тиазидный диуретик). Очевидным преимуществом ФК АГП является улучшение результатов лечения за счет применения лекарственных средств с дополняющими синергичными механизмами гипотензивного действия с улучшением профиля переносимости, упрощения схемы лечения и снижения риска ухудшения результатов АГТ при пропуске очередной дозы [1, 2, 21]. Амлодипин обладает более высокой избирательностью в отношении сосудов, более медленным и постепенным началом действия, большей длительностью действия и низкой рефлекторной симпатической активацией [22, 23]. Валсартан как высокоселективный БРА не обладает свойствами агониста, помимо антигипертензивного эффекта оказывает кардиопротективное действие – уменьшение гипертрофии и фиброза миокарда, улучшение гемодинамики и функции сердца, предотвращает возникновение отека, часто встречающегося на монотерапии амлодипином [24, 25]. Диуретики обладают способностью усиливать антигипертензивное действие других АГП, приводящих к задержке натрия и воды, нивелируя их побоч-

ные эффекты. ГХТ – тиазидный диуретик, который реализует эффект за счет ингибирования реабсорбции натрия и хлоридов в дистальных отделах собирательных канальцев почек [2, 25].

В популяции РР целевого уровня офисного АД через 16 нед достигли 90,0% (95% ДИ 81,2–95,6) больных. Достижение общей клинической эффективности наблюдалось у 98,8% (95% ДИ 93,2–100,0) пациентов (табл. 4, 5).

Алгоритм АГТ в исследовании VICTORY II полностью соответствует схеме лечения АГ согласно современным рекомендациям: в качестве стартовой комбинации рассматривается БРА или ИАПФ в сочетании с блокатором кальциевых каналов (БКК) или диуретиком, предлагается или возможность использования более высоких дозировок в комбинации, или сразу переход на тройную АГТ. Эти подходы помогают обеспечить достижение целевого АД в течение 3 мес лечения с шагом титрации дозы около 4 нед [1, 2]. Такие интервалы были выбраны между визитами в исследовании VICTORY II.

В общей группе исследования при применении стартовой дозы препарата Вамлосет® 5/80 мг отмечалась наибольшая длительность применения 75,9 \pm 39,9 дня (табл. 6). Ко-Вамлосет – комбинация 3 АГП с дополняющими друг друга механизмами контроля АД – приводит к более выраженному снижению АД по сравнению с динамикой, достигнутой при

назначении отдельных препаратов в комбинации [26]. Ко-Вамлосет в дозах 10/160/12,5 мг и 10/160/25 мг пациенты получали в течение $40,0 \pm 14,6$ и $28,7 \pm 1,5$ дня соответственно.

С позиции международных рекомендаций по АГ 2020 г. монотерапия должна рассматриваться исключительно у пациентов с АГ 1-й степени с низким риском, у пожилых (>80 лет) или ослабленных пациентов, если АД не контролируется через 3–6 мес после изменения образа жизни. Подчеркивается необходимость предпочитать упрощенный режим лечения с однократным ежедневным приемом ФК. В качестве стартовой терапии рекомендуется двойная комбинация низких доз препарата (ИАПФ или БРА + дигидропиридиновый БКК) [3].

Группа пациентов с АГ 2-й степени ($n=60$) в течение $75,9 \pm 39,9$ дня получала Вамлосет® 5/80 мг, далее в течение $53,8 \pm 28,1$ и $39,5 \pm 19,5$ дня Вамлосет® 5/160 и 10/160 мг соответственно. Ко-Вамлосет 10/160/12,5 мг назначался в течение $29,0 \pm 1,4$ дня. Потребности в назначении препарата Ко-Вамлосет 10/160/25 мг не отмечалось. В группе с АГ 3-й степени ($n=40$) стартовая терапия Вамлосетом 5/160 мг проводилась на протяжении $71,3 \pm 41,2$ дня. Вамлосет® 10/160 мг назначался в течение $54,3 \pm 26,5$ дня. Длительность лечения Ко-Вамлосетом 10/160/12,5 мг в этой группе была наиболее длительной – $42,8 \pm 14,9$ дня. Ко-Вамлосет 10/160/25 мг назначался в течение $28,7 \pm 1,5$ дня (см. табл. 6).

Все режимы терапии характеризовались высокой комплаентностью пациентов лечению. Хорошо известно, что приверженность напрямую зависит от количества принимаемых препаратов. В крупном исследовании 7181 пациента с АГ заполняли опросники о влиянии числа таблеток на лечение [27]. Мнение больных по данным анкетирования однозначно: значительное количество таблеток является значительной нагрузкой. 60% больных абсолютно согласны с этим утверждением при указании числа таблеток более 6, 49% – 4–6 таблеток, 27% – до 3 таблетированных препаратов. Около 50% больных готовы самостоятельно покупать лекарства, если это приведет к уменьшению числа таблеток вдвое.

Препараты Вамлосет® и Ко-Вамлосет, использовавшиеся в исследовании VICTORY II, имеют такие важные преимущества, как удобство лечения (прием однократно в день, уменьшение количества таблеток), улучшение переносимости терапии (низкое число побочных эффектов), удобство, возможность длительного лечения (в настоящий момент существуют фасовки не только №30, но и №90, следовательно, в год пациенту требуется всего 4 упаковки [26]).

Удобство терапии – важный аспект увеличения приверженности лечению. Данный параметр оценивался и в исследовании VICTORY II. По результатам ВАШ по оценке удобства проводимой АГТ, которые заполнялись пациентами, оценивалась доля пациентов, отметивших исследуемую терапию как более удобную по сравнению с предыдущей АГТ (FAS, LOCF). На визите 1 пациенты, ранее получавшие АГТ, заполняли ВАШ по оценке удобства проводимой до включения в исследование АГТ. На визите 5 данная ВАШ заполнялась повторно. ВАШ представляет собой горизонтальный отрезок длиной 100 мм. Левая крайняя точка отрезка соответствует наименьшему удобству терапии, правая – наибольшему удобству терапии [28]. Заключение о том, что текущая АГТ является более удобной, делалось в том случае, если через 16 нед лечения результат по ВАШ увеличился не менее чем на 20 мм по сравнению с исходным.

В общей группе 50% больных оценили АГТ исследования как более удобную в сравнении с предшествующей, в груп-

Таблица 4. Анализ первичного показателя эффективности (популяция PP)
Table 4. Analysis of the primary performance indicator (Per Protocol – PP population)

Показатель	Группа с АГ 2-й степени (n=48)	Группа с АГ 3-й степени (n=32)	Все больные (n=80)
Доля пациентов, достигших целевого уровня офисного АД через 16 нед терапии	93,8%	84,4%	90,0%
Достижение общей клинической эффективности	97,9% (95% ДИ 88,9–99,9)	100,0% (95% ДИ 89,1–100,0)	98,8% (95% ДИ 93,2–100,0)

Таблица 5. Достижение общей клинической эффективности*
Table 5. Overall clinical effectiveness achievement*

		n	Группа		Всего
			2-я степень АГ	3-я степень АГ	
Общая клиническая эффективность	Чрезвычайно высокая	n	34	26	60
		%	70,8%	81,3%	75,0%
	Очень высокая	n	11	1	12
		%	22,9%	3,1%	15,0%
	Высокая	n	1	0	1
		%	2,1%	0,0%	1,3%
	Удовлетворительная	n	1	5	6
		%	2,1%	15,6%	7,5%
	Неудовлетворительная	n	1	0	1
		%	2,1%	0,0%	1,3%
	Всего	n	48	32	80
		%	100,0%	100,0%	100,0%

*Популяция PP.

*Population PP.

Таблица 6. Прием препаратов и комплаентность по препаратам исследования*
Table 6. Medications use and patients compliance to study medications*

	Группа с АГ 2-й степени (n=60)	Группа с АГ 3-й степени (n=40)	Все больные (n=100)
Вамлосет® 5/80 мг			
Прием препарата, дней	75,9±39,9	–	75,9±39,9
Прием препарата, таблеток	90,0 [26; 119]	–	90,0 [26; 119]
Комплаентность, %	100,5±2,9	–	100,5±2,9
Вамлосет® 5/160 мг			
Прием препарата, дней	53,8±28,1	71,3±41,2	63,7±36,9
Прием препарата, таблеток	30,0 [27; 90]	60,0 [26; 120]	56 [26; 120]
Комплаентность, %	101,7±6,2	101,0±2,8	101,3±4,6
Вамлосет® 10/160 мг			
Прием препарата, дней	39,5±19,5	54,3±26,5	49,2±25,0
Прием препарата, таблеток	29,0 [12; 60]	55,0 [25; 90]	50,5 [12; 90]
Комплаентность, %	99,6±3,2	99,6±4,4	99,6±3,9
Ко-Вамлосет 10/160/12,5 мг			
Прием препарата, дней	28,0±0	43,3±14,9	40,2±14,6
Прием препарата, таблеток	29,0 [28; 30]	42,0 [28; 59]	30,0 [28; 59]
Комплаентность, %	103,6±5,1	99,0±1,9	99,9±3,1
Ко-Вамлосет 10/160/25 мг			
Прием препарата, дней	–	28,7±1,5	28,7±1,5
Прием препарата, таблеток	–	35,0 [32; 35]	35,0 [32; 35]
Комплаентность, %	–	118,6±2,0	118,6±2,0

Примечание. Значения: прием препарата, дней; комплаентность – взяты по среднему значению; значение: прием препарата, таблеток – взято по медиане.

Note. Indicators: taking the drug, days; compliance – are presented as the average value; indicator: taking the drug, tablets

*Популяция безопасности.

*Safety population.

пе АГ 2-й степени – 22 (47,8%) пациента, в группе АГ 3-й степени – 16 (53,3%). Среди факторов, указывающих на удобство АГТ по оценке пациентов, была отмечена положительная динамика для следующих: возможность вести привычный образ жизни, количество одновременно принимаемых таблеток, кратность приема, эффективность терапии (табл. 7).

На приверженность косвенно влияет способность препарата сохранять нейтральность в отношении основных биохимических параметров. У пациентов в исследовании VICTORY II на визитах 1 и 5 оценивался биохимический анализ крови (табл. 8). Для анализа метаболической нейтральности (глюкоза, мочевиная кислота, липидный профиль (триглицериды, холестерин – ХС общий, ХС липопротеидов

Таблица 7. Факторы удобства текущей терапии с позиции пациентов (FAS, LOCF)**Table 7. Convenience factors of current therapy from the point of view of patients (FAS, LOCF)**

Показатель	Группа АГ 2-й степени (n=60), абс. (%)		Группа АГ 3-й степени (n=40), абс. (%)		Все больные (n=100), абс. (%)	
	Визит 1/ 1-я неделя исследования/ день 1 (n=46)	Визит 5/ 17-я неделя исследования/ визит 4 + 28±2 дня (n=60)	Визит 1/ 1-я неделя исследования/ день 1 (n=31)	Визит 5/ 17-я неделя исследования/ визит 4 + 28±2 дня (n=38)	Визит 1/ 1-я неделя исследования/ день 1 (n=77)	Визит 5/ 17-я неделя исследования/ визит 4 + 28±2 дня (n=98)
Возможность вести привычный образ жизни	21 (45,6)	30 (50)	17 (54,8)	22 (57,9)	38 (49,4)	52 (53,1)
Количество одновременно принимаемых таблеток	18 (39,1)	37 (61,7)	15 (48,4)	28 (73,7)	33(42,9)	65(66,3)
Кратность приема	27 (58,7)	44 (73,3)	16 (51,6)	33 (86,8)	44 (57,1)	77 (78,6)
Эффективность терапии	29 (63)	37 (61,7)	19 (61,3)	27 (71,1)	48 (62,3)	64 (65,3)

Таблица 8. Динамика показателей биохимического анализа крови (популяция FAS, LOCF)**Table 8. Indicators dynamics of biochemical blood analysis (FAS, LOCF population)**

Показатель	Группа АГ 2-й степени		Группа АГ 3-й степени		Всего	
	Скрининг/ не более чем за 3 дня до визита 1 (n=58)	Визит 5/ 17-я неделя исследования (n=56)	Скрининг/ не более чем за 3 дня до визита 1 (n=37)	Визит 5/ 17-я неделя исследования (n=36)	Скрининг/ не более чем за 3 дня до визита 1 (n=95)	Визит 5/ 17-я неделя исследования (n=92)
Глюкоза, ммоль/л	5,46±1,3	5,57±1,2	5,61±1,2	5,56±1,3	5,52±1,3	5,56±1,2
Мочевая кислота,	328,5±86,1	328,9±66,7	322,9±83,1	336,5±97,7	326,2±84,5	331,9±79,7
ХС общий, ммоль/л	5,6±1,1	5,4±1,1	5,5±1,0	5,4±1,3	5,6±1,1	5,4±1,2
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,5±1,2	3,4±0,9	3,2±0,9	3,2±0,7	3,3±1,1	3,3±0,9
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,5	1,5±0,4	1,5±0,5	1,5±0,5	1,5±0,5	1,5±0,5
Триглицериды, ммоль/л	1,6±1,1	1,6±0,8	1,8±0,9	1,9±2,0	1,7±1,1	1,7±1,4
Калий, ммоль/л	4,4±0,5	4,5±0,5	4,4±0,5	4,4±0,4	4,4±0,5	4,5±0,5
Креатинин, мкмоль/л	79,8±13,6	82,7±16,4	79,9±16,9	83,6±14,6	79,9±14,9	83,0±15,7
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	23,9±8,9	25,9±19,9	26,9±17,9	27,8±22,9	25,0±13,3	26,6±21,0
Аспаратаминотрансфераза, ЕД/л	23,3±9,3	25,2±11,9	24,4±14,3	27,0±17,4	23,8±11,5	25,9±14,3

Таблица 9. Доли пациентов с метаболической нейтральностью по результатам биохимического анализа крови (популяция FAS, LOCF). Оценивался параметр в зависимости от показателей нормы.**Table 9. Patients proportion with metabolic neutrality according to the results of a biochemical blood test (FAS, LOCF population)**

Показатель	Больные (95% ДИ)
Глюкоза	90,7% (83,1–95,7)
Мочевая кислота	88,0% (79,6–93,9)
ХС общий	79,6% (70,3–87,1)
ХС ЛПНП	81,1% (71,7–88,4)
ХС ЛПВП	90,4% (82,6–95,5)
Триглицериды	83,3% (74,4–90,2)

низкой плотности – ЛПНП, ХС липопротеидов высокой плотности – ЛПВП) использовались нормы, принятые для этих лабораторных показателей. Доли пациентов с метаболической нейтральностью (для каждого показателя и всех показателей суммарно) представлены в табл. 9.

Метаболическая нейтральность в отношении хотя бы одного анализируемого показателя наблюдалась у всех 90 (100%) пациентов, имеющих исходные данные и данные визита 5 для всех анализируемых показателей. Метаболическая нейтральность в отношении всех 6 показателей отмечалась у 43,9% пациентов с 95% ДИ 33,9–54,9, что пол-

ностью соответствует профилю переносимости, ранее установленному для препаратов исследования [26].

Залогом высокой приверженности АГТ является в том числе достижение пациентами оптимального качества жизни на фоне принимаемой терапии. В данном исследовании для оценки качества жизни на визитах 1 и 5 пациенты заполняли анкеты оценки качества жизни SF-36, которые включают 36 вопросов, что позволяет получить представление о качестве жизни по 8 шкалам:

1. Физическое функционирование (PF) – отражает степень, в которой здоровье лимитирует выполнение физиче-

Таблица 10. Данные анализа анкет оценки качества жизни SF-36 (популяция FAS, LOCF)
Table 10. Data from the analysis of SF-36 quality of life assessment questionnaires (FAS, LOCF population)

Показатель	Группа АГ 2-й степени		Группа АГ 3-й степени		Всего	
	Визит 1/ 1-я неделя исследования/ день 1 (n=60)	Визит 5/ 17-я неделя исследования/ визит 4 + 28±2 дня (n=60)	Визит 1/ 1-я неделя исследования/ день 1 (n=38)	Визит 5/ 17-я неделя исследования/ визит 4 + 28±2 дня (n=38)	Визит 1/ 1-я неделя исследования/ день 1 (n=98)	Визит 5/ 17-я неделя исследования/ визит 4 + 28±2 дня (n=98)
Боль (BP)	75,3±24,3	84,6±20,9***	77,8±25,9	85,5±21,4**	76,3±24,9	85,0±20,9*
Жизнеспособность (VT)	59,0±19,7	64,8±15,8**	59,0±20,6	66,2±16,9**	59,0±19,9	65,4±16,2***
Общее здоровье (GH)	58,8±15,0	63,2±16,6*	58,9±17,9	66,5±14,7**	58,8±16,1	64,4±15,9***
Психологическое здоровье (MH)	65,1±17,7	71,2±14,6**	67,1±20,4	71,5±15,5	65,9±18,8	71,3±14,9***
Роловое функционирование (RP)	65,4±37,9	73,8±35,5	63,5±43,6	75,7±38,8*	64,7±40,1	74,5±36,6**
Социальное функционирование (SF)	71,8±22,3	82,2±19,9***	75,7±22,3	84,7±20,1**	73,4±22,3	83,1±19,9***
Физическое функционирование (PF)	75,3±17,9	78,2±20,9	74,2±24,9	73,0±27,8	74,9±20,9	76,2±23,8
Эмоциональное функционирование (RE)	64,3±40,2	78,2±31,9**	67,4±40,1	77,1±33,1	65,5±40,0	77,7±32,2***

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – по сравнению с визитом 1.

Таблица 11. Общий балл при оценке эректильной функции и доля мужчин, для которых определено положительное влияние исследуемой терапии на эректильную функцию по результатам заполнения пациентами опросников МИЭФ-5 (мужчины в популяции FAS, LOCF)

Table 11. Total score in the assessment of erectile function and for men who were determined to have a positive effect of the studied therapy on erectile function (based on the results of filling out ICEF-5 questionnaires by patients); men in the FAS, LOCF population

Показатель	Группа АГ 2-й степени		Группа АГ 3-й степени		Всего	
	Скрининг/ не более чем за 3 дня до визита 1 (n=22)	Визит 5/ 17-я неделя исследования (n=22)	Скрининг/ не более чем за 3 дня до визита 1 (n=19)	Визит 5/ 17-я неделя исследования (n=17)	Скрининг/ не более чем за 3 дня до визита 1 (n=41)	Визит 5/ 17-я неделя исследования (n=39)
Оценка эректильной функции, общий балл (95% ДИ)	20,0 (19,2–21,5)	21,5 (19,5–22,2)	22,0 (18,6–22,3)	21,0 (18,6–22,4)	21,0 (19,4–21,4)	21,0 (19,6–21,8)
Доля мужчин с положительным влиянием АГТ на эректильную функцию		13 (59,1%)		7 (41,2%)		20 (51,3%)

Примечание. 0,048* – критерий знаковых рангов Уилкоксона. Проценты рассчитаны от числа пациентов, у которых были данные для оценки показателя (валидный %), результат, полученный в конце исследования, превышает исходный результат, полученный в начале исследования, или если в начале и в конце исследования результат максимальный (25 баллов).

Note. 0,048* – Wilcoxon signed-rank test. The percentages are calculated from the number of patients who had data to assess the indicator (valid%), the result obtained at the end of the study exceeds the baseline result obtained at the beginning of the study, or if the result is maximum at the beginning and at the end of the study (25 scores).

ских нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.).

2. Роловое функционирование (RP) – влияние физического состояния на роловое функционирование (работу, выполнение повседневной деятельности).

3. Боль (BP) – интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома.

4. Общее здоровье (GH) – оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения.

5. Жизнеспособность (VT) – подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным.

6. Социальное функционирование (SF) – степень, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение).

7. Эмоциональное функционирование (RE) – влияние эмоционального состояния на роловое функционирование, предполагает оценку степени, в которой эмоциональное со-

стояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая увеличение затрат времени, уменьшение объема выполненной работы, снижение качества ее выполнения и т.п.).

8. Психологическое здоровье (MH) – самооценка психического здоровья, характеризует настроение (наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций).

Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 баллов соответствует статусу полного здоровья. Изучался процент пациентов, у которых на фоне приема исследуемых препаратов улучшились результаты заполнения пациентами анкет оценки качества жизни SF-36. В табл. 10 представлены динамика средних оценок по шкалам, а также соответствующие средние изменения по сравнению с исходными значениями с двусторонними 95% ДИ. Для всех 98 пациентов, включенных в анализ, изменения по всем шкалам, кроме PF ($p=0,339$, критерий Стьюдента), оказались статистически значимыми ($p < 0,05$, критерий Стьюдента).

Для мужчин с АГ важным фактором успешного лечения АГ при оптимальной приверженности АГТ является положительное или нейтральное влияние на эректильную функцию. Мужчины, принимавшие участие в исследовании, на визитах 1 и 5 заполняли опросник «Международный индекс эректильной функции» (МИЭФ-5), который адаптирован из валидированного опросника The PEF-5 questionnaire и содержит 5 вопросов с 5 возможными вариантами ответов. Для каждого вопроса пациент должен отметить только один ответ, который наиболее верно отражает его ситуацию за последние 16 нед. Номер ответа соответствует количеству баллов за данный ответ (от 1 до 5). Результат оценки определяется путем подсчета общего количества баллов (сложения всех отмеченных номеров ответов) [28]. Исследуемая терапия оказывает положительное влияние на эректильную функцию, если результат, полученный в конце исследования, превышает исходный результат или если в начале и в конце исследования результат максимальный (25 баллов).

В табл. 11 представлены динамика средних оценок общего балла на визитах, а также среднее изменение по сравнению с исходными значениями с двусторонним 95% ДИ. Для всех включенных в анализ 39 пациентов внутригрупповое изменение показателя (улучшение) оказалось статистически значимым ($p=0,048$). Процент мужчин, для которых определено положительное влияние исследуемой терапии на эректильную функцию, составил 51,3% (20 из 39 пациентов).

Указанные положительные эффекты терапии на эректильную функцию можно связать с применением БРА валсартана. Так, в исследовании VICTORY терапия Вальсакором и Вальсакором Н ранее доказала положительное влияние на эректильную функцию: среднее увеличение значений эректильной функции составило $0,84 \pm 2,45$ и было статистически значимым ($p < 0,0001$) [29].

В задачи исследования VICTORY II входила оценка переносимости проводимой АГТ препаратами Вамлосет® и Ко-Вамлосет. При оценке переносимости терапии в популяции безопасности: только 6 НЯ у 5 пациентов (5%) привели к отмене терапии исследуемым препаратом: периферические отеки (3 случая), фибрилляция предсердий и пневмония, аллергический дерматит. Большинство НЯ – легкой степени, 15 НЯ – среднетяжелые, 1 НЯ – тяжелое (пароксизм фибрилляции предсердий). Среди НЯ, связанных с приемом исследуемых препаратов, отмечались: ортостатическая гипотония (10%), периферические отеки (7%), головная боль (1%), головокружение (1%), астения (2%), гипотония (2%). Случаев смерти в ходе проведения исследования не зарегистрировано.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что терапия исследуемыми препаратами хорошо переносилась пациентами. Большинство зарегистрированных НЯ классифицированы как легкой степени тяжести.

Заключение

- Дизайн российского исследования VICTORY II полностью соответствует принципам стратегии одной таблетки у больных АГ 2–3-й степени, которые прописаны в современных рекомендациях по АГ для широкого использования в клинической практике и с целью достижения оптимального контроля АД. Назначение ФК Вамлосет® (амлодипин/валсартан 5/80, 5/160 мг) на старте терапии с пошаговой титрацией доз АГП с дальнейшим при необходимости усилением на препарате Ко-Вамлосет обеспечивает достоверное снижение АД, в том числе у ранее принимавших АГТ больных.
- Большинство пациентов в исследовании, особенно с АГ 3-й степени, оценили проводимую терапию как более удобную по сравнению с предшествующей.
- На фоне приема исследуемых препаратов у пациентов улучшились показатели качества жизни (SF-36). Для всех включенных в анализ, изменения по всем шкалам, кроме PF, оказались статистически значимыми.
- Дополнительным преимуществом для пациентов-мужчин стало улучшение параметров, связанных с эректильной функцией. Для всех включенных в анализ пациентов-мужчин ($n=39$) внутригрупповое изменение показателя (улучшение) оказалось статистически значимым ($p < 0,05$); 51,3% мужчин отметили положительное влияние исследуемой терапии на эректильную функцию.
- По результатам оценки влияния АГТ на метаболические параметры (глюкоза, мочевая кислота, ХС общий, ХС ЛПНП) можно сделать вывод о метаболической нейтральности исследуемой терапии.

Таким образом, комплекс полученных данных позволяет сделать вывод о том, что результаты российского исследования VICTORY II демонстрируют практический подход к терапии пациентов с АГ 2–3-й степени с учетом оптимальной эффективности и высокой приверженности пациентов лечению препаратами Вамлосет® и Ко-Вамлосет производства ООО «КРКА-РУС». Применение указанной стратегии лечения помимо эффективного контроля АД и дополнительной органопroteкции обеспечивает высокую приверженность терапии за счет простоты лекарственного режима, хорошей переносимости (общая безопасность, метаболическая нейтральность) и улучшения качества жизни пациентов.

Литература/References

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31 [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019; 16 (1): 6–31 (in Russian)].
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J 2018; 39: 3021–104.
3. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension 2020; 75: 1334–57.
4. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. Circulation 2016; 134: 441–50.
5. Non-Communicable Disease Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. Lancet 2017; 389: 37–55.
6. Global Burden of Disease Risk Factor Collaborators. Global, regional and national comparative risk assessment of 84 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2018; 392: 1923–94.
7. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. J Hypertens 2011; 29: 610–8.
8. Tomaszewski M, White C, Patel P, et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. Heart 2014; 100: 855–86.
9. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. Circulation 2009; 120: 1598–605.
10. Gupta P, Patel P, Strauch B, et al. Risk factors for nonadherence to antihypertensive treatment. Hypertension 2017; 69: 1113–20.
11. Wei FF, Zhang ZY, Huang QF, Staessen JA. Diagnosis and management of resistant hypertension: state of the art. Nat Rev Nephrol 2018; 14: 428–41.
12. Gupta P, Patel P, Horne R, et al. How to screen for non-adherence to antihypertensive therapy. Curr Hypertens Rep 2016; 18: 89.
13. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, et al. Nonadherence to antihypertensive drugs: a systematic review and meta-analysis. Medicine 2017; 96: e5641.
14. Чукаева И.И. Комплаентность и возможности полнородовых комбинированных гипотензивных препаратов. Артериальная гипертензия. 2012; 18 (1): 46–51 [Chukaeva I.I. Komplaientnost' i vozmozhnosti polnodozovykh kombinirovannykh gipotenзивnykh preparatov. Arterial'naya gipertenzia. 2012; 18 (1): 46–51 (in Russian)].
15. Hill M, Houston N. Adherence to antihypertensive therapy. 2007; p. 390–2.
16. Geldsetzer P, Manne-Goehler J, Marcus ME, et al. The state of hypertension care in 44 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative individual-level data from 1.1 million adults. Lancet 2019; 394: 652–62.

17. Non-communicable Disease Risk Factor Collaboration . Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys. *Lancet* 2019; 394: 639–51.
18. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
19. Mancia G. COVID-19, hypertension, and RAAS blockers: the BRACE-CORONA trial. *Cardiovasc Res* 2020; 116 (14): e198–e199.
20. Jin J, Sklar GE, Oh VMS et al. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4 (1): 269–86.
21. Рекомендации ESH/ESC 2013 г. по лечению артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2013; 10 (4): 5–27 [2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2013; 10 (4): 5–27 (in Russian)].
22. Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, et al. Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertension*. 2011; 29: 1649–59.
23. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Accetto R., и др. Итоги международного клинического исследования VICTORY: эффективность и безопасность антигипертензивной монотерапии валсартаном (Вальсакор®) и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом (Вальсакор® Н) у пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени в рутинной клинической практике. Системные гипертензии. 2017; 14 (2): 80–9 [Chazova IE, Martynyuk TV, Accetto R, et al. The results of the international clinical study VICTORY: efficacy and safety of antihypertensive monotherapy with valsartan (Valsacor®) and its fixed combination with hydrochlorothiazide (Valsacor® H) in routine clinical practice in patients with grade 1 and grade 2 hypertension. *Systemic Hypertension*. 2017; 14 (2): 80–9 (in Russian)].
24. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363: 2049–51.
25. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Accetto R., и др. Влияние антигипертензивной терапии валсартаном и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом на скорость пульсовой волны и центральное артериальное давление у пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени по результатам международного клинического исследования VICTORY. Системные гипертензии. 2018; 15 (2): 6–13 [Chazova IE, Martynyuk TV, Accetto R, et al. The influence of antihypertensive therapy with valsartan and fixed combination with hydrochlorothiazide use on pulse-wave velocity and central arterial pressure in patients with arterial hypertension of 1–2 grades in international VICTORY clinical trial. *Systemic Hypertension*. 2018; 15 (2): 6–13 (in Russian)].
26. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Родненков О.В., и др. Первые результаты российского многоцентрового проспективного клинического исследования VICTORY II: эффективность и безопасность препаратов Вамлосет® и Ко-Вамлосет у пациентов с артериальной гипертензией 2 и 3-й степени. Системные гипертензии. 2020; 17 (2): 36–47 [Chazova IE, Martynyuk TV, Rodnenkov OV, et al. First results of Russian multicenter prospective clinical study VICTORY II: Vamloset® and Co-Vamloset effectiveness and safety in patients with stage 2 and 3 arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2020; 17 (2): 36–47 (in Russian)].
27. Hagendorff A, Freytag S, Müller A, et al. Pill Burden in Hypertensive Patients Treated with Single-Pill Combination Therapy – An Observational Study. *Adv Ther* 2013; 30 (4): 406–19.
28. Отчет о клиническом исследовании «Эффективность и безопасность препаратов Вамлосет® (амлодипин/валсартан, 5/80 мг, 5/160 мг, 10/160 мг), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, производства ООО «КРКА-РУС», Россия и Ко-Вамлосет (амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид, 10/160/12,5 мг, 10/160/25 мг), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, производства ООО «КРКА-РУС», Россия» у пациентов с АГ 2-й и 3-й степени. Финальный отчет. ООО «КРКА-РУС», 2019 [Otchet o klinicheskom issledovanii "Effektivnost' i bezopasnost' preparatov Vamloset® (amlodipin/valsartan, 5/80 mg, 5/160 mg, 10/160 mg), tabletki, pokrytye plenochnoi obolochkoi, proizvodstva ООО "KRKA-RUS", Rossiia i Co-Vamloset (amlodipin/valsartan/gidrokhlortiazid, 10/160/12.5 mg, 10/160/25 mg), tabletki, pokrytye plenochnoi obolochkoi, proizvodstva ООО "KRKA-RUS", Rossiia" u patsientov s AG 2-i i 3-i stepeni. Final'nyi otchet. ООО "KRKA-RUS", 2019 (in Russian)].
29. Accetto R, Chazova I, Sirenko Y, et al. The results of the international study "VICTORY". Presented at XVIII Ukrainian National Congress of Cardiology by Sirenko M, Radchenko G on behalf of investigators. 23–25.09.2015, Kiev, Ukraine.
30. The efficacy and safety of valsartan and combination of valsartan and hydrochlorothiazide in the treatment of patients with mild to moderate arterial hypertension – VICTORY. Final report. Data on file. Krka d.d., Novo mesto, Slovenia, 2015.

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.01.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

ПРАВИЛА ПОДГОТОВКИ РУКОПИСЕЙ ДЛЯ АВТОРОВ

(составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

«Системные гипертензии» – официальный научно-практический журнал Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ), в нем публикуются статьи по соответствующей теме. Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых публикуются значимые результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

В журнале публикуются передовые и оригинальные статьи, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры, письма в редакцию. Общими критериями работ, принимаемых для публикации, являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или практическом аспектах. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются на редакционной коллегии. На основании рецензии и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или высылается автору (авторам) на доработку. Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в той последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

Общие требования к оформлению рукописи

Все материалы следует предоставлять на электронных носителях. Все страницы должны быть пронумерованы. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 страниц машинописного текста, заметок из практики – 5–6 страниц. Объем до 20 страниц допустим для обзоров и лекций.

1. Титульный лист должен содержать:

- название статьи (на русском и английском языках);
- фамилии, полные имена и отчества (на русском и английском языках), место работы и должности всех авторов; ORCID – желательно;
- полное название учреждения и отдела, в котором выполнена работа;
- фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и e-mail, номера телефонов автора, ответственного за контакты с редакцией и читателями.

2. Статья должна быть завизирована научным руководителем на 1-й странице и

иметь сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.

3. На последней странице статьи должны находиться подписи всех авторов. Подпись автора означает его согласие на научное и литературное редактирование статьи и уступку редакции журнала прав на статью в отредактированном виде.

Требования к структурированию и оформлению статей

1. Заглавие должно быть информативным (Web of Science это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных). Допускается использование только общепринятых сокращений, при переводе на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов; также недопустимо использование непереводаемого сленга, известного только русскоговорящим специалистам. Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2. ФИО авторов должны быть приведены на русском и английском языках.

3. Резюме и ключевые слова должны быть приведены на русском и английском языках. Структура резюме оригинальной статьи:

- цель исследования;
- материалы и методы;
- результаты;
- заключение.

Объем резюме: оригинальная статья – 250–300 слов, обзор – 200–250 слов, клинический случай – не более 150. Под резюме помещают «Ключевые слова» (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

4. Текст оригинальных исследований должен содержать следующие разделы:

4.1. Введение, в котором формулируют цель и необходимость проведения исследования, кратко освещают состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

4.2. Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании

аппаратуры и новых лекарств в скобках указывают их производителя и страну, где он находится.

4.3. Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. На рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ) за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других системах. Цитаты, химические формулы, таблицы, дозы препаратов должны быть тщательно выверены автором. Необходимо указывать источник цитат в сносках либо в списке литературы.

4.4. Обсуждение. Необходимо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные во «Введении», и подробные данные из раздела «Результаты».

4.5. Заключение. Можно включить обоснованные рекомендации и краткие выводы.

5. Библиография. Каждый источник – с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляют в порядке цитирования их в статье (соответственно ссылкам на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводят в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, поскольку ознакомление с ними затруднительно.

Библиографическое описание книги или журнальной статьи включает:

- автора(ов);
- название;
- выходные данные.

При авторском коллективе до 4 человек упоминают всех авторов (инициалы после фамилий). Если авторский коллектив более 4 человек, упоминают трех первых авторов и добавляют «и др.» (в иностранном источнике – «et al.»). Пример: Plewan A, Lehmann G, Ndrepera G, et al.

В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

Выходные данные (место издания, название издательства, год издания, страницы) оформляют следующим образом. Журнал: Eur Heart J

1987; 8: 103–13. Книга: М.: Медиафера, 2009; с. 34–59.

При ссылке на главу из книги сначала упоминают авторов и название главы, после точки с заглавной буквы ставят «В»: («In»), а затем указывают название книги и ее выходные данные.

6. Оформление таблиц. Каждая таблица должна иметь название (на русском, английском) и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, следует размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления варибельности данных и достоверности различий. Примечания к таблице также необходимо перевести на английский язык.

7. Оформление иллюстраций. Подписи к иллюстрациям состоят из названия и «легенды» (на русском и английском языках) – объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать степень увеличения.

8. Использование аббревиатур допускается только после указания полного названия.

9. Названия препаратов. В заголовке работы необходимо указать международное название препарата, в тексте можно использовать торговое.

10. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.

Права и обязанности сторон

1. Направляя рукопись в редакцию журнала, автор гарантирует, что данная статья не была ранее опубликована и не направлена одновременно в другое издание.

2. Редакция оставляет за собой право сокращать и править статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.

3. В случае несвоевременного ответа автора (авторов) на запрос редакции редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью или отказать в публикации.

4. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

5. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами.

6. Рукописи, не принятые к печати, и рецензии на них авторам не возвращаются.