

# Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

## Systemic Hypertension

OFFICIAL JOURNAL OF THE RUSSIAN SOCIETY OF HYPERTENSION



Камилль Писсарро (1873)

Том 18 | №3 | 2021

Vol. 18 | No. 3 | 2021



# Системные Гипертензии

syst-hypertension.ru

Том 18, №3, 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

**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

**Щепкова 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

**Зелвян Парунак Арутюнович**, 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

**Мартынюк Тамара 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

**Перелеч Никита Борисович**, д.м.н., проф., Санкт-Петербургский государственный университет, 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 №ФС77-63970.

Периодичность: 4 раза в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 10 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 39212.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: [consiliummedicum.ru](http://consiliummedicum.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: [consiliummedicum.ru](http://consiliummedicum.ru)

Коммерческий отдел  
E-mail: [sales@omnidocor.ru](mailto:sales@omnidocor.ru)

Наталья Лазарева  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 335)

Работа с подписчиками:  
[subscribe@omnidocor.ru](mailto:subscribe@omnidocor.ru)

## РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1  
Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: [editor@consiliummedicum.ru](mailto:editor@consiliummedicum.ru)  
Главный редактор издательства:

Борис Филимонов  
Научный редактор: Елена Наумова  
Литературные редакторы-корректоры: Марина Витвицкая, Мария Манзюк  
Дизайн и верстка: Лариса Капырина  
Типография:  
ООО «Тверской Печатный Двор»  
170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14

CONSILIUM  
MEDICUM

OmniDocor.ru



# Systemic Hypertension

syst-hypertension.ru

Vol. 18, No. 3, 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. Galjavich**, 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

**Jeanna 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

**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 Mancina**, 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 of Cardiology, Moscow, Russia

**Tamila V. Martynyuk**, M.D., Ph.D., National Medical  
Research Center of 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,  
Saint Petersburg State University,  
Saint Petersburg, Russia

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

**Anatoliy N. Rogoza**, D. Sci. [Biol.], Professor, National  
Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

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

**Sergey N. Tereshchenko**, M.D., Ph.D., Professor, National  
Medical Research Center of 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 №ФЦ77-63970.

Publication frequency: 4 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

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

Circulation: 1 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 [consiliummedicum.ru](http://consiliummedicum.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:** [consiliummedicum.ru](http://consiliummedicum.ru)

**Sales Department**  
**E-mail:** [sales@omnidocor.ru](mailto:sales@omnidocor.ru)

Natalia Lazareva  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 335)

**Subscription:**  
[subscribe@omnidocor.ru](mailto:subscribe@omnidocor.ru)

## EDITORIAL OFFICE

**Address:** 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia  
**Phone:** +7 (495) 098-03-59

**E-mail:** [editor@consiliummedicum.ru](mailto:editor@consiliummedicum.ru)

**Editor-in-Chief of the Publishing House:**  
Boris Filimonov

**Science Editor:** Elena Naumova

**Literary editors-proofreaders:**

Marina Vitvitskaya, Mariia Manziuk

**Design and layout:** Larisa Kapryrina

**Printing House:**

Tverskoi Pechatnyi Dvor

82/13a-b14 Moskovskaya st., Tver, Russia



**CONSILIUM  
MEDICUM**

**OmniDoctor.ru**

# СОДЕРЖАНИЕ

---

## МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

### **Ведение пациентов с артериальной гипертонией и фибрилляцией предсердий**

И.Е. Чазова, С.П. Голицын, Ю.В. Жернакова, Е.А. Железнова, Е.С. Кропачева,  
Н.Ю. Миронов, М.В. Костюкевич, Л.Ю. Лайович, М.Д. Уцумуева, Ю.А. Юричева,  
А.Ю. Литвин, Е.М. Елфимова, А.Н. Рогоза, Е.П. Панченко

105

---

## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

### **Эффективность и безопасность азилсартана медоксомила в различных дозах и режимах назначения у пациентов с метаболическими нарушениями по данным исследования CONSTANT**

Н.Б. Перепеч, И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова от имени участников исследования

130

---

## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

### **Особенности клиники и течения артериальной гипертонии у больных с ее различными формами**

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

140

---

## ОБЗОР

### **Оценка вариабельности сердечного ритма у пациентов с различными формами легочной гипертензии**

Н.Х. Курбонбекова, А.М. Каспарова, Е.Ш. Кожемякина, А.В. Соболев, Т.В. Мартынюк

147

---

## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

### **Ренальная денервация почечных артерий при резистентной артериальной гипертензии: клинический и органопротективный эффект**

Л.И. Гапон, Е.В. Микова, Д.В. Криночкин, Н.Ю. Савельева,  
А.Ю. Жержова, Е.Л. Александрович

153

---

# CONTENTS

---

## EXPERT OPINION

### **Management of patients with arterial hypertension and atrial fibrillation**

Irina E. Chazova, Sergei P. Golitsyn, Juliya V. Zhernakova, Ekaterina A. Zheleznova, Ekaterina S. Kropacheva, Nikolai Iu. Mironov, Marina V. Kostiukevich, Lada Iu. Laiovich, Madina D. Utsumueva, Iuliia A. Iuricheva, Alexander Yu. Litvin, Evgeniia M. Elfimova, Anatolii N. Rogoza, Elizaveta P. Panchenko

**105**

---

## ORIGINAL ARTICLE

### **Efficacy and safety of azilsartan medoxomil in various doses in patients with metabolic disorders**

Nikita B. Perepech, Irina E. Chazova, Juliya V. Zhernakova

**130**

---

## ORIGINAL ARTICLE

### **Clinical features and course of arterial hypertension in patients with its various forms**

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

**140**

---

## REVIEW

### **Evaluation of heart rate variability in patients with different forms of pulmonary hypertension**

Nasiba Kh. Qurbonbekova, Anna M. Kasparova, Elena Sh. Kozhemyakina, Alexander V. Sobolev, Tamila V. Martynyuk

**147**

---

## ORIGINAL ARTICLE

### **Renal artery denervation in patients with resistant arterial hypertension: clinical and organ-protective effect**

Liudmila I. Gapon, Ekaterina V. Mikova, Dmitrij V. Krinochkin, Nina Yu. Savelyeva, Anna Yu. Zherzhova, Ekaterina L. Aleksandrovich

**153**

---

# Ведение пациентов с артериальной гипертонией и фибрилляцией предсердий

И.Е. Чазова<sup>1</sup>, С.П. Голицын<sup>1</sup>, Ю.В. Жернакова<sup>✉1</sup>, Е.А. Железнова<sup>1</sup>, Е.С. Кропачева<sup>1</sup>, Н.Ю. Миронов<sup>1</sup>, М.В. Костюкевич<sup>1</sup>, Л.Ю. Лайович<sup>1</sup>, М.Д. Уцумева<sup>1</sup>, Ю.А. Юричева<sup>1</sup>, А.Ю. Литвин<sup>1,2</sup>, Е.М. Елфимова<sup>1</sup>, А.Н. Рогоза<sup>1</sup>, Е.П. Панченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Артериальная гипертония (АГ) является ведущим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и наиболее распространенным, независимым и потенциально обратимым фактором риска развития фибрилляции предсердий (ФП). АГ предрасполагает к возникновению и поддержанию ФП вследствие неблагоприятного гемодинамического воздействия, изменения электрофизиологических свойств кардиомиоцитов и структурного ремоделирования предсердий. ФП, которая также связана с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, является самой частой аритмией. АГ и ФП нередко сосуществуют, и их частота увеличивается с возрастом. В настоящем консенсусе отражены ключевые особенности ведения пациентов с данными нозологиями. Детально описаны патогенез, стратификация риска, особенности выбора антигипертензивной, антиаритмической и антитромботической терапии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, фибрилляция предсердий, инсульт, артериальное давление, нарушение ритма сердца, синдром обструктивного апноэ сна, гипотензивная терапия, антикоагулянтная терапия, антитромботическая терапия, коморбидность

**Для цитирования:** Чазова И.Е., Голицын С.П., Жернакова Ю.В., Железнова Е.А., Кропачева Е.С., Миронов Н.Ю., Костюкевич М.В., Лайович Л.Ю., Уцумева М.Д., Юричева Ю.А., Литвин А.Ю., Елфимова Е.М., Рогоза А.Н., Панченко Е.П. Ведение пациентов с артериальной гипертонией и фибрилляцией предсердий. Системные гипертензии. 2021; 18 (3): 105–128. DOI: 10.26442/2075082X.2021.3.201077

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Жернакова Юлия Валерьевна – д-р мед. наук, уч. секр. Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: juli001@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7895-9068

<sup>✉</sup>Juliya V. Zernakova – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: juli001@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7895-9068

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

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

Голицын Сергей Павлович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушения ритма сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Sergei P. Golitsyn – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Cardiology

Железнова Екатерина Александровна – мл. науч. сотр. научно-экспертного отд. ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: katia.zheleznova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9163-0582

Ekaterina A. Zheleznova – Res. Assist., National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: katia.zheleznova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9163-0582

Кропачева Екатерина Станиславовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-3092-8593

Ekaterina S. Kropacheva – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-3092-8593

Миронов Николай Юрьевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушения ритма сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Nikolai Iu. Mironov – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology

Костюкевич Марина Валентиновна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушения ритма сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Marina V. Kostyukovich – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology

Лайович Лада Юрьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушения ритма сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Lada Iu. Laiovich – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology

Уцумева Мадина Джаватовна – канд. мед. наук, врач-кардиолог отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушения ритма сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Madina D. Utsumueva – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology

Юричева Юлия Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушения ритма сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Iuliia A. Juricheva – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology

Литвин Александр Юрьевич – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. сна, гл. науч. сотр. отд. гипертензии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. поликлинической терапии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-5918-9969

Alexander Yu. Litvin – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Cardiology, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-5918-9969

Елфимова Евгения Михайловна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. апноэ сна отд. гипертензии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-3140-5030

Evgeniia M. Elfimova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-3140-5030

Рогоза Анатолий Николаевич – д-р биол. наук, проф., рук. отд. новых методов диагностики Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-0543-3089

Anatolii N. Rogozha – D. Sci. (Biol.), Prof., National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-0543-3089

Панченко Елизавета Павловна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-1174-2574

Elizaveta P. Panchenko – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-1174-2574

# Management of patients with arterial hypertension and atrial fibrillation

Irina E. Chazova<sup>1</sup>, Sergei P. Golitsyn<sup>1</sup>, Juliya V. Zhernakova<sup>✉1</sup>, Ekaterina A. Zheleznova<sup>1</sup>, Ekaterina S. Kropacheva<sup>1</sup>, Nikolai Iu. Mironov<sup>1</sup>, Marina V. Kostiukevich<sup>1</sup>, Lada Iu. Laiovich<sup>1</sup>, Madina D. Utsumueva<sup>1</sup>, Iuliia A. Iuricheva<sup>1</sup>, Alexander Yu. Litvin<sup>1,2</sup>, Evgeniia M. Elfimova<sup>1</sup>, Anatolii N. Rogozha<sup>1</sup>, Elizaveta P. Panchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**For citation:** Chazova IE, Golitsyn SP, Zhernakova JuV, Zheleznova EA, Kropacheva ES, Mironov NI, Kostiukevich MV, Laiovich LI, Utsumueva MD, Iuricheva IA, Litvin AY, Elfimova EM, Rogozha AN, Panchenko EP. Management of patients with arterial hypertension and atrial fibrillation. Systemic Hypertension. 2021; 18 (3): 105–128. DOI: 10.26442/2075082X.2021.3.201077

## Abstract

Arterial hypertension (AH) is a leading risk factor for cardiovascular disease as well as it is the most common, independent and potentially reversible risk factor for atrial fibrillation (AF). AH contributes to the occurrence and maintenance of AF due to hemodynamic disorders, alterations in cardiomyocyte electrophysiological properties and structural remodeling in the atria. AF, which is also associated with an increased risk of cardiovascular events, is the most common arrhythmia. AH and AF often coexist, and their prevalence increases with age. This consensus provides the key features of the management of patients with these nosological units. The pathogenesis, risk stratification, and features of the selection of antihypertensive, antiarrhythmic and antithrombotic therapy are described in detail.

**Keywords:** arterial hypertension, atrial fibrillation, stroke, blood pressure, heart rhythm disorders, obstructive sleep apnea syndrome, antihypertensive therapy, anticoagulant therapy, antithrombotic therapy, comorbidity

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААП – антиаритмические препараты  
 ААТ – антиаритмическая терапия  
 АВК – антагонисты витамина К  
 АГ – артериальная гипертензия  
 АГП – антигипертензивные препараты  
 АГТ – антигипертензивная терапия  
 АД – артериальное давление  
 АКТ – антикоагулянтная терапия  
 БКК – блокаторы кальциевых каналов  
 БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II  
 ВЧК – внутрисерпное кровотечение  
 ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка  
 ДАД – диастолическое артериальное давление  
 ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента  
 ИБС – ишемическая болезнь сердца  
 ИИ – ишемический инсульт  
 КлКр – клиренс креатинина  
 ЛЖ – левый желудочек  
 ЛП – левое предсердие  
 МНО – международное нормализованное отношение  
 МРТ – магнитно-резонансная томография  
 НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты  
 ПАП-терапия (PAP therapy – positive airway pressure therapy) – терапия путем создания положительного давления в верхних дыхательных путях  
 ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты  
 ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

ПОМ – поражение органов-мишеней  
 РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
 РКИ – рандомизированные клинические исследования  
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
 САД – систолическое артериальное давление  
 СД – сахарный диабет  
 СМАД – суточное мониторирование артериального давления  
 СН – сердечная недостаточность  
 СОАС – синдром обструктивного апноэ во время сна  
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
 ТИА – транзиторная ишемическая атака  
 ТП – трепетание предсердий  
 ФВ – фракция выброса  
 ФК – фиксированные комбинации  
 ФП – фибрилляция предсердий  
 ХБП – хроническая болезнь почек  
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
 цАМФ – циклический аденозинмонофосфат  
 ЦВБ – цереброваскулярная болезнь  
 ЧСС – частота сердечных сокращений  
 ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия  
 ЭКГ – электрокардиограмма  
 ЭхоКГ – эхокардиография  
 СНА<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – шкала по оценке риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий  
 TTR – время пребывания в терапевтическом диапазоне международного нормализованного отношения  
 β-АБ – β-адреноблокаторы

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений

1. Эпидемиология
2. Патогенез фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией
3. Диагностика артериальной гипертензии. Определение риска. Трудности определения артериального давления
4. Диагностическое обследование больных с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией
  - 4.1. Диагностика и скрининг фибрилляции предсердий
  - 4.2. Инструментальное и лабораторное обследование больных с верифицированной фибрилляцией предсердий
5. Профилактика фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией
6. Синдром обструктивного апноэ во время сна
7. Особенности лечения артериальной гипертензии при фибрилляции предсердий
8. Особенности лечения фибрилляции предсердий при артериальной гипертензии: антикоагулянтная терапия
  - 8.1. Оценка риска инсульта у больных с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией
  - 8.2. Оценка риска геморрагических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией

9. Особенности лечения фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией: урежающая ритм терапия, медикаментозная антиаритмическая терапия, интервенционные методы лечения
10. Особые случаи антитромботической терапии у больных с фибрилляцией предсердий
  - 10.1. Антитромботическая терапия у больных с фибрилляцией предсердий и ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой
  - 10.2. Возобновление антитромботической терапии после кровотечения
  - 10.3. Возобновление терапии антикоагулянтами у пациента с фибрилляцией предсердий, перенесшего внутрисерпное кровотечение
  - 10.4. Практические аспекты назначения антикоагулянтной терапии больным с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией
  - 10.5. Динамическое наблюдение за больными с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией, получающими пероральные антикоагулянты

Заключение

Литература

## 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее часто встречающееся нарушение ритма сердца, которое хоть и не является опасным для жизни, оказывает негативное влияние как на качество, так и на продолжительность жизни больных. Распространенность ФП достигает примерно 2–4% во взрослой популяции. Значительно чаще ФП встречается у пациентов с органической патологией сердца и у лиц старшего возраста [1–3]. ФП может возникнуть на любом этапе сердечно-сосудистого континуума, но после 50 лет с каждым последующим десятилетием жизни вероятность ФП увеличивается в 2 раза, достигая 10% в популяции лиц старше 80 лет [3, 4].

К наиболее значимым факторам риска ФП, кроме возраста, относят мужской пол, артериальную гипертензию (АГ), сердечную недостаточность (СН), клапанные пороки сердца, ишемическую болезнь сердца (ИБС), тиреотоксикоз, сахарный диабет (СД), ожирение, патологию легких, злоупотребление алкоголем, курение [5–9]. Немаловажные причины развития ФП – синдром обструктивного апноэ/гипопноэ во время сна (СОАС), воспаление и наследственная предрасположенность [10–13].

АГ является ведущим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и наиболее распространенным, независимым и потенциально обратимым фактором риска развития ФП [14]. Распространенность АГ в мире крайне высока, особенно в некоторых странах. По данным эпидемиологических исследований, примерно 30–45% взрослой популяции страдает АГ [15]. В Российской Федерации распространенность АГ составляет более 40% [16]. АГ регистрируется у 72% пациентов с инсультом, 82% – с хронической болезнью почек (ХБП), 77% больных СД, 73% пациентов с ИБС, 71% – с хронической СН (ХСН) и у 62% людей, которые соответствуют критериям метаболического синдрома [17].

Связь между АГ и ФП – двунаправленная [18]. Недавние клинические исследования показали, что у лиц с ФП

в 70,7–85,0% случаев регистрируется АГ [18–20]. По данным российского регистра РЕКВАЗА, 90,5% лиц с ФП имеют АГ [21]. Изолированное сочетание АГ и ФП встречается не так часто: лишь в 0,5% случаев [21]. Хотя риск возникновения ФП при АГ не столь высок, как при ХСН или пороках сердца, большая распространенность АГ в популяции определяет ее как одну из важнейших причин возникновения ФП. АГ включена в разные шкалы стратификации риска у пациентов с ФП, включая шкалу CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

По данным эпидемиологических исследований, АГ связана с почти двукратным увеличением риска развития впервые возникшей ФП и увеличением риска прогрессирования пароксизмальной формы ФП в постоянную форму аритмии [22, 23]. Установлено, что АГ влияет на 49–90% участников недавних исследований ФП [24]. АГ также является важным фактором риска ХБП, а прогрессирование почечной дисфункции – мощный предиктор возникновения ФП у пациентов с АГ независимо от гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и дилатации левого предсердия (ЛП) [25].

Роль АГ как предиктора ФП подтверждена в нескольких крупных клинических исследованиях: STOP-2, SAPP, LIFE. АГ является значимым фактором риска ишемического инсульта (ИИ) и одновременно геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии (АКТ) при ФП [26–29].

У пациентов с ФП и АГ в анамнезе наблюдается более высокая распространенность сопутствующих заболеваний, что, следовательно, приводит к более высокому риску комбинированной конечной точки смерти от всех причин и тромбоэмболических событий [18].

Риск возникновения ФП и ее осложнений при АГ может быть снижен за счет хорошего контроля артериального давления (АД) и выбора антигипертензивной терапии (АГТ), для которой имеются доказательства снижения такого риска [18, 30–32].

## 2. ПАТОГЕНЕЗ ФП У ПАЦИЕНТОВ С АГ

АГ предрасполагает к возникновению и поддержанию ФП вследствие неблагоприятного гемодинамического воздействия, изменения электрофизиологических свойств кардиомиоцитов и структурного ремоделирования предсердий. Механизмы развития ФП у пациентов с АГ требуют дальнейшего изучения. Предполагается существование двух основных механизмов:

1) влияние гемодинамических факторов на структуру и функции миокарда предсердий;

2) чрезмерная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [33].

Часто встречающаяся у пациентов с АГ гипертрофия миокарда ЛЖ, увеличение его жесткости и нарушение диастолической функции способствуют растяжению ЛП и увеличению давления в нем. В последующем развиваются гипертрофия и фиброз миокарда ЛП, а под воздействием РААС происходит активация воспаления, оксидативного стресса с дальнейшим прогрессированием фибротических процессов. Сочетание этих факторов опосредует развитие так называемой кардиомиопатии предсердий, которая

включает в себя совокупность структурных и электрофизиологических изменений миокарда предсердий, а также нарушение их сократительной функции, что не только создает дополнительные условия для возникновения и поддержания ФП, но и предрасполагает к кардиоэмболическим осложнениям [34].

Повышенное содержание альдостерона в плазме крови больных АГ – один из ключевых факторов прогрессирования фиброза в миокарде предсердий, способствующий развитию ФП. У части пациентов с АГ, страдающих ФП, может иметь место первичный гиперальдостеронизм и, как следствие, выраженная гипокалиемия, на фоне которой ФП встречается в 10 раз чаще, чем при эссенциальной АГ [35].

В экспериментальных работах изучены гистологические изменения миокарда ЛП при АГ и соответствующие им электрофизиологические параметры. Показано, что АГ приводит к развитию интерстициального фиброза с повышенным содержанием коллагена, инфильтрации миокарда клетками воспаления и гипертрофии кардиомиоцитов предсердий, что сопровождается замедлением проведе-

ния импульса по предсердиям и отражается на электрокардиограмме (ЭКГ) в виде формирования удлиненных двухфазных зубцов *P* [33, 34]. Растяжение ЛП, нарушение межклеточных контактов между кардиомиоцитами могут приводить к укорочению рефрактерного периода миокарда ЛП, возникновению однонаправленных блоков проведения импульса, что способствует формированию условий для возникновения множества кругов *re-entry*. В результате повышается уязвимость миокарда предсердий к воздействию эктопических стимулов из легочных вен (чаще всего) или других областей предсердий, способствуя индукции ФП [36]. Необходимо отметить, что у животных наблюдалась четкая взаимосвязь между длительностью экспериментальной АГ, выраженностью ремоделирования ЛП и вероятностью возникновения ФП [37].

У животных с АГ обнаруживались повышение гетерогенности проведения импульса по миокарду ЛП [33], удлинение времени его активации [38], укорочение длины волны возбуждения [39], повышение уязвимости миокарда ЛП [39, 40], что способствовало увеличению длительности и устойчивости течения пароксизмов ФП [37, 41]. F. Pluteanu и соавт. на модели крыс показали, что у животных с АГ отмечается нарушение внутриклеточного кальциевого гомеостаза, характеризующееся увеличением эпизодов спонтанного высвобождения кальция из эндоплазматического ретикулаума кардиомиоцитов предсердий, что способствует повышению эктопической активности, которая в свою очередь может служить триггером развития пароксизмальных предсердных нарушений ритма сердца, в том числе ФП [41, 42].

РААС играет важную роль в развитии ФП при АГ посредством стимуляции пролиферации фибробластов и внеклеточного матрикса и гипертрофии кардиомиоцитов, приводящих к изменению электрофизиологических характеристик предсердного миокарда [43]. Ангиотензин II не оказывает прямого влияния на электрофизиологические параметры предсердий [44], однако под воздействием ангиотензина II на изолированные кардиомиоциты желудочков может изменяться ионный ток в кардиомиоцитах, включая входящий ток кальция L- и T-типа [45], а также активируются проаритмогенные пути –  $\alpha$ AMF-зависимая протеинкиназа A и Ca/каль-

модулин киназа II [46]. Сигнальный путь ангиотензина II опосредуется рецепторами 1 и 2-го типов. Активация ангиотензиновых рецепторов 1-го типа может приводить к гипертрофии, апоптозу клеток и развитию интерстициального фиброза. Большинство этих эффектов могут быть ингибированы при активации ангиотензинового рецептора 2-го типа. Активация ангиотензин-рецептора 1-го типа запускает каскад фосфорилирования, в результате активируются митоген-активируемые протеинкиназы (MAP-киназы), которые стимулируют пролиферацию фибробластов, клеточную гипертрофию и апоптоз. Активация фосфолипазы C, также опосредованная рецептором ангиотензина 1-го типа, приводит к фосфорилированию кальциевых каналов L-типа, активируя таким образом входящий ток кальция в клетку и, напротив, ингибируя калиевые каналы (Ito) [43]. Ангиотензин II вызывает потенцирование калиевых каналов типа IKs, что приводит к укорочению фаз реполяризации и эффективного рефрактерного периода миокарда предсердий, повышая его уязвимость и, таким образом, вероятность развития ФП [47].

Данные, полученные в экспериментальных работах, нашли свое подтверждение в клинических исследованиях. Показано, что у пациентов с АГ и синусовым ритмом риск развития первого в жизни пароксизма ФП ассоциирован с возрастом и массой миокарда ЛЖ [48], тогда как риск трансформации пароксизмальной формы ФП в постоянную увеличивается по мере увеличения диаметра ЛП [49]. Диастолическая дисфункция ЛЖ у больных АГ и связанные с ней дилатация и нарушение сократимости ЛП являются важными факторами развития ФП [50, 51]. Электрофизиологические исследования, выполненные у пациентов с АГ, выявляют замедление глобального и регионального проведения, в том числе внутрипредсердного, наличие обширных зон миокарда предсердий с низким вольтажом и повышенную уязвимость предсердного миокарда, способствующие индукции ФП. По сравнению с больными с идиопатической ФП у больных с ФП и сопутствующей АГ отмечаются более продолжительные и устойчивые эпизоды ФП, для купирования которых чаще приходится прибегать к электрической и медикаментозной кардиоверсии [52].

### 3. ДИАГНОСТИКА АГ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ РИСКА. ТРУДНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АД

АГ – самый сильный предиктор сердечно-сосудистых осложнений, и ее распространенность растет во всем мире [14, 53]. ФП, которая также связана с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, является самой частой аритмией [23, 54, 55]. Однако, несмотря на высокую распространенность ФП и АГ, информация о том, как ФП влияет на АД, ограничена. В целом для лечения АГ жизненно важно иметь данные о точном измерении АД. Поскольку наличие ФП увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений [55], адекватное измерение и контроль АД особенно важны в этой популяции.

Диагностика, стратификация и лечение АГ исторически основывались на определении клинического (офисного) АД. Измерение АД обученным медицинским персоналом с помощью аускультативного метода признается наиболее точным и надежным. Однако, как подчеркивают специали-

сты в области неинвазивного измерения АД [56], при ФП необходимо учитывать, что большие колебания АД «от удара к удару» затрудняют точные измерения АД у пациентов с аритмиями. У пациентов с такими аритмиями, как ФП, АД существенно и часто изменяется в зависимости от интервала между сокращениями ЛЖ. В этом случае нет общепринятого подхода к определению систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД даже аускультативным методом. Измерение АД в лучшем случае представляет собой грубую оценку его уровня у пациентов с ФП, особенно при высоком ритме сокращения желудочков, его существенной нерегулярности или при сочетании обоих факторов. Скорость снижения давления в манжете должна быть менее чем 2 мм рт. ст. на одно сокращение сердца. Для преодоления изменчивости значений АД часто требуются повторные измерения. При брадиаритмиях выделяют два потенциальных

**Таблица 1. Факторы, влияющие на прогноз, применяемые для стратификации сердечно-сосудистого риска у больных АГ**  
**Table 1. Prognostic factors used for stratification of cardiovascular risk in patients with AH**

Факторы риска	Характеристика
<b>Пол</b>	Мужской>женский
<b>Возраст, лет</b>	≥55 у мужчин, ≥65 у женщин
<b>Курение (текущее или в прошлом)</b>	Да
<b>Липидный обмен</b> Общий холестерин, ммоль/л (мг/дл), и/или Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л (мг/дл), и/или Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л (мг/дл) у мужчин у женщин Триглицериды, ммоль/л (мг/дл)	Дислипидемии (принимается во внимание каждый из представленных показателей липидного обмена) >4,9 (190) >3,0 (115) <1,0 (40) <1,2 (46) >1,7 (150)
<b>Мочевая кислота, мкмоль/л</b> у мужчин у женщин	>400 >360
<b>Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л (мг/дл)</b>	5,6–6,9 (101–125)
<b>Нарушение толерантности к глюкозе, ммоль/л</b>	7,8–11,0
<b>Ожирение</b>	Индекс массы тела ≥30 кг/м <sup>2</sup>
<b>Абдоминальное ожирение</b> Окружность талии, см у мужчин у женщин	≥102 ≥88 (для лиц европейской расы)
<b>Семейный анамнез ранних ССЗ</b> у мужчин у женщин	<55 лет <65 лет
<b>Ранняя менопауза (&lt;45 лет)</b>	Да
<b>ЧСС&gt;80 уд/мин в покое</b>	Да
<b>Субклиническое ПОМ</b>	
<b>Пульсовое давление</b> (у лиц пожилого и старческого возраста), мм рт. ст.	≥60
<b>Электрокардиографические признаки ГЛЖ</b>	Индекс Соколова–Лайона SV <sub>1</sub> +RV <sub>5-6</sub> >35 мм Корнельский показатель (R <sub>avL</sub> +SV <sub>3</sub> ) для мужчин ≥28 мм для женщин ≥20 мм Корнельское произведение [R <sub>avL</sub> (мм) + SV <sub>3</sub> (мм)]×QRS (мс)>2440 мм×мс
<b>Эхокардиографические признаки ГЛЖ</b>	Индекс массы миокарда ЛЖ (формула ASE) Индексация на рост в м <sup>2,7</sup> мужчины >50 г/м <sup>2,7</sup> женщины >47 г/м <sup>2,7</sup> Индексация на площадь поверхности тела может использоваться у пациентов с нормальной массой тела у мужчин >115 г/м <sup>2</sup> у женщин >95 г/м <sup>2</sup>
<b>Скорость пульсовой волны («каротидно-фemorальной»), м/с</b>	>10
<b>Лодыжечно-плечевой индекс систолического давления</b>	<0,9*
<b>ХБП</b>	III стадии с pСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (MDRD-формула)**, или низкий КлКр<60 мл/мин (формула Кокрофта–Голта)***, или pСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (формула СКД-EPI)****
<b>Микроальбуминурия</b>	30–300 мг/л или отношение альбумина к креатинину (30–300 мг/г; 3,4–34 мг/ммоль) [предпочтительно в утренней порции мочи]
<b>Тяжелая ретинопатия</b>	Кровоизлияния или экссудаты, отек соска зрительного нерва
<b>СД</b>	
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л (мг/дл), и/или HbA <sub>1c</sub> , % (ммоль/моль), и/или Глюкоза плазмы после нагрузки, ммоль/л (мг/дл)	≥7,0 (126) в двух измерениях подряд >7 (53) ≥11,1 (198)
<b>Сердечно-сосудистые, цереброваскулярные или почечные заболевания</b>	
<b>ЦВБ</b>	ИИ, кровоизлияние в мозг, ТИА
<b>ИБС</b>	Инфаркт миокарда, стенокардия, коронарная реваскуляризация методом ЧКВ или аортокоронарного шунтирования

**Таблица 1 (окончание). Факторы, влияющие на прогноз, применяемые для стратификации сердечно-сосудистого риска у больных АГ**  
**Table 1 (end). Prognostic factors used for stratification of cardiovascular risk in patients with AH**

<b>СН</b>	II–III стадии по Василенко–Стражеско
<b>Клинически значимое поражение периферических артерий</b>	Симптомы перемежающей хромоты
<b>Бессимптомное атеросклеротическое поражение</b>	Атеросклеротическая бляшка >50%
<b>ХБП</b>	IV стадии с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ; протеинурия (>300 мг/сут)
<b>ФП</b>	

**Примечание.** ПОМ – поражение органов-мишеней, рСКФ – расчетная СКФ, ЦВБ – цереброваскулярная болезнь, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.  
 \*Определяется как методом ультразвуковой доплерографии, так и с помощью осциллометрических измерителей АД.  
 \*\*186×(креатинин/88, мкмоль/л)<sup>-1,154</sup>×(возраст, лет)<sup>-0,203</sup>, для женщин результат умножают на 0,742.  
 \*\*\*88×(140 - возраст, лет) × масса тела, кг; 72×креатинин, мкмоль/л; для женщин результат умножают на 0,85.  
 \*\*\*\*Женщины (возраст/креатинин) ≤62/≤0,7 СКФ=144×(креатинин/0,7)<sup>-0,329</sup>×(0,993)<sup>возраст</sup>  
 >62/>0,7 СКФ=144×(креатинин/0,7)<sup>-1,209</sup>×(0,993)<sup>возраст</sup>  
 Мужчины (возраст/креатинин) ≤80/≤0,9 СКФ=141×(креатинин/0,9)<sup>-0,411</sup>×(0,993)<sup>возраст</sup>  
 >80/>0,9 СКФ=141×(креатинин/0,9)<sup>-1,209</sup>×(0,993)<sup>возраст</sup>

**Таблица 2. Стратификация риска у больных АГ\***

**Table 2. Risk stratification in patients with AH \***

Стадия гипертонической болезни	Факторы риска, ПОМ, заболевания	АД, мм рт. ст.		
		АГ 1-й степени (САД 140–159 или ДАД 90–99)	АГ 2-й степени (САД 160–179 или ДАД 100–109)	АГ 3-й степени (САД ≥180 или ДАД ≥110)
Стадия I (неосложненная)	Других факторов риска нет	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
	1–2 фактора риска	Средний риск	Высокий риск	Высокий риск
	3 фактора риска и более	Высокий риск	Высокий риск	Высокий риск
Стадия II (бессимптомная)	Субклиническое ПОМ, ХБП III стадии или СД без ПОМ	Высокий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
Стадия III (осложненная)	ССЗ, ЦВБ, ХБП ≥IV стадии или СД с ПОМ или факторами риска	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

\*Точность определения общего сердечно-сосудистого риска напрямую зависит от того, насколько полно проведено клинико-инструментальное и биохимическое обследование больного. Без данных ультразвукового исследования сердца и сосудов до 50% больных АГ могут быть ошибочно отнесены к категории низкого или среднего риска вместо высокого или очень высокого.

источника ошибок. Кроме нерегулярности ритма, при низкой средней частоте сердечных сокращений – ЧСС (например, 40 уд/мин) необходимо учитывать, что принятая для людей с нормальной ЧСС скорость снижения давления в манжете в данном случае является слишком быстрой, что приводит к недооценке САД и завышению ДАД.

Используя не однократные, а серийные измерения АД (не менее трех последовательных измерений) с расчетом средних значений, проблему высокой нестабильности значений АД можно до некоторой степени преодолеть и добиться приемлемого согласия даже с инвазивно определяемыми значениями АД [57]. Это не отменяет необходимости регулярного обучения медперсонала специальным правилам измерения АД аускультативным методом у пациентов с нарушениями ритма с применением современных обучающих программ.

Автоматизированные приборы для измерения АД при наличии ФП часто не способны вообще проводить измерения или демонстрируют низкую точность, особенно при ориентации на однократные измерения. Однако в последние годы появляются более совершенные приборы. Возможность их использования необходимо проверять и подтверждать в индивидуальном порядке [58].

При анализе 13 исследований с результатами проверки точности 14 приборов для автоматического измере-

ния АД при ФП [59] показано, что средние различия между приборными и экспертными значениями САД и ДАД варьировали для разных приборов от -3,1 до +6,1/от -4,6 до +9,0 мм рт. ст. Большинство приборов завышало ДАД. Устройства с алгоритмами автоматического обнаружения ФП полезны, но они не продемонстрировали повышенной точности измерения АД.

При измерении САД данные приборов A&D-TM-2430 и Spacelabs 90207 оказались хорошо сопоставимы с экспертными измерениями АД. Среди приборов для офисного измерения и самоконтроля АД отмечены Sure Signs VSi (Philips Medical Systems), Vital Sign 300 (Welch Allyn), BPA100Plus (Microlife) и Tensoval Duo control (Hartmann), причем последний – единственный прибор, который соответствовал Международному протоколу оценки точности. При измерении ДАД прибор A&D-TM-2430 занижал АД на 2 мм рт. ст., а Spacelabs 90207 завышал его на 6 мм рт. ст., и только прибор Tensoval продемонстрировал достаточную точность.

Новые перспективы в максимально точном определении уровня АД при наличии ФП открывают подходы, основанные на использовании неинвазивных методов «поударного» измерения АД [60].

Наличие ФП долгое время служило относительным противопоказанием для самого точного определения уров-

ня гипертонии методом суточного мониторирования АД (СМАД). Причиной являлась не только сомнительная точность измерений АД в первых поколениях приборов для СМАД, но и частые «неудачные» измерения, приводившие к снижению общего числа измерений, используемых в расчетах, и частым повторным измерениям, снижающим комфортность исследования в целом. Особенно часто это наблюдалось при тахи- и брадиформах ФП [61].

Однако в современных приборах для СМАД эти проблемы в значительной мере решены, и наличие ФП не рассматривается как противопоказание для СМАД [62, 63]. При этом СМАД позволяет изучать взаимосвязь ФП и связанных с ней осложнений не только со средними значениями АД, но и с особенностями суточного ритма АД [64, 65]. Для повышения надежности данных о суточном ритме и изменчивости АД у пациентов с ФП могут быть рекомендованы приборы с двумя методами измерения

АД и ЭКГ-каналом с полным сохранением информативных сигналов [65].

### Оценка риска и стратификация риска больных АГ и ФП

Факторы, влияющие на прогноз у пациентов с АГ, представлены в табл. 1. Пациенты с АГ и документированным ССЗ, включая бессимптомный атеросклероз при визуализации, СД 1 или 2-го типов, очень высокий уровень индивидуальных факторов риска (включая АГ 3-й степени) или хроническое заболевание почек (хроническая почечная недостаточность, III–V стадии), а также ФП, автоматически рассматриваются в рамках очень высокого ( $\geq 10\%$  смертности от ССЗ) или высокого (5–10% смертности от ССЗ) 10-летнего риска (табл. 2). Для определения необходимости лечения таких пациентов формальная оценка сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE не нужна.

## 4. ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ С ФП И АГ

### 4.1. Диагностика и скрининг ФП

Для постановки диагноза ФП или трепетания предсердий (ТП) требуется подтверждение наличия аритмии с помощью стандартной ЭКГ или систем мониторирования ЭКГ. Характерными электрокардиографическими проявлениями ФП являются нерегулярные интервалы RR и отсутствие отчетливых волн P. При мониторировании ЭКГ для постановки клинического диагноза ФП необходима регистрация эпизода аритмии, продолжительность которого не менее 30 с [55]. ФП не всегда сопровождается характерными симптомами учащенного неритмичного сердцебиения. Во многих случаях жалобы имеют неспецифический характер (например, одышка, повышенная утомляемость). Зачастую ФП не сопровождается клиническими проявлениями (бессимптомная ФП), что особенно характерно для пациентов с сопутствующими нарушениями атриовентрикулярной проводимости [66]. Все это указывает на важность скрининга ФП, который особо актуален в популяции старше 65 лет и у пациентов с ИИ неуточненного генеза.

Методом скрининга ФП является регистрация неритмичного пульса посредством многократной пальпации периферической артерии пациентом [67], измерения АД электронным тонометром, что особенно актуально для больных АГ [68–71]. В последние годы все более широкое распространение приобретают устройства, работающие по принципу фотоплетизмографии: смарт-часы, фитнес-трекеры [72, 73] и смартфоны со встроенной камерой и (в некоторых случаях) специальными чехлами, имеющими программное обеспечение для анализа ЧСС, пульсовой волны, вариабельности сердечного ритма [74–78]. Следует отметить, что активное применение методов скрининга ФП может оказывать негативное влияние, повышая уровень тревоги и беспокойства у пациентов. Вместе с тем чувствительность и специфичность этих методов выявления ФП в настоящее время неизвестны. Кроме того, неритмичным пульсом могут проявляться не только ФП, но и другие нарушения ритма сердца (суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия, пробежки тахикардии). Поэтому крайне важно подчеркнуть, что выявление неритмичного сердцебиения с помощью указанных мето-

дов служит поводом для более детального и углубленного обследования пациента, а постановка клинического диагноза ФП обязательно требует электрокардиографического подтверждения аритмии.

Выявление бессимптомной, субклинической ФП возможно с помощью разных имплантированных устройств, способных регистрировать эпизоды высокочастотного и нерегулярного предсердного ритма. Имплантированные кардиостимуляторы или дефибрилляторы, имеющие предсердный электрод, позволяют осуществлять непрерывный мониторинг предсердного ритма с выявлением эпизодов частого ритма. В зависимости от уровня риска в изучаемой популяции подобные эпизоды выявляются у 10–15% пациентов с имплантированными устройствами [79].

Только лишь регистрации эпизодов частого предсердного ритма с помощью имплантированных устройств недостаточно для постановки диагноза ФП, необходима регистрация аритмии на ЭКГ при суточном мониторировании ЭКГ по Холтеру, а при невозможности регистрации аритмии по причине редкого возникновения ее эпизодов – использованием систем расширенного непрерывного мониторинга ЭКГ с помощью накожных регистраторов [80–82].

### 4.2. Инструментальное и лабораторное обследование больных с верифицированной ФП

Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы и другие коморбидные состояния зачастую являются предрасполагающими факторами для развития ФП, а также повышают риск рецидивов аритмии и вероятность ее осложнений. Поэтому выбор оптимальной стратегии ведения больных с ФП, профилактика осложнений предполагают выявление и своевременную коррекцию сопутствующей патологии.

У всех пациентов необходимо внимательно изучить анамнез заболевания, провести полное клиническое обследование, которое включает тщательную оценку сопутствующей патологии, определение формы ФП, оценку риска инсульта и связанных с ФП симптомов, а также выявление связанных с аритмией осложнений, таких как системные тромбоэмболические события или дисфункция ЛЖ.

Лабораторная диагностика пациентов с подтвержденной ФП включает в себя общеклинический анализ крови с подсчетом форменных элементов для исключения воспалительных изменений, анемии, оценку количества тромбоцитов, особенно при наличии показаний для АКТ; биохимический анализ крови с определением активности печеночных трансаминаз, общего белка, билирубина и его фракций, креатинина, мочевины с расчетом клиренса креатинина (КлКр) и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) – для исключения патологии печени и почек, а также определение уровня электролитов крови, в первую очередь калия. Развитию ФП может способствовать гипокалиемия, которая часто обнаруживается при сопутствующих заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся рвотой, диареей, лихорадкой. У больных АГ гипокалиемия может быть обусловлена гиперальдостеронизмом и усугубляться длительной терапией тиазидными и тиазидоподобными диуретиками [83].

Перед назначением АКТ рекомендовано определение показателей коагулограммы, а для контроля эффективности терапии варфарином – мониторинг международного нормализованного отношения (МНО) [84].

Кроме того, у пациентов с ФП для оценки функции щитовидной железы показано определение уровней тиреотропного гормона, свободного тироксина, свободного трийодтиронина. Это исследование является обязательным во всех случаях впервые выявленной ФП, а также у лиц, принимающих/принимавших амиодарон. Известно, что гормональный дисбаланс щитовидной железы, преимущественно гиперфункция, может провоцировать развитие разных нарушений ритма, в том числе ФП, а также способствовать усугублению клинического течения аритмии, учащению пароксизмов и повышению частоты сокращений желудочков, оказываясь одной из причин резистентности ФП к ритмурежающей и антиаритмической терапии (ААТ). Следует помнить, что мониторинг функции щитовидной железы необходимо проводить на фоне постоянной терапии амиодароном, антиаритмический эффект которого дополнительно усиливается за счет блокады синтеза гормонов щитовидной железы.

## 5. ПРОФИЛАКТИКА ФП У БОЛЬНЫХ АГ

Европейским обществом кардиологов в 2010 г. впервые была предложена стратегия ведения пациентов с сердечно-сосудистой патологией, которая предполагает предупреждение возникновения и последующего рецидивирования ФП у больных высокого риска, т.е. страдающих теми заболеваниями, которые наиболее часто приводят к развитию данной аритмии. Основу этой стратегии, получившей название «Upstream therapy», составляет первичная и вторичная профилактика ФП с помощью своевременного лечения основного заболевания и его осложнений, вызывающих развитие ФП. Обычно под этим подразумевают применение таких препаратов, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты минералокортикоидных рецепторов, статины, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) [55, 91], т.е. тех классов препаратов, которые, не обладая прямой антиаритмической активностью, через свои основные фармакодинами-

ческие эффекты были бы способны снижать вероятность возникновения ФП.

Подавление активности РААС является доказанным и эффективным методом лечения АГ. Блокаторы РААС замедляют темпы прогрессирования ГЛЖ и дилатации ЛП. Эти препараты эффективны как при первичной, так и при вторичной профилактике ФП у больных АГ [5, 92]. В исследованиях LIFE и VALUE, включавших больных АГ с признаками ГЛЖ и больных АГ высокого риска, продемонстрирована эффективность блокаторов рецепторов ангиотензина в первичной профилактике ФП у больных АГ. В исследовании LIFE лозартан в сравнении с ателололом на 33% снижал риск развития ФП [4]. В исследовании VALUE по результатам более чем 4-летнего наблюдения терапия валсартаном была эффективнее терапии амлодипином в отношении как первичной профилактики ФП, так и частоты возникновения персистирующей формы ФП, несмотря на более эффективный контроль уровня АД в подгруппе лечения амлодипином [93].

После верификации диагноза ФП последующее ЭКГ-мониторирование может применяться для оценки динамики течения аритмии, для контроля эффективности медикаментозного или интервенционного лечения, а также для оценки безопасности проводимой медикаментозной терапии с помощью измерения разных интервалов ЭКГ. Выполнение трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) у пациентов с ФП необходимо для выбора оптимальной тактики лечения, выявления противопоказаний к назначению антиаритмических препаратов (ААП). Данный метод позволяет выявить органическую патологию (например, клапанные пороки, перенесенный инфаркт миокарда и т.д.), оценить размеры и функцию ЛЖ (систолическую и диастолическую), толщину стенок, размеры предсердий и состояние правых камер сердца [85, 86].

Чреспищеводная ЭхоКГ используется у определенной категории пациентов для подробной оценки состояния клапанного аппарата сердца, исключения внутрисердечных тромбов, особенно в ушке ЛП, в том числе перед проведением кардиоверсии или оперативного вмешательства [87].

По показаниям в случае подозрения на ишемию миокарда необходимо выполнение нагрузочных проб, визуализации коронарного русла посредством мультиспиральной компьютерной томографии или инвазивной коронарной ангиографии.

После перенесенного инсульта или при подозрении на него необходимо выполнение компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга для верификации диагноза, определения показаний для неотложной помощи, а также выбора тактики в отношении АКТ. Также перед назначением антикоагулянтов, особенно в случае отягощенного анамнеза в отношении язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, выявленной анемии и при наличии симптомов, выполнение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), а в некоторых случаях и колоноскопии показано для своевременной диагностики и лечения эрозивно-язвенного или другого органического поражения желудочно-кишечного тракта [88–90].

Кроме того, рядом исследований установлено, что у пациентов, не страдающих АГ, назначение блокаторов РААС не обеспечивает решения вопроса первичной профилактики ФП [92–95].

Вторичная профилактика рецидивов ФП с помощью препаратов, блокирующих РААС, в сочетании с ААП изучена в ряде исследований. Показано, что при сочетании периндоприла или лозартана с амиодароном частота рецидивов ФП снижается на 61% по сравнению с монотерапией амиодароном (отношение рисков 0,39, 95% доверительный интервал 0,20–0,78), при этом значимые различия в частоте рецидивов ФП в группах, принимавших ИАПФ или БРА, не обнаруживались [96]. Анализ влияния разных групп антигипертензивных препаратов (АГП) на частоту рецидивов ФП у больных с ФП и АГ показывает, что при назначении ИАПФ (рамиприл) или БРА (лозартан или валсартан) в дополнение к поддерживающей ААТ амиодароном у больных с пароксизмальной ФП рецидивы ФП отмечаются в 2–2,5 раза реже, чем при сочетании амиодарона с блокаторами кальциевых каналов – БКК (амлодипином) или  $\beta$ -адреноблокаторами –  $\beta$ -АБ (атенололом) [97–99].

Установлено, что применение ИАПФ или БРА снижает риск рецидива ФП после кардиоверсии на 45% при назначении совместно с медикаментозной ААТ (отношение рисков 0,55, 95% доверительный интервал 0,34–0,89;  $p=0,01$ ) [100].

Важно, что назначение только лишь монотерапии БРА без антиаритмических средств не снижает частоту рецидивов ФП. Это подтверждают результаты исследования CAPRAF, в котором частота рецидивов ФП после кардиоверсии оказалась одинаковой в группах больных, получавших кандесартан или плацебо без сопутствующей ААТ [101].

Более того, в исследовании GISSI AF было показано, что назначение БРА (валсартана) в дополнение к ИАПФ в качестве повышения эффективности вторичной профилактики ФП не способствовало значимому снижению риска возникновения ФП по сравнению с монотерапией ИАПФ [102].

Таким образом, блокаторы РААС эффективны в качестве средств первичной профилактики ФП у пациентов с АГ и имеют преимущество перед  $\beta$ -АБ и дигидропиридиновыми БКК. В отношении вторичной профилактики ФП блокаторы РААС эффективны у больных АГ только при их назначении в дополнение к ААТ. Эффективность ИАПФ и БРА в предотвращении ФП сопоставима. Назначение комбинации ИАПФ и БРА не способствует дополнительному снижению риска ФП у больных АГ [95, 103–107].

Несмотря на то, что роль избыточной активности РААС в развитии ФП уже не вызывает сомнения, значение альдостерона в возникновении и поддержании этой аритмии только начинает изучаться. Косвенные доказательства подобного участия были получены еще в 2005 г., когда P. Milliez и соавт. показали, что у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом риск ФП в 12 раз выше, чем в общей популяции. В последующих клинических исследованиях выявили, что уровень альдостерона крови повышается во время эпизода ФП и снижается после восстановления синусового ритма. В дальнейшем были получены данные экспериментальных работ, показавших, что блокада рецепторов к альдостерону способствует подавлению процессов фиброобразования предсердий и предотвращает развитие ФП. Предполагают, что неблагоприятные эффекты альдостерона в миокарде реализуются не только за счет его системной гиперпродукции, но и вви-

ду непосредственного синтеза гормона в ткани предсердий [35, 108–111].

Данные рандомизированных клинических исследований (РКИ) показали возможность снижения частоты случаев вновь возникшей ФП при помощи антагонистов минералокортикоидных рецепторов у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ параллельно со снижением других сердечно-сосудистых неблагоприятных исходов [112, 113].

Сведения об эффективности антагонистов минералокортикоидных рецепторов (спиронолактона и эплеренона) в снижении частоты случаев впервые возникшей ФП и рецидивов ФП после успешной кардиоверсии у больных с ХСН могут быть основанием для назначения этих препаратов у больных АГ со сниженной ФВ ЛЖ, особенно в случае если возникновение ФП у этих пациентов могло быть потенцировано гипокалемией [114]. Следует отметить, что по результатам рандомизированного контролируемого исследования IMPRESS-AF назначение спиронолактона у больных с ФП и ХСН с сохранной ФВ ЛЖ (что в клинической практике встречается значительно чаще) не сопровождалось снижением частоты госпитализаций, улучшением качества жизни и показателей физической активности, однако достоверно чаще сопровождалось снижением САД (в среднем на 6 мм рт. ст.) и СКФ (соответствовавшей повышению стадии ХБП на одну градацию) по сравнению с плацебо [115].

Имеются сведения о том, что  $\beta$ -АБ могут предупреждать рецидивы ФП, наиболее эффективно у больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и сопутствующей ИБС [116, 117]. При назначении этих препаратов больным АГ с антигипертензивной целью следует учитывать их эффект снижения частоты ритма желудочков и меньшую выраженность клинических проявлений ФП в случае ее возникновения на фоне постоянного приема  $\beta$ -АБ.

Существует очень ограниченное количество данных о статинах как средствах первичной профилактики ФП у больных АГ. Главное свое применение в качестве профилактики впервые возникшей ФП статины нашли у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование и/или операцию на клапанах сердца. Воспаление и окислительный стресс играют важную роль в патогенезе послеоперационной ФП. По этой причине особое внимание было уделено изучению эффективности препаратов с антиоксидантной и противовоспалительной активностью. На основании данных, полученных в нескольких ретроспективных исследованиях [118, 119] и в метаанализе [120], были выявлены меньшая частота послеоперационной ФП и уменьшение длительности госпитализации на фоне приема статинов. В нескольких исследованиях [118, 121] отмечено дозозависимое влияние статинов на предотвращение ФП: аторвастатин 40 мг/сут, симвастатин 40 мг/сут выигрывали по сравнению с более низкими дозами, применяемыми у послеоперационных больных.

Таким образом, за исключением пациентов, перенесших операции на сердце, назначение статинов с целью первичной профилактики ФП, в том числе у больных АГ, не имеет достаточного обоснования.

Омега-3-ПНЖК обладают широким спектром кардио-метаболического действия, позволяющим применять их для первичной и вторичной профилактики ССЗ [122]. Будучи универсальным компонентом биологических мем-

бран, омега-3-ПНЖК способны регулировать активность нескольких мембранных белков и тем самым противодействовать аритмогенному эффекту дилатированных предсердий [123]. При ФП возможный антиаритмический эффект омега-3-ПНЖК может быть потенциально обусловлен обратным электрическим ремоделированием миокарда предсердий и прямым электрофизиологическим воздействием на некоторые ионные каналы, а также за счет противовоспалительного и антиоксидантного эффекта [124, 125]. Однако, несмотря на наличие теоретических основ и экспериментальных свидетельств, указывающих на антиаритмический эффект омега-3-ПНЖК при ФП, доказательства их эффективности в крупномасштабных клинических исследованиях до сих пор отсутствуют [126–130].

Время факторов риска и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии существенно влияет на риск развития ФП в течение всей жизни. Их сочетание способно приводить к ремоделированию предсердий, формированию предсердной кардиомиопатии, развитию ФП, а также увеличивать частоту осложнений ФП. Терапия, направленная на лечение основного заболевания, способна значительно увеличить шансы сохранения синусового ритма, например, у пациентов с АГ или ХСН [131].

У больных АГ и другими видами сердечной патологии такие факторы риска, как ожирение, курение, низкая физическая активность, злоупотребление алкоголем, требуют пристального внимания и коррекции. Выявление подобных факторов, их профилактика и своевременная коррекция являются необходимым условием для выбора оптимальной стратегии в плане успешного контроля ФП и предотвращения осложнений [55].

Ожирение увеличивает риск ФП прямо пропорционально возрастанию индекса массы тела за счет формирования диастолической дисфункции ЛЖ, повышенной симпатической активности и активации процессов воспаления наряду с жировой инфильтрацией предсердий. Кроме того, ожирение также повышает риск ИИ, тромбоэмболии и смерти у пациентов с ФП [132–137]. Интенсивное снижение массы тела (потеря до 10–15 кг) в дополнение к контролю над другими факторами сердечно-сосудистого риска достоверно снижает количество рецидивов ФП [138–140]. Ожирение, особенно в сочетании с СОАС, увеличивает частоту рецидивов ФП после катетерной абляции [12, 141–143].

Злоупотребление алкоголем является фактором риска развития ФП [144–147] и кровотечения [107] у пациентов, получающих АКТ. Чрезмерное употребление алкоголя может ассоциироваться с возрастанием риска тромбоэмболических осложнений и риска смерти [148]. Доказано, что прекращение употребления алкоголя приводит к уменьшению рецидивов ФП [148, 149]. В отличие от алкоголя употребление кофеина не приводит к развитию ФП, но может вызывать сердцебиения, не обусловленные ФП [150].

Во многих исследованиях был продемонстрирован положительный эффект тренировок умеренной интенсивности для профилактики ССЗ [151–153]. Но при этом заболеваемость ФП увеличивается среди профессиональных спортсменов, особенно в тех видах спорта, которые требуют проведения длительных интенсивных тренировок и большой выносливости, что часто сопровождается развитием ГЛЖ [154–157].

В связи с этим пациентов следует побуждать к выполнению упражнений средней интенсивности и сохранению физической формы для профилактики ФП и ее рецидивов, но больным необходимо избегать чрезмерной физической активности, связанной с упражнениями на выносливость (например, марафоны, триатлоны на длинные дистанции и т.д.), особенно в возрасте старше 50 лет. Из-за небольшого количества рандомизированных исследований влияние кардиологической реабилитации на основе физических упражнений на смертность или серьезные нежелательные явления остается неопределенным [158].

В связи с этим пациентов следует побуждать к выполнению упражнений средней интенсивности и сохранению физической формы для профилактики ФП и ее рецидивов, но больным необходимо избегать чрезмерной физической активности, связанной с упражнениями на выносливость (например, марафоны, триатлоны на длинные дистанции и т.д.), особенно в возрасте старше 50 лет. Из-за небольшого количества рандомизированных исследований влияние кардиологической реабилитации на основе физических упражнений на смертность или серьезные нежелательные явления остается неопределенным [158].

## 6. СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО ВРЕМЯ СНА

СОАС – одна из самых распространенных форм нарушений дыхания во время сна, характеризующаяся снижением тонуса глоточных мышц-дилататоров во время сна, что вызывает повторяющийся коллапс верхних дыхательных путей (эпизоды апноэ и гипопноэ), циклы интермиттирующей гипоксии/реоксигенации, эпизоды гиперкапнии, колебания внутригрудного давления и эпизоды микроактивации головного мозга.

По данным исследований было продемонстрировано двукратное повышение риска ФП среди пациентов с нарушениями дыхания во время сна [159]. Данная связь может быть частично обусловлена общими факторами риска, такими как возраст, мужской пол, ожирение, АГ и СН. Но и вклад таких факторов, как нестабильность вегетативного тонуса (всплески повышения активности блуждающего нерва, укорочение рефрактерных периодов в предсердиях, повышение активности симпатической нервной системы), оксидативный стресс, хроническое воспаление, гиперактивация РААС, повышенная постнагрузка, ГЛЖ, фиброз и ремоделирование ЛП, может объяснять влияние СОАС на развитие и прогрессирование нарушений ритма.

СОАС высоко распространен среди пациентов кардиологического профиля, особенно среди пациентов с ФП, ХСН и АГ. По данным разных исследований, распространенность нарушений дыхания во время сна в популяциях больных с ФП варьирует от 21 до 87% [160–163]. Большая часть доказательств предполагает наличие связи между тяжестью нарушений дыхания во время сна и ФП как в отношении заболеваемости, так и в отношении ответа на лечение.

По данным исследований, пациенты с ФП редко сообщают о симптомах, связанных с СОАС, соответственно, отсутствие характерных для СОАС симптомов, в том числе чрезмерной дневной сонливости, не должно препятствовать обследованию пациентов на предмет возможного наличия данного состояния [164]. Первоначальный скрининг может включать сбор анамнеза, ориентированного на симптомы нарушения сна, физикальное обследование или анкетирование, но для верификации диагноза необходимо проведение исследования. «Золотым стандартом» диагностики является полисомнографическое исследование, однако кардиореспираторное или респираторное мониторирование (в том числе амбулаторно)

могут рассматриваться как альтернативные методы диагностики [165].

Таким образом, в связи с высокой распространенностью и частой коморбидностью целесообразно проводить внеплановый скрининг на наличие СОАС, ФП и АГ.

В ряде исследований показано, что СОАС снижает частоту успеха ААТ, электрической кардиоверсии и катетерной абляции при ФП [166].

Комплексное лечение СОАС позволяет уменьшить проявление нарушений дыхания во время сна, улучшить качество сна и жизни пациентов, а также оказать влияние на эффективность ААТ.

## 7. ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АГ ПРИ ФП

Пациенты с АГ и ФП, как правило, относятся к группе очень высокого сердечно-сосудистого риска. Поэтому этой категории пациентов рекомендуется сразу после установления диагноза начинать мероприятия по изменению образа жизни и инициировать АГТ [14].

К немедикаментозным методам лечения АГ относят: снижение употребления поваренной соли (менее 5 г/сут); соблюдение режима питания с достаточным потреблением овощей, фруктов, обезжиренных молочных продуктов, рыбы, ненасыщенных жиров и ограничением красного мяса и насыщенных жиров; ограничение употребления алкоголя до 14 ед/нед у мужчин и 8 ед/нед у женщин (одна единица – 125 мл вина); регулярные умеренные аэробные физические нагрузки (ходьба, бег трусцой, плавание и т.д.) продолжительностью не менее 30–40 мин 5–7 дней в неделю; отказ от курения.

АГТ должна начинаться с назначения двух лекарственных препаратов. Рекомендуются комбинации ИАПФ или БРА с  $\beta$ -АБ или недигидропиридиновыми БКК. Также возможно назначение  $\beta$ -АБ с дигидропиридиновыми БКК. При неэффективности двухкомпонентной АГТ следует рекомендовать назначение трехкомпонентной комбинации: ИАПФ/БРА с  $\beta$ -АБ и дигидропиридиновым БКК или диуретиком либо  $\beta$ -АБ с дигидропиридиновым БКК и диуретиком. Считается предпочтительным назначение фиксированных комбинаций (ФК) АГП, когда в одной таблетке содержатся 2 или 3 препарата с разным механизмом действия. Применение ФК обладает рядом преимуществ, в первую очередь простотой назначения и титрации дозы, что повышает приверженность лечению, а также снижает его стоимость.

Наряду с уже давно применяющимися ФК ИАПФ/БРА с диуретиками и дигидропиридиновыми БКК в последние годы созданы двухкомпонентные ФК, содержащие  $\beta$ -АБ с дигидропиридиновым БКК (Конкор АМ «Мерк»; Логимакс «АстраЗенека») или ИАПФ (Престилор «Сервье»), которые могут быть использованы у пациентов с АГ и ФП.

Монотерапия в качестве стартовой стратегии лечения возможна лишь у пожилых и ослабленных пациентов.

Препараты, влияющие на РААС, – ИАПФ и БРА являются наиболее часто назначаемыми АГП. Эти лекарства имеют большую доказательную базу, свидетельствующую об их выраженных кардиопротективных эффектах. В многочисленных исследованиях продемонстрирована их способность уменьшать ГЛЖ, снижать риск развития ИБС и СН, а также улучшать прогноз у этой категории пациен-

тов. Очевидно, эти свойства ИАПФ/БРА, а также их выраженный антигипертензивный эффект обуславливают возможность этих лекарственных средств снизить риск возникновения ФП.

ПАП-терапия (positive airway pressure therapy) – метод создания положительного давления в верхних дыхательных путях, является терапией выбора для лечения СОАС, особенно у пациентов с тяжелой степенью СОАС или при наличии симптомов.

Обсервационные исследования и метаанализы показали, что эффективная ПАП-терапия может улучшить контроль ритма сердца у пациентов с ФП [160, 163, 167–171]. Таким образом, оптимальное лечение СОАС (включая снижение массы тела и ПАП-терапию) может быть рекомендовано для снижения заболеваемости ФП, прогрессирования ФП и минимизации симптомов [172, 173].

Обсервационные исследования и метаанализы показали, что эффективная ПАП-терапия может улучшить контроль ритма сердца у пациентов с ФП [160, 163, 167–171]. Таким образом, оптимальное лечение СОАС (включая снижение массы тела и ПАП-терапию) может быть рекомендовано для снижения заболеваемости ФП, прогрессирования ФП и минимизации симптомов [172, 173].

В метаанализе 11 РКИ [100] было установлено, что ИАПФ/БРА достоверно снижают относительный риск возникновения ФП на 28% (15–40%), но этот эффект наблюдался только у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ или ГЛЖ. В другом метаанализе [103] применение блокаторов РААС ассоциировалось с 49% (24–92%) относительным снижением риска возникновения ФП, 53% (24–92%) снижением неудачи восстановления ритма при электрической кардиоверсии и 61% (20–75%) снижением риска возникновения ФП после электрической кардиоверсии. В более позднем метаанализе М. Schneider и соавт. [100] показали, что блокада РААС уменьшает относительный риск ФП на 32%, причем эффективность ИАПФ и БРА была эквивалентна. Наибольший эффект, согласно данному метаанализу, эти препараты демонстрировали у пациентов с ГЛЖ и/или СН. Кроме того, было установлено, что применение ИАПФ/БРА снижало риск повторения ФП после электрической кардиоверсии на 45%, после восстановления ритма с помощью лекарств – на 63%.

В ряде РКИ было проанализировано влияние блокаторов РААС на риск возникновения ФП в сравнении с другими АГП у пациентов с АГ. В исследовании VALUE [93] применение БРА валсартана (КРКА) в сравнении с БКК амлодипином снижало на 16% риск возникновения ФП. Исследование LIFE [92] выявило, что назначение лозартана (КРКА) у больных АГ и ГЛЖ также было более эффективным в плане влияния на риск развития ФП по сравнению с  $\beta$ -АБ атенололом.

$\beta$ -АБ в настоящее время не являются препаратами 1-й линии для лечения неосложненной АГ, но при наличии ФП этот класс АГП становится приоритетным.  $\beta$ -АБ имеют доказанную эффективность при ИБС, СН, обладают пульсурежающим действием. В метаанализе, включавшем почти 12 тыс. пациентов с систолической СН (90% из них принимали блокаторы РААС), риск возникновения ФП при использовании  $\beta$ -АБ был достоверно (на 27%) ниже по сравнению с группой, находившейся на приеме плацебо [117].

В то же время следует помнить об ограничениях в назначении  $\beta$ -АБ. Абсолютными противопоказаниями к их применению являются бронхиальная астма, любая значимая синоатриальная или атриовентрикулярная блокада, брадикардия (ЧСС < 60 уд/мин).

БКК являются гетерогенной группой АГП. Недигидропиридиновые БКК (верапамил и дилтиазем) обладают отрицательным ино- и дроматропным действием и используются в качестве ААП, в том числе и при ФП. Дигидропиридиновые БКК оказывают выраженное селективное действие на гладкомышечные клетки сосудов, вызывая расширение периферических артерий, и не влияют на проводящую систему сердца и сократительную функцию миокарда. При наличии ФП дигидропиридиновые БКК целесообразно назначать в сочетании с  $\beta$ -АБ. Эта комбинация считается рациональной, так как для нее характерны усиление антигипертензивного эффекта и ослабление побочных реакций как  $\beta$ -АБ, так и дигидропиридиновых БКК. Совместное применение  $\beta$ -АБ и недигидропиридиновых БКК не рекомендуется.

Диуретики не являются препаратами выбора у пациентов с АГ и ФП. Убедительных данных о том, что этот класс АГП провоцирует ФП, нет, но вызываемые ими электролитные нарушения (гипокалиемия) могут повы-

шать риск развития ФП. Сочетание этого класса АГП с ИАПФ/БРА или антагонистами альдостерона (спиронолактоном или эплереноном) снижает риск возникновения гиперкалиемии.

Целевые значения АД для пациентов с АГ и ФП такие же, как и для других категорий пациентов с повышенным АД <140/90 мм рт. ст. Снижение АД до 130/80 мм рт. ст. или ниже возможно, если проводимая терапия хорошо переносится. Следует помнить, что АД не нужно снижать ниже 120/70 мм рт. ст. При плохой переносимости снижение АД рекомендуется проводить в несколько этапов. Первоначально целесообразно снизить АД в течение 2–4 нед на 10–15% от исходного с последующим поддержанием его на этом уровне в течение некоторого времени. Затем следует усилить АГТ для достижения целевых значений АД. Оптимальным сроком для достижения целевого АД считается 3 мес. Более медленные темпы снижения АД не позволяют эффективно предотвращать сердечно-сосудистые и почечные осложнения у этих пациентов.

## 8. ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ФП ПРИ АГ: АКТ

### 8.1. Оценка риска инсульта у больных с ФП и АГ

Инсульт является второй по частоте причиной смерти в мире, а около 80% инсультов имеют ишемическую природу. Среди ИИ кардиоэмболический имеет наиболее плохой прогноз, что обусловлено часто крупным объемом пораженной ткани мозга и развитием большого неврологического дефицита. Инсульты у больных с ФП чаще имеют кардиоэмболическое происхождение (что связано с тромбобразованием в ЛП, а именно в ушке ЛП) и ассоциированы с высокой степенью инвалидизации и смерти.

Для принятия решения о необходимости профилактики инсульта у каждого пациента с ФП необходимо оценить риск развития данного осложнения. Рекомендованная в настоящее время шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc была неоднократно валидизирована на разных когортах больных и сохранила свою позицию во всех российских и международных рекомендациях [55, 174]. АГ – известный фактор риска инсульта и системных эмболий. Как документированный фактор риска АГ была представлена еще в рекомендованной ранее

шкале CHADS<sub>2</sub>. В состав шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc АГ входит с оценкой в 1 балл. Известно, что в российской популяции среди больных с ФП АГ как фактор риска встречается наиболее часто. Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc представлена в табл. 3.

В соответствии со стратификацией риска по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc женщинам, набравшим  $\geq 3$  баллов, и мужчинам, набравшим  $\geq 2$  баллов, рекомендована АКТ с самым высоким классом и уровнем доказанности. В том случае

**Таблица 4. Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED**  
Table 4. HAS-BLED Bleeding Risk Assessment Scale

Буква*	Клиническая характеристика#	Число баллов
H	Гипертония	1
A	Нарушение функции печени или почек (по 1 баллу)	1 или 2
S	Инсульт	1
B	Кровотечение	1
L	Лабильное МНО	1
E	Возраст >65 лет	1
D	Лекарства или алкоголь (по 1 баллу)	1 или 2
		Максимум – 9 баллов

\*Первые буквы английских названий.

#H – гипертония (САД >160 мм рт. ст.); A – нарушение функции почек или печени: диализ, трансплантация почки или сывороточный креатинин  $\geq 200$  мкмоль/л, хроническое заболевание печени (например, цирроз) или биохимические признаки серьезного поражения печени (например, уровень билирубина по крайней мере в 2 раза выше верхней границы нормы в сочетании с повышением активности аспартатаминотрансферазы/аланинаминотрансферазы/щелочной фосфатазы более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы и т.д.); S – инсульт в анамнезе; B – кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечению, например, геморрагический диатез, анемия и т.д.; L – лабильное МНО (нестабильное/высокое МНО или <60% измерений МНО в пределах целевого диапазона); E – возраст старше 65 лет; D – лекарства/алкоголь (сопутствующий прием антиромбоцитарных, НПВП или злоупотребление алкоголем).

**Таблица 3. Факторы риска инсульта и системных эмболий у больных с ФП и их значимость в баллах (шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc)**  
Table 3. Risk factors for stroke and systemic embolism in patients with AF (atrial fibrillation) and their value in scores (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scale)

Факторы риска	Баллы
C – ХСН/дисфункция ЛЖ	1
H – АГ	1
A – возраст $\geq 75$ лет	2
D – диабет	1
S – ИИ/ТИА/системные эмболии в анамнезе	2
V – сосудистое заболевание (инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз периферических артерий нижних конечностей, атеросклеротическая бляшка в аорте)	1
A – возраст 65–74 года	1
Sc – женский пол	1
Максимально возможное количество баллов	9

если пациент имеет только один дополнительный фактор риска, необходимо рассмотреть вопрос о назначении антикоагулянтов на основании индивидуальной оценки соотношения риска инсульта и кровотечений. Больным обоих полов, не имеющим дополнительных факторов риска (баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc), никакая антиромботическая терапия не показана.

Доказано, что препаратами, назначаемыми для первичной и вторичной профилактики инсульта у больных с ФП, являются только пероральные антикоагулянты: прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) и антагонисты витамина К (АВК). Первым следует отдавать предпочтение в связи с фармакологической прогнозируемостью и лучшим профилем эффективности и безопасности. Тем не менее основной проблемой при длительной терапии антикоагулянтами являются геморрагические осложнения, которые могут свести на нет все преимущества антикоагулянтов

у больных с ФП. Все ПОАК по сравнению с варфарином снижают риск развития геморрагического инсульта и внутричерепного кровоизлияния, тем не менее риск развития крупных нецеребральных кровотечений составляет 2–4% в год [175].

### 8.2. Оценка риска геморрагических осложнений у больных с ФП и АГ

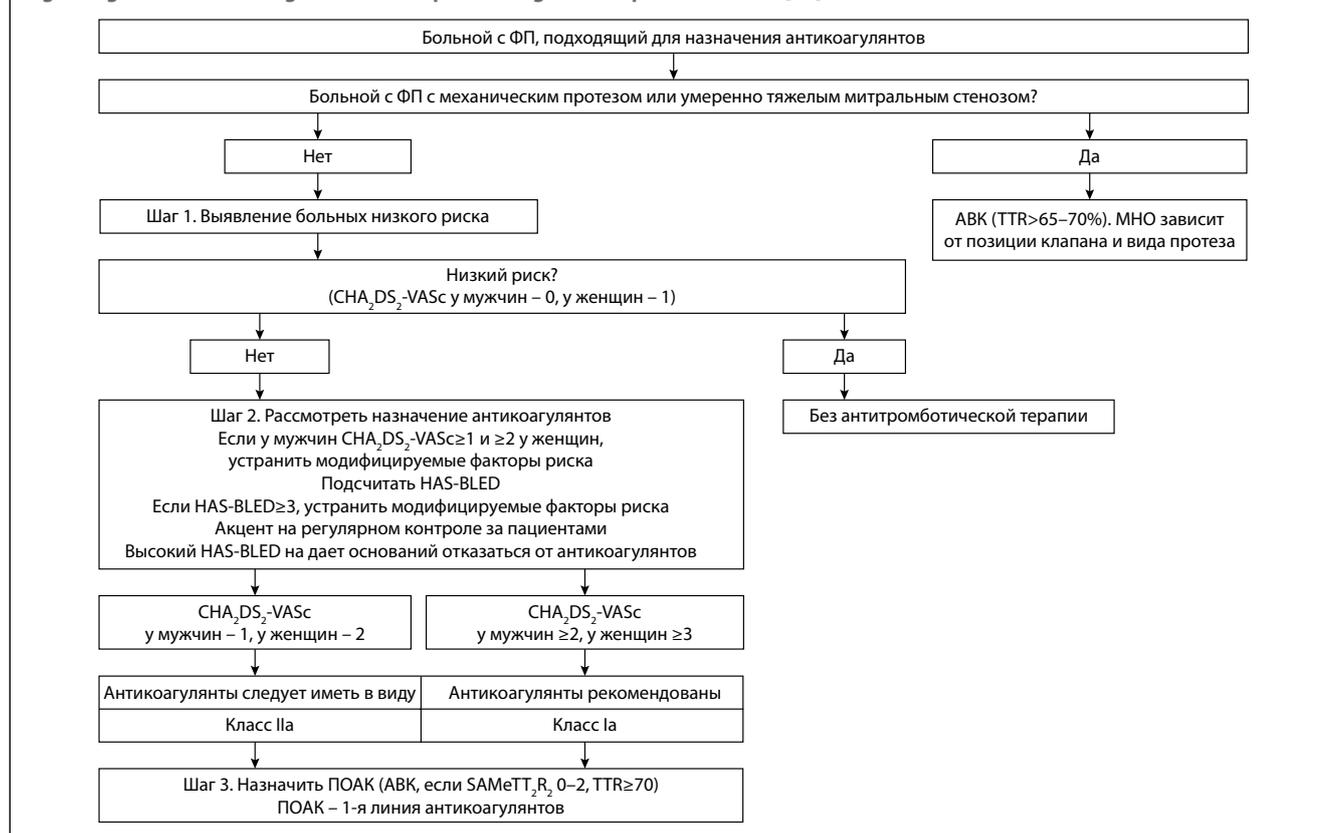
При принятии решения о профилактике тромбоэмболических осложнений необходимо оценить соотношение рисков инсульта и крупных кровотечений, особенно внутричерепных, являющихся наиболее опасными осложнениями АКТ, способными вызвать инвалидность и даже смерть пациента. При этом в последнее время произошла эволюция подходов к оценке риска кровотечений. До 2016 г. шкала HAS-BLED (табл. 4) рекомендовалась экспертами для оценки риска кровотечений у больных с ФП пе-

**Таблица 5. Факторы риска геморрагических осложнений на фоне АКТ**  
**Table 5. Risk factors for hemorrhagic complications under ACT (anticoagulant therapy)**

Факторы риска кровотечений на фоне антиромботической терапии		
немодифицируемые	потенциально модифицируемые	модифицируемые
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст &gt;65 лет</li> <li>• Анамнез большого кровотечения</li> <li>• Диализ/пересадка почки</li> <li>• Цирроз печени</li> <li>• Полиморфизм CYP2C9</li> <li>• СД</li> <li>• Предшествующие инсульт, церебральная болезнь малых сосудов (церебральная микроангиопатия) и т.п.</li> <li>• Когнитивное снижение/деменция</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Экстремальная хрупкость</li> <li>• Чрезмерный риск падения</li> <li>• Анемия</li> <li>• Тромбоцитопения/нарушение функции тромбоцитов</li> <li>• ХБП с КлКр&lt;60 мл/мин</li> <li>• Организация патронажа при терапии АВК</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• АГ</li> <li>• Сопутствующая терапия антиагрегантами/НПВП</li> <li>• Злоупотребление алкоголем</li> <li>• «Терапия моста»</li> <li>• Целевое МНО 2,0–3,0, целевое TTR&gt;70%</li> <li>• Правильный выбор антикоагулянтного препарата и его дозы (ориентируясь на возраст, массу тела, креатинин)</li> </ul>

**Рис. 1. Алгоритм принятия решения о назначении АКТ у больного с ФП [55].**

**Fig. 1. Algorithm for making a decision on prescribing ACT in a patient with AF [55].**



ред началом терапии антикоагулянтами как позволяющая определить больных с повышенным риском кровотечений (пациенты, набравшие  $\geq 3$  баллов). Неоправданный отказ от назначения антикоагулянтов в рутинной клинической практике из-за расчетного высокого риска кровотечений привел к тому, что в настоящее время эксперты пересмотрели цели оценки риска геморрагических осложнений перед назначением АКТ [176]. Шкалу HAS-BLED следует учитывать с целью определения и коррекции модифицируемых факторов риска и выявления пациентов с высоким риском кровотечений (HAS-BLED $\geq 3$ ) для раннего и более частого наблюдения. При этом в соответствии с современными представлениями расчетный риск кровотечения при отсутствии абсолютных противопоказаний сам по себе не должен определять решение о назначении антикоагулянтов для профилактики инсульта.

С целью удобства в клинической практике эксперты предлагают ориентироваться на факторы риска кровотечений, разделяя их на модифицируемые, потенциально модифицируемые и немодифицируемые (табл. 5).

Основная задача врача перед назначением АКТ – скорректировать модифицируемые факторы риска, а при наличии немодифицируемых факторов – выбрать наиболее безопасный антикоагулянт. Важно оценить наличие

и состояние потенциальных источников кровотечений. Особое внимание стоит обращать на наличие эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта, уролитиаза и воспалительного заболевания мочеполовой системы, хронического геморроя, злокачественных новообразований, аневризмы аорты и ее ветвей, включая интракраниальные артерии и т.п. Поиск источников должен быть активным, в том числе с использованием не только данных анамнеза, но и дополнительных обследований, включая ЭГДС, колоноскопию, консультацию специалистов.

АГ является одновременно фактором риска развития инсульта и кровотечения, а также наиболее часто определяемым фактором риска у больных с ФП. Поэтому для профилактики обоих осложнений нормализация АД чрезвычайно важна для пациентов с ФП. В большинстве случаев АГ – модифицируемый фактор риска кровотечений. Достижение целевых значений АД – основное мероприятие, повышающее безопасность назначения антикоагулянтов больным с ФП и АГ. В сложных случаях решение о назначении антитромботических препаратов должно приниматься консилиумом заинтересованных специалистов.

Алгоритм назначения АКТ представлен на рис. 1.

## 9. ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ФП У БОЛЬНЫХ АГ: УРЕЖАЮЩАЯ РИТМ ТЕРАПИЯ, МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ААТ, ИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

У пациентов с АГ и другими видами сердечно-сосудистой патологии, страдающих ФП, результатом противоритмического лечения является облегчение симптомов аритмии, но не улучшение прогноза здоровья и жизни. Таким образом, при отсутствии симптомов у больных с адекватным контролем ЧСС на фоне ФП прием антиаритмических средств не показан. Поскольку ФП не является жизнеугрожающей аритмией, основным принципом назначения ААТ при ФП служит обеспечение безопасности проводимого лечения. При выборе ААП для предупреждения рецидивов ФП/ТП следует ориентироваться на потенциальный риск их аритмогенного действия, который в свою очередь зависит от наличия и выраженности органической патологии сердца, ХСН, сопутствующих заболеваний, в том числе состояния функции печени и почек, возможных экстракардиальных побочных эффектов предлагаемой терапии [177, 178].

При отсутствии структурной патологии сердца профилактику рецидивов ФП следует начинать с назначения  $\beta$ -АБ, что особенно обоснованно в случаях имеющейся связи возникновения приступов аритмии с эмоциональным стрессом или физической нагрузкой [179, 180].  $\beta$ -АБ, формируя II класс ААП, одновременно представляют собой одну из пяти основных групп АГП.  $\beta$ -АБ не являются препаратами I-й линии в лечении АГ, но одна из предпочтительных ситуаций для их назначения с целью контроля АД – наличие у пациента ФП.  $\beta$ -АБ высокоэффективны для контроля ЧСС, а в части случаев – и контроля ритма у пациентов с ФП, в том числе при наличии АГ и ХСН или при возникновении ФП после кардиохирургических вмешательств [116, 117].

У больных АГ помимо терапии  $\beta$ -АБ фармакологический контроль ЧСС при ФП/ТП может быть достигнут

также назначением верапамила и дилтиазема. Кальциевые блокаторы недигидропиридинового ряда являются как ААП IV класса, так и антигипертензивными средствами. Верапамил, кроме того, демонстрирует свою эффективность как средство для удержания синусового ритма после кардиоверсии [181]. В рамках стратегии контроля ЧСС индивидуальный выбор доз  $\beta$ -АБ или недигидропиридиновых БКК должен быть ориентирован на целевые значения ЧСС, которая не должна превышать у пациентов, не имеющих симптомов, 110 уд/мин в состоянии покоя [182] и быть не выше 80–85 уд/мин при наличии симптоматики [183]. Превышение целевых значений ЧСС при ФП оказывает отрицательное влияние на прогноз здоровья и жизни у разных категорий больных, включая пациентов с ХСН, ИБС, АГ и др.

Одним из наиболее важных факторов, ограничивающих назначение ААП у пациентов с АГ, является ГЛЖ. У больных АГ в ГЛЖ заложено формирование ряда условий и факторов развития угрожающих жизни желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти. Фиброз миокарда и гипертрофия кардиомиоцитов как основа структурных изменений мышцы сердца при ГЛЖ приводят к нарушению процессов деполяризации и реполяризации миокарда желудочков, формируя условия развития феномена повторного входа волны возбуждения, триггерной активности как механизмов развития мономорфной желудочковой тахикардии, полиморфной желудочковой тахикардии типа torsade de pointes (TdP) и фибрилляции желудочков [184–188]. Гипертрофированный миокард более подвержен преходящей ишемии, что может служить дополнительным аритмогенным фактором [187, 189, 190].

В этих условиях существенно возрастает риск развития желудочковых аритмогенных эффектов ААП I клас-

са и соталола, которые не должны применяться для лечения ФП и других аритмий у больных АГ при наличии у них ГЛЖ [191–193]. По этим причинам единственным препаратом, который может использоваться для лечения ФП (купирование и профилактика) у пациентов с АГ, осложненной ГЛЖ (толщина миокарда более 14 мм по данным ЭхоКГ), является амиодарон [194, 195]. С учетом риска развития значительного количества внесердечных побочных эффектов длительное применение амиодарона требует соответствующего динамического наблюдения. При отсутствии ГЛЖ, превышающей 14 мм по данным ЭхоКГ, у больных АГ могут использоваться ААП I класса (Аллапинин, пропафенон, прокаинамид, этацизин), а также соталол и амиодарон [196, 197]. Однако с учетом возможных внесердечных побочных эффектов амиодарона последний должен рассматриваться в качестве препарата резерва при отсутствии эффекта от попыток назначения других ААП.

Следует учитывать, что нарушение диастолической функции ЛЖ, ГЛЖ, перегрузка ЛП и структурно-функциональное ремоделирование предсердного миокарда у больных АГ отрицательно сказываются на результатах медикаментозной ААТ [198].

В ряде исследований у пациентов с ГЛЖ было описано развитие нарушений атриовентрикулярного (реже – синоатриального) проведения, что также может послужить ограничивающим фактором в назначении ААП у части больных АГ [199].

Пациенты с АГ требуют пристального контроля за состоянием электролитного баланса (уровней калия и магния), функции почек, т.е. сниженный КлКр, гипокалиемия и гипوماгнемия, являясь самостоятельными факторами риска развития ТdP [191, 200], существенно повышают риск аритмогенного действия ААП I и III классов. Это положение приобретает особое значение для пациентов с АГ, принимающих тиазидные диуретики в рамках комплексной гипотензивной терапии.

Как известно, некоторые АПП, как, например, тиазидные и тиазидоподобные диуретики, приводят к гипокалиемии, гипوماгнемии, что следует учитывать при их совместном использовании с ААП IА и III классов. Показано, что применение тиазидных диуретиков ассоциировано с повышенным риском возникновения желудочковых аритмий, в том числе с дозозависимым повышением риска внезапной сердечной смерти. Кроме того, сами по себе электролитные нарушения являются фактором, провоцирующим возникновение ФП [201].

## 10. ОСОБЫЕ СЛУЧАИ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ФП

### 10.1. Антитромботическая терапия у больных с ФП и ИИ или транзиторной ишемической атакой

АГ является фактором риска развития ИИ/транзиторной ишемической атаки (ТИА) не только в связи с ФП. Инсульт у больного с ФП не всегда связан с кардиоэмболией. До 20–25% инсультов связано с наличием АГ, атеросклеротическим поражением аорты и брахиоцефальных артерий [212]. Тем не менее развитие инсульта у больных с ФП, получающих АКТ, ставит вопрос об оптимальных сроках отмены/возобновления терапии.

АГ – важнейший фактор риска развития и прогрессирования ХБП любой этиологии. К сожалению, количественный алгоритм для оценки влияния снижения фильтрационной способности почек на безопасность назначения ААП разных классов не разработан ввиду отсутствия соответствующих клинических исследований [158, 202]. При снижении элиминации ААП, имеющих «почечный» путь выведения, риск развития побочных эффектов, в том числе проаритмических, увеличивается вследствие кумуляции препарата в организме [203]. Поэтому при снижении СКФ необходимо производить коррекцию дозы используемого ААП исходя из предполагаемого увеличения времени его полувыведения [182, 204].

У пациентов с АГ при наличии ХБП накопление  $\beta$ -АБ или их активных метаболитов может приводить к развитию дозозависимых нежелательных эффектов, прежде всего клинически значимой брадиаритмии [205]. Этот накопительный эффект характерен для надолола, атенолола и бисопролола и в меньшей степени – для метопролола, пропранолола и карведилола.

Снижение КлКр лимитирует назначение соталола. Двукратное снижение дозы дигоксина производится при снижении КлКр уже менее 80 мл/мин.

У пациентов с АГ, как и у других категорий больных, показания к проведению радиочастотной катетерной и баллонной криоабляции по поводу ФП должны определяться с учетом типа аритмии (пароксизмальная, персистирующая), а также с учетом опыта предшествующей ААТ. Однако всякий раз при этом следует учитывать тот факт, что нарушения диастолической функции ЛЖ, ГЛЖ, дилатация ЛП, структурно-функциональное и электрическое ремоделирование предсердного миокарда оказывают отрицательное влияние на показатели эффективности этих вмешательств [206, 207].

Имеются единичные сообщения, свидетельствующие о том, что денервация почечных артерий, выполненная как дополнение к катетерной изоляции легочных вен, способствует повышению эффективности последней [208].

Пациентам с АГ в сочетании с ФП, постоянно принимающим ААТ или ритмурежающую терапию, рекомендовано периодическое прохождение обследования с определением уровня электролитов, показателей функции печени, КлКр, проведением ЭКГ, ЭхоКГ для осуществления своевременной коррекции как ААТ, так и АГТ, оценки необходимости смены стратегии лечения и наличия показаний к интервенционному лечению [194, 197, 209–211].

Опыт применения антикоагулянтов у больных с ФП в первые дни ИИ ограничен. Имеющиеся данные указывают, что риск кровотечений при использовании парентеральных антикоагулянтов в первые дни крупных инсультов выше ожидаемой пользы, в то же время при малых инсультах или ТИА есть больше оснований ожидать пользы от скорейшего назначения или продления АКТ.

Данные о применении антикоагулянтов у больных с ФП и острым ИИ крайне малочисленны. Есть основания полагать, что риск кровотечений на фоне лечения парентеральными антикоагулянтами в первые дни большого инсульта

**Рис. 2. Лечение острого ИИ у больного с ФП, принимающего ПОАК [213].****Fig. 2. Treatment of acute ischemic stroke (IS) in a patient with AF, who takes direct oral anticoagulants (DOACs) [213].**

превышает пользу, в связи с чем эксперты выступают против немедленного назначения гепаринотерапии больным с ФП в остром периоде ИИ.

Необходимо помнить, что проведение системного тромболитического лечения с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена не рекомендовано больным на фоне постоянной пероральной АКТ.

Так, величина МНО более 1,7 для терапии АВК и величина активированного частичного тромбопластинового времени, превышающая лабораторную норму при терапии дабигатраном, являются противопоказанием для тромболитической терапии. Наличие идаруцизумаба – антитота дабигатрана, способствующего быстрому устранению его антикоагулянтного эффекта, позволяет в ряде случаев острого инсульта у пациента с ФП, получающего дабигатран, рассмотреть возможность проведения тромболитической терапии после введения идаруцизумаба.

Тактика ведения больного с ФП, получающего ПОАК в случае развития острого инсульта, представлена на рис. 2.

В 2016 г. предложено ориентироваться на правило профессора Диннера – обязательную оценку величины очага поражения мозга, которая в дальнейшем определяет время начала/возобновления терапии пероральными антикоагулянтами. Следует подчеркнуть, что этот подход основан исключительно на мнении экспертов, а не на данных РКИ. Определяющим является величина очага поражения и тяжесть инсульта по шкале Национального института здоровья США, которая использует разные показатели, характеризующие неврологический статус (уровень сознания, двигательную активность, чувствительность, речь и т.д.); рис. 3. Советы экспертов предполагают возможность начала или возобновления терапии антикоагулянтами в первый день у больных с ФП с ТИА. У больных с ИИ время начала или возобновления терапии антикоагулянтами определяется индивидуально на основании клинических факторов (как поддерживающих, так и запрещающих раннее назначение антикоагулянтов). Эксперты особо подчеркивают необходимость повторной нейровизуализации для исключения геморрагической трансформации у больных с тяжелыми инсультами и инсультами средней тяжести.

У пациентов с противопоказанием к назначению антикоагулянтов в ранние сроки ИИ следует помнить о возможности назначения ацетилсалициловой кислоты.

Важным для профилактики рецидива инсульта в случае развития его у больного, принимавшего антикоагулянты, является оценка адекватности дозы препарата и приверженности больного лечению. Если инсульт развился вопреки адекватной терапии антикоагулянтом, его следует поменять. По мнению экспертов, у пациентов с ФП, перенесших ИИ, назначение ПОАК имеет преимущество перед АВК или ацетилсалициловой кислотой.

## 10.2. Возобновление антитромботической терапии после кровотечения

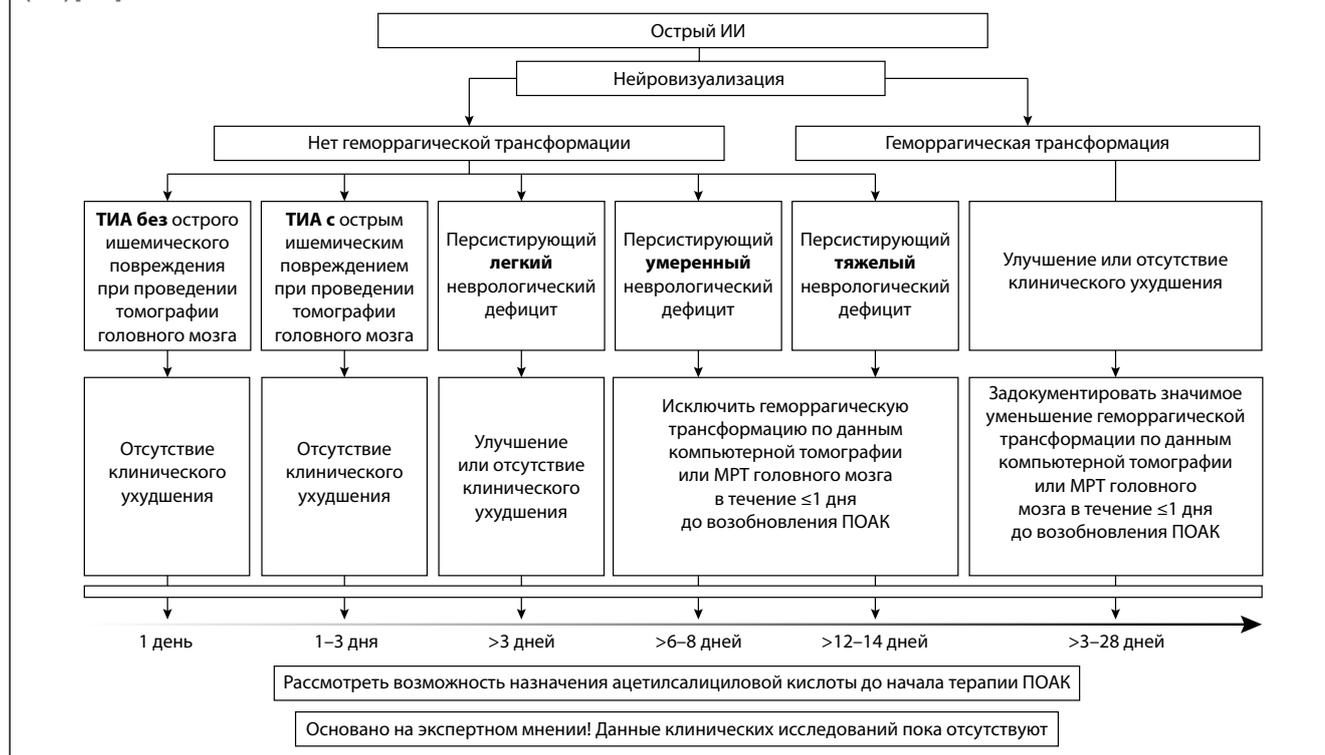
В соответствии с консенсусом рабочей группы по тромбозам Европейского общества кардиологов от 2017 г. тактика проведения антитромботической терапии после состоявшегося кровотечения определяется соотношением риска ишемических и геморрагических осложнений (см. табл. 8, 9) [214].

К категории больных с ФП высокого и очень высокого риска инсульта относятся больные, имеющие  $\geq 4$  баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Говорить о низком риске инсульта правомочно в случае, если пациент имеет не более одного дополнительного фактора риска тромбоэмболических осложнений. Важно оценить риск рецидива геморрагического осложнения и угрозу жизни при рецидиве кровотечения. В этой связи наиболее опасны внутричерепные (ВЧК) и экстрачерепальные кровотечения в том случае, если источник кровотечения не найден или неустранен (табл. 6, 7).

Пациенты с очень высоким риском тромбоза и одновременным очень высоким риском повторных кровотечений наиболее сложны и требуют индивидуального коллегиального принятия решения.

Вопрос о возобновлении АКТ у больных с ФП высокого риска инсульта является чрезвычайно актуальным. Как показано в метаанализе 2015 г. [215], целью которого было наблюдение за больными, перенесшими желудочно-кишечные кровотечения на фоне терапии варфарином, в случае возобновления АКТ после эпизода кровотечения

**Рис. 3. Алгоритм начала или возобновления терапии ПОАК у больных с ФП и острым ИИ или ТИА [213].**  
**Fig. 3. Algorithm of initiation or re-initiation of treatment with DOACs in patients with AF and acute IS or transient ischemic attack (TIA) [213].**



риск инсульта и смерти был достоверно ниже, чем у пациентов, не возобновивших терапию антикоагулянтами. Эти данные фактически были полностью воспроизведены при проведении метаанализа 2020 г., в который вошли результаты наблюдения за больными, получающими ПОАК [216].

Именно поэтому в том случае, если риск тромбоза выше или равен риску повторного кровотечения, следует стремиться возобновить антикоагулянты. В том случае, если риск кровотечения у больного с ФП выше вероятности ишемических осложнений, необходимо индивидуальное принятие решения с учетом мнения профильных специалистов, пациента и рекомендаций рабочей группы экспертов по тромбозам Европейского общества кардиологов [214].

### 10.3. Возобновление терапии антикоагулянтами у пациента с ФП, перенесшего ВЧК

Наиболее грозные геморрагические осложнения АКТ – ВЧК. Принятие решения о возобновлении АКТ после внутримозговых геморрагий особенно сложно. Специально организованных исследований, целью которых был бы ответ на вопрос, можно ли (и если можно, то когда) возобновлять АКТ после ВЧК, нет. Пациенты с анамнезом ВЧК исключались из РКИ, сравнивавших варфарин и ПОАК. Доступные данные являются регистрами и сериями клинических наблюдений и указывают на возможности возобновить АКТ через 4–8 нед, особенно в случае устранения причины развития ВЧК. Принимать принципиальное решение о возобновлении АКТ всегда следует мультидисциплинарной командой, состоящей из неврологов, кардиологов, нейрохирургов и специалистов по нейровизуализации. Кроме того, необходимо обсуждать с пациентом и

членами его семьи риск и пользу от возобновления терапии антикоагулянтами. При выборе антикоагулянта разумно отдать предпочтение препарату, обладающему минимальным риском кровотечений. Мнение экспертов, отраженное в последних европейских рекомендациях по лечению больных с ФП, говорит о том, что после внутричерепного кровоизлияния АКТ у больного с ФП может быть возобновлена через 4–8 нед при наличии установленной причины кровотечения или когда фактор риска, послуживший причиной кровотечения, можно лечить и контролировать.

Степень адекватности контроля за уровнем АД – один из факторов принятия решения. Хорошо контролируемая АД в отличие от неконтролируемой не является облигатным фактором отказа от АКТ после ВЧК. Алгоритм принятия решения о возобновлении терапии антикоагулянтами после ВЧК, рекомендованный европейскими экспертами в 2020 г., представлен на рис. 4.

### 10.4. Практические аспекты назначения АКТ больным с ФП и АД

Обсуждая детальное ведение пациентов с ФП, имеющих АД, в первую очередь важны принципы профилактики кровотечений у больных с ФП и АД, получающих антикоагулянты.

Основным мероприятием профилактики кровотечений является верификация заболеваний – потенциальных источников кровотечений и функции почек и печени. Это важно как при назначении антикоагулянтов, так и при регулярном контроле в процессе лечения, а также для выбора оптимальной дозы препарата и ограничений в отношении необоснованных комбинаций антитромботических препаратов.

Наиболее часто источником кровотечений являются желудочно-кишечный и мочеполовой тракт, поэтому схема обследования пациентов при назначении АКТ включает в себя клинический анализ мочи, ультразвуковое исследование почек, осмотр гинеколога, анализ кала на скрытую кровь, при наличии показаний – ЭГДС и колоноскопию.

АГ является фактором риска как ишемических, так и геморрагических осложнений. Поэтому у больных, получающих АКТ, необходимо ежедневно контролировать АД. Ведение дневника самоконтроля обязательно для больных АГ, так как это не только дисциплинирует пациента, но и позволяет вовремя увидеть дестабилизацию АД и провести соответствующую коррекцию гипотензивной терапии.

Функцию почек оценивают по величине КлКр перед началом лечения и далее по мере необходимости. Учитывая, что в исследованиях по изучению ПОАК использовалась формула Кокрофта–Голта, именно ее следует применять для оценки функции почек при назначении ПОАК [217].

**Таблица 6. Классификация риска кардиоэмболических осложнений у больных с ФП**

**Table 6. Classification of the risk for cardioembolic complications in patients with AF**

Категория риска	Риск кардиоэмболических осложнений у больного с ФП на основании баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc
Очень высокий	≥6
Высокий	4–5
Умеренный	2–3
Низкий, ближе к умеренному	1 (мужчины) или 2 (женщины)
Низкий	0 (мужчины) или 1 (женщины)

Опираясь на значение КлКр, необходимо выбирать оптимальный ПОАК или корректировать дозу. Дабигатран противопоказан при КлКр менее 30 мл/мин, апиксабан и ривароксабан – при величине КлКр менее 15 мл/мин. Варфарин формально разрешен больным с терминальной ХБП и больным, находящимся на программном диализе, тем не менее его использование затруднено в связи с крайне высоким риском кровотечения у данной категории больных. Регламент назначения ПОАК у больных в зависимости от исходной функции почек представлен на рис. 5.

Также частично модифицируемыми факторами риска кровотечений являются анемия и нарушение функции печени. Так, в соответствии с рекомендациями экспертов Европейского общества специалистов по нарушениям ритма сердца по использованию ПОАК у пациентов с ФП [217] перед назначением ПОАК необходимо оценить функцию печени. Ривароксабан не следует назначать больным с печеночной недостаточностью категории В по Чайлдсу–Пью.

С целью максимальной защиты от инсульта следует всегда стремиться к назначению полной дозы ПОАК, ограничивая назначение сниженной дозы строго определенными показаниями (табл. 8).

Все ПОАК продемонстрировали меньшую частоту геморрагических осложнений по сравнению с варфарином, именно поэтому для пациентов без опыта лечения ПОАК должны быть препаратами «1-й линии». У пациентов с анамнезом кровотечения и эрозивно-язвенным поражением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта целесообразно применять апиксабан или варфарин, а не ривароксабан или дабигатран 150 мг.

У получающих АВК необходимо добиваться целевых значений МНО. Важно разъяснить пациентам особенности пищевых и фармакологических взаимодействий варфарина. При отсутствии возможности поддерживать

**Таблица 7. Классификация риска повторных геморрагических осложнений у больных с ФП, получающих АКТ**

**Table 7. Classification of the risk for recurrent hemorrhagic complications in patients with AF, who take ACT**

Категория риска	Источник и тяжесть кровотечения	Клинические особенности	Факторы риска кровотечений (сопутствующие характеристики пациента)
Очень высокий	<ul style="list-style-type: none"> <li>ВЧК, когда какие-либо методы лечения невозможны либо неэффективны</li> <li>Жизнеугрожающее экстракраниальное кровотечение с неизвестным источником либо отсутствием возможности эффективного лечения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Не выявлены предрасполагающие или устранимые факторы риска (например, травма, инвазивное вмешательство, АГ, передозировка антитромботическими препаратами)</li> <li>Отмена антикоагулянтов не рекомендована из-за крайне высокого риска тромботических осложнений</li> </ul>	HAS-BLED ≥5
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> <li>Большое экстракраниальное кровотечение с неизвестным источником либо отсутствием возможности эффективного лечения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Не выявлены устранимые факторы риска</li> <li>Отмена антитромботических препаратов крайне нежелательна в связи с очень высоким риском ишемических осложнений</li> </ul>	HAS-BLED 3–4
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> <li>ВЧК в том случае, когда причина кровотечения и дополнительные факторы риска устранимы</li> <li>Большое экстракраниальное кровотечение, источник которого выявлен, кровотечение полностью остановлено</li> </ul>	–	HAS-BLED 2
Низкий, ближе к умеренному	<ul style="list-style-type: none"> <li>Экстракраниальное малое кровотечение</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Кровотечение обусловлено приемом антитромботических препаратов, которые могут быть отменены</li> </ul>	HAS-BLED 1
Низкий	<ul style="list-style-type: none"> <li>Экстракраниальное минимальное кровотечение</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Кровотечение обусловлено приемом антитромботических препаратов, которые могут быть отменены</li> </ul>	HAS-BLED 0

величину TTR (время пребывания в терапевтическом диапазоне МНО)  $\geq 70\%$  пациента следует перевести на прием одного из ПОАК.

Необходимо активно разъяснять пациентам опасность злоупотребления алкоголем, а также минимизировать прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

### 10.5. Динамическое наблюдение за больными с ФП и АГ, получающими пероральные антикоагулянты

Больные, получающие любые антикоагулянты, нуждаются в регулярном осмотре врачом. Минимальная крат-

ность врачебного контроля составляет 1 раз в 4–6 мес в случае приема ПОАК и 1 раз в 4–6 нед для больного, принимающего АВК.

Важно обеспечить больного, получающего любые пероральные антикоагулянты, информацией, содержащей практические аспекты АКТ в доступной форме. Пациент должен знать о возможности развития крупного кровотечения на фоне терапии и что данное осложнение требует срочного контакта с врачом. С другой стороны, важно убеждать больного, что развитие минимальных геморрагий не опасно и не должно быть основанием для отмены и изменения схемы лечения.

**Рис. 4. Алгоритм принятия решения о возможности возобновления АКТ у пациента, перенесшего внутримозговое кровоизлияние.**

**Fig. 4. Algorithm for making a decision on the possibility of re-initiation of ACT in a patient who had intracranial hemorrhage.**



**Примечание.** ОКС – острый коронарный синдром.

**Рис. 5. Выбор дозы ПОАК у больных с ФП в зависимости от исходной функции почек [213].**

**Fig. 5. DOACs dosage selection in patients with AF, depending on the baseline renal function [213].**



\*В соответствии с инструкцией ЕМА (Европейское агентство лекарственных средств) по применению эдоксабан следует использовать при «высоком уровне КлКр только после тщательной оценки индивидуального риска тромбозов и кровотечения».

**Таблица 8. Критерии снижения дозы ПОАК**  
**Table 8. Criteria for DOACs dosage reduction**

Наименование препарата	Стандартная доза	Сниженная доза и клинические критерии ее снижения
Апиксабан	5 мг 2 раза в день	2,5 мг 2 раза в день: 1) при наличии 2 из 3: масса тела $\leq 60$ кг, возраст $\geq 80$ лет, креатинин $\geq 133$ мкмоль/л 2) при КлКр 15–29 мл/мин
Дабигатран	150 мг 2 раза в день или 110 мг 2 раза в день	Нет заранее оговоренных критериев снижения дозы. Рассмотреть назначение дозы 110 мг 2 раза в день в случае: возраст $\geq 80$ лет, сопутствующий прием верапамила, повышение риска желудочно-кишечного кровотечения
Ривароксабан	20 мг/сут	15 мг/сут, если КлКр $\leq 50$ мл/мин

**Таблица 9. Рекомендуемая частота проведения обязательных анализов крови с определением уровня гемоглобина, почечной и печеночной функции у пациентов, длительно получающих пероральные антикоагулянты**  
**Table 9. Recommended frequency of mandatory blood tests to determine hemoglobin levels, renal and hepatic function in patients taking oral anticoagulants for a long time**

		МНО	Клинический анализ с определением уровня гемоглобина, количества эритроцитов и тромбоцитов	Определение уровня креатинина крови с расчетом КлКр
АВК (варфарин)	Рутинно при стабильной дозе варфарина	1 раз в 4–6 нед	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес
	Изменение дозы варфарина или назначение сопутствующей терапии, которая самостоятельно может оказать влияние на величину МНО	Через 3–5 дней	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес
ПОАК	Исходный КлКр $\geq 60$ мл/мин	Не показано	1 раз в 4–6 мес	1 раз в 4–6 мес
	Исходный КлКр $< 60$ мл/мин	Не показано	1 раз в 6 мес	1 раз в N мес (N=КлКр/10)

Дополнительное внеочередное проведение анализов должно проводиться, если какое-либо перенесенное интеркуррентное заболевание могло повлиять на соматический статус пациента

Во время осмотра врач должен активно опрашивать пациента в отношении кровотечений, спрашивать, не было ли у больного кровотечений, оценивать приверженность лечению, а также оценить текущие показатели периферической крови и определить регламент дальнейшего лечения и наблюдения (табл. 9).

Важно донести до пациента информацию о риске кровотечений при проведении инвазивных вмешательств, чтобы он своевременно информировал своего лечащего врача о предстоящих диагностических или лечебных процедурах для выбора оптимальной периоперационной тактики.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ведение больных АГ с ФП представляет собой сложную и вместе с тем крайне распространенную задачу. Большой интерес к данной проблеме обусловлен как высокой распространенностью обеих нозологий, так и частым их сочетанием. Кроме того, пациенты данной категории имеют очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Современные методы диагностики и лечения, изложенные в настоящем документе,

В структуре геморрагических осложнений у больных с ФП и АГ наиболее часто возникает носовое кровотечение. Важно объяснить пациенту, что в таком случае в первую очередь нужно измерить АД и принять меры в случае его повышения. На фоне снижения давления возможна самостоятельная остановка кровотечения. После определения уровня АД, не запрокидывая голову назад, с целью самостоятельной остановки кровотечения можно поставить ватные или марлевые тампоны в нос, смочив их транексамовой кислотой. В случае продолжения кровотечения через 30 мин на фоне указанных мероприятий вызывать врача.

призваны способствовать профилактике развития ФП, ее своевременному выявлению, а также улучшению качества жизни и прогноза у больных АГ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература/References

- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort: The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271(11):840-4. DOI:10.1001/jama.1994.03510350050036
- Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, Incidence, Prognosis, and Predisposing Conditions for Atrial Fibrillation: Population-Based Estimates. *Am J Cardiol*. 1998;82(7A):2N-9N. DOI:10.1016/s0002-9149(98)00583-9
- Ezekowitz MD, Aikens TH, Nagarankanti R, Shapiro T. Atrial fibrillation: Outpatient presentation and management. *Circulation*. 2011;124(1):95-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.967455
- Shkolnikova MA, Jdanov DA, Ildarova RA, et al. Atrial fibrillation among Russian men and women aged 55 years and older: Prevalence, mortality, and associations with biomarkers in a population-based study. *J Geriatr Cardiol*. 2020;17(2):74-84. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2020.02.002
- Gerds E, Wachtell K, Omvik P, et al. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension*. 2007;49(2):311-16. DOI:10.1161/01.HYP.0000254322.96189.85
- Акрамова Э.Г. Спекл-трекинг эхокардиография при артериальной гипертензии. *Практическая медицина*. 2018;1(112):69-73 [Акрамова Э.Г. Спекл-трекинг эхокардиография при артериальной гипертензии. *Практическая медицина*. 2018;1(112):69-73 (in Russian)].
- Schoonderwoerd BA, Smit MD, Pen L, Van Gelder IC. New risk factors for atrial fibrillation: Causes of 'no-solo lone atrial fibrillation. *Eurpace*. 2008;10(6):668-73. DOI:10.1093/europace/eun124
- Акрамова Э.Г. Проблемы диагностики коморбидных форм хронической обструктивной болезни легких. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2016;3:5-22 [Акрамова Э.Г. Проблемы диагностики коморбидных форм хронической обструктивной болезни легких. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2016;3:5-22 (in Russian)].
- Акрамова Э.Г., Стручков П.В., Хамитов Р.Ф., Бакиров Р.С. Электро- и эхокардиографические признаки легочного сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей артериальной гипертензией. *Пульмонология*. 2013;4:46-51 [Акрамова Э.Г., Стручков П.В., Хамитов Р.Ф., Бакиров Р.С. Электро- и эхокардиографические признаки легочного сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей артериальной гипертензией. *Пульмонология*. 2013;4:46-51 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2013-0-4-46-51
- Яровая Е.Б., Жарикова А.А., Бойцов С.А., и др. Современные вероятностно-статистические подходы к поиску вариантов нуклеотидной последовательности, ассоциированных с комплексными заболеваниями, «генетика». *Генетика*. 2017;10:1153-69 [Jarovaia EB, Zharkova AA, Boitsov SA, et al. Sovremennye veroiatnostno-statisticheskie podkhody k poisku variantov nukleotidnoi posledovatel'nosti, assotsirovannykh s kompleksnymi zabolevaniyami, "Genetika". *Genetika*. 2017;10:1153-69 (in Russian)]. DOI:10.7868/s0016675817100083
- Щербак Н.В., Мешков А.Н., Бойцов С.А. Применение метода секвенирования экзомов для диагностики предрасположенности к комплексным заболеваниям в профилактической медицине. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;12(6):24-8 [Shcherbakova NV, Meshkov AN, Boitsov SA. Primeneniye metoda sekvenirovaniia ekzomov dlia diagnostiki predraspolozhenosti k kompleksnym zabolevaniyam v profilakticheskoi meditsine. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2013;12(6):24-8 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2013-6-24-28
- Jongnarangsin K, Chugh A, Good E, et al. Body mass index, obstructive sleep apnea, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(7):668-72. DOI:10.1111/j.1540-8167.2008.01118.x
- Щербак Н.В., Ершова А.И., Суворова А.А., и др. Возможности фармакогенетического тестирования в кардиологии на основе данных экзомного секвенирования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(6):646-50 [Shcherbakova NV, Ershova AI, Suvorova AA, et al. Vozmozhnosti farmakogeneticheskogo testirovaniia v kardiologii na osnove dannykh ekzomnogo sekvenirovaniia. *Ratsional'naiia farmakoterapiia v kardiologii*. 2014;10(6):646-50 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-6-646-650
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6-31 [Chazova IE, Zhernakova YuV on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075082X.2019.1.190179
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-23. DOI:10.1016/s0140-6736(05)17741-1
- Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4-11 [Muromtseva GA, Kontsevaia AV, Konstantinov VV, et al. Rasprostranennost' faktorov riska neinfektsionnykh zabolevaniy v rossiiskoi populiatsii v 2012–2013 gg. Rezul'taty issledovaniia ESSE-RF. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2014;13(6):4-11 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
- Wong ND, Lopez VA, L'Italien G, et al. Inadequate control of hypertension in US adults with cardiovascular disease comorbidities in 2003–2004. *Arch Intern Med*. 2007;167(22):2431-6. DOI:10.1001/archinte.167.22.2431
- Dan GA, Badila E, Weiss E, et al. Arterial hypertension in patients with atrial fibrillation in Europe: A report from the EURObservational Research Programme pilot survey on atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2018;254:136-41. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.10.092
- Tanislav C, Milde S, Schwartzkopff S, et al. Baseline characteristics in stroke patients with atrial fibrillation: Clinical trials versus clinical practice. *BMC Res Notes*. 2015;8(1). DOI:10.1186/s13104-015-1237-2
- Potpara TS, Dan GA, Trendafilova E, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation and 'real world' adherence to guidelines in the Balkan region: The BALKAN-AF survey. *Sci Rep*. 2016;6. DOI:10.1038/srep20432
- Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):44-50 [Boitsov SA, Luk'ianov MM, Yakushin SS, et al. Registr kardiovaskuliarnykh zabolevaniy (REKVAZA): diagnostika, sochetannaia serdечно-sosudistaia patologii, sopushtvuisshchie zabolevaniia i lechenie v usloviakh real'noi ambulatorno-poliklinicheskoi praktiki. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2014;13(6):44-50 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-6-3-8
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. 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(9349):1903-13. DOI:10.1016/s0140-6736(02)11911-8
- Healey JS, Connolly SJ. Atrial fibrillation: Hypertension as a causative agent, risk factor for complications, and potential therapeutic target. *Am J Cardiol*. 2003;91(10 Suppl. 1):9-14. DOI:10.1016/s0002-9149(03)00227-3
- Manolis AJ, Rosei EA, Coca A, et al. Hypertension and atrial fibrillation: Diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2012;30(2):239-52. DOI:10.1097/HJH.0b013e318234303bf
- Sciarretta S, Pontremoli R, Rosei EA, et al. Independent association of ECG abnormalities with microalbuminuria and renal damage in hypertensive patients without overt cardiovascular disease: Data from Italy-Developing Education and awareness on MicroAlbuminuria in patients with hypertensive Disease study. *J Hypertens*. 2009;27(2):410-7. DOI:10.1097/HJH.0b013e3181bc764
- Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: Cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish trial in old patients with hypertension-2 study. *Lancet*. 1999;354(9192):1751-6. DOI:10.1016/s0140-6736(99)10327-1
- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9153):611-6. DOI:10.1016/s0140-6736(99)05012-0
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):995-1003. DOI:10.1016/s0140-6736(02)08089-3
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100. DOI:10.1378/chest.10-0134
- Okin PM, Hille DA, Larstorp ACK, et al. Effect of Lower On-Treatment Systolic Blood Pressure on the Risk of Atrial Fibrillation in Hypertensive Patients. *Hypertension*. 2015;66(2):368-73. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05728
- Anand K, Mooss AN, Hee TT, Mohiuddin SM. Meta-analysis: Inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2006;152(2):217-22. DOI:10.1016/j.ahj.2006.01.007
- Schaer BA, Schneider C, Jick SS, et al. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: A nested case-control study. *Ann Intern Med*. 2010;152(2):78-84. DOI:10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00005
- Lau DH, Mackenzie L, Kelly DJ, et al. Hypertension and atrial fibrillation: Evidence of progressive atrial remodeling with electrostructural correlate in a conscious chronically instrumented ovine model. *Heart Rhythm*. 2010;7(9):1282-90. DOI:10.1016/j.hrthm.2010.05.010
- Lau DH, Shipp NJ, Kelly DJ, et al. Atrial Arrhythmia in Ageing Spontaneously Hypertensive Rats: Unraveling the Substrate in Hypertension and Ageing. *PLoS One*. 2013;8(8). DOI:10.1371/journal.pone.0072416
- Milliez P, Girerd X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1243-8. DOI:10.1016/j.jacc.2005.01.015
- Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: A translational appraisal. *Physiol Rev*. 2011;91(1):265-325. DOI:10.1152/physrev.00031.2009
- Choisy SCM, Arberry LA, Hancox JC, James AF. Increased susceptibility to atrial tachyarrhythmia in spontaneously hypertensive rat hearts. *Hypertension*. 2007;49(3):498-505. DOI:10.1161/01.HYP.0000257123.95372.ab
- Hohl M, Lau DH, Müller A, et al. Concomitant obesity and metabolic syndrome add to the atrial arrhythmogenic phenotype in male hypertensive rats. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(9). DOI:10.1161/JAHA.117.006717
- Kistler PM, Sanders P, Dodic M, et al. Atrial electrical and structural abnormalities in an ovine model of chronic blood pressure elevation after prenatal corticosteroid exposure: Implications for development of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2006;27(24):3045-56. DOI:10.1093/eurheartj/ehl360
- Lau DH, Mackenzie L, Kelly DJ, et al. Short-term hypertension is associated with the development of atrial fibrillation substrate: A study in an ovine hypertension model. *Heart Rhythm*. 2010;7(3):396-404. DOI:10.1016/j.hrthm.2009.11.031
- Kim SJ, Choisy SCM, Barman P, et al. Atrial remodeling and the substrate for atrial fibrillation in rat hearts with elevated afterload. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(5):761-9. DOI:10.1161/CIRCEP.111.964783
- Pluteanu F, Heß J, Plackic J, et al. Early subcellular Ca<sup>2+</sup> remodeling and increased propensity for Ca<sup>2+</sup> alternans in left atrial myocytes from hypertensive rats. *Cardiovasc Res*. 2015;106(1):87-97. DOI:10.1093/cvr/cvv045
- Goette A, Lendeckel U. Electrophysiological effects of angiotensin II. Part I: Signal transduction and basic electrophysiological mechanisms. *Eurpace*. 2008;10(2):238-41. DOI:10.1093/europace/eun283
- Kistler PM, Davidson NC, Sanders P, et al. Absence of acute effects of angiotensin II on atrial electrophysiology in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(1):154-6. DOI:10.1016/j.jacc.2004.10.002
- De Mello WC. Intracellular angiotensin II regulates the inward calcium current in cardiac myocytes. *Hypertension*. 1998;32(6):976-82. DOI:10.1161/01.HYP.32.6.976
- Wagner S, Dantz C, Flebbe H, et al. NADPH oxidase 2 mediates angiotensin II-dependent cellular arrhythmias via PKA and CaMKII. *J Mol Cell Cardiol*. 2014;75:206-15. DOI:10.1016/j.yjmcc.2014.07.011
- Zankov DP, Omatsu-Kanbe M, Isono T, et al. Angiotensin II potentiates the slow component of delayed rectifier K<sup>+</sup> current via the AT1 receptor in guinea pig atrial myocytes. *Circulation*. 2006;113(10):1278-86. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.530592
- Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994;89(2):724-30. DOI:10.1161/01.CIR.89.2.724
- Verdecchia P, Reboldi GP, Gattobigio R, et al. Atrial fibrillation in hypertension: Predictors and outcome. *Hypertension*. 2003;41(2):218-23. DOI:10.1161/01.HYP.0000052830.02773.E4
- Toh N, Kanzaki H, Nakatani S, et al. Left atrial volume combined with atrial pump function identifies hypertensive patients with a history of paroxysmal atrial fibrillation. *Hypertension*. 2010;55(5):1150-6. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137760
- Tsang TSM, Gersh BJ, Appleton CP, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(9):1636-44. DOI:10.1016/s0735-1097(02)02373-2
- Medi C, Kalman JM, Spence SJ, et al. Atrial electrical and structural changes associated with longstanding hypertension in humans: Implications for the substrate for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(12):1317-24. DOI:10.1111/j.1540-8167.2011.02125.x
- 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
- Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Rural and Urban Communities in High-, Middle-, and Low-Income Countries. *JAMA*. 2013;310(9):959-68. DOI:10.1001/JAMA.2013.184182
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. DOI:10.1093/EURHEARTJ/EHAA612

56. O'Brien E. Measurement of blood pressure. In: ABC of Hypertension. 5th ed. UK: BMJ/Blackwell Publishing, 2007.
57. Halfon M, Wuerzner G, Marques-Vidal P, et al. Use of oscillometric devices in atrial fibrillation: a comparison of three devices and invasive blood pressure measurement. *Blood Press*. 2018;27(1):48-55. DOI:10.1080/08037051.2017.1388352
58. Vertkin AL, Sycheva AS, Kebina AL, et al. Measurement of blood pressure using automatic monitors in patients with atrial fibrillation: a comparative analysis. *Russ Med Inq*. 2021;5(4):189-95. DOI:10.32364/2587-6821-2021-5-4-189-195
59. Clark CE, McDonagh STJ, McManus RJ. Accuracy of automated blood pressure measurements in the presence of atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2019;33(5):352-64. DOI:10.1038/s41371-018-0153-z
60. Шубик Ю.В., Пивоваров В.В., Зайцев Г.К., и др. Измерение артериального давления на каждом ударе сердца при фибрилляции предсердий: новый шаг к персонализации лечения пациента. *Вестник аритмологии*. 2021;28(1):23-32 [Shubik YuV, Pivovarov VV, Zaitsev GK, et al. Izmerenie arterial'nogo davleniia na kazhdom udare serdtsa pri fibrillatsii predserdii: novyi shag k personalizatsii lecheniia patientsia. *Vestnik aritmologii*. 2021;28(1):23-32 (in Russian)]. DOI:10.35336/VA-2021-1-23-32
61. Мареев В.Ю., Рогоза А.Н., Орлова Я.А. Возможности суточного мониторирования артериального давления у больных с хронической сердечной недостаточностью и постоянной формой мерцания предсердий. *Кардиология*. 2001;1:60-2 [Mareev VYu, Rogoza AN, Orlova IaA. Vozmozhnosti sutocchnogo monitorirovaniia arterial'nogo davleniia u bol'nykh s khronicheskoi serdечноi nedostatochnost'iu i postoiannoii formoi mertsaniia predserdii. *Kardiologia*. 2001;1:60-2 (in Russian)].
62. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32(7):1359-66. DOI:10.1097/HJH.0000000000000221
63. Kotecha D, Lip G. Ambulatory blood pressure in atrial fibrillation: an irregular conundrum of rate and rhythm. *Hypertens Res*. 2013;36(10):854-5. DOI:10.1038/HR.2013.59
64. Давыдкин И.Л., Золотовская Я.А. Прогностическое значение суточного мониторирования артериального давления у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт. *Артериальная гипертензия*. 2016;22(1):32-40 [Davydkin IL, Zolotovskia IA. Prognosticheskoe znachenie sutocchnogo monitorirovaniia arterial'nogo davleniia u patientsov s fibrillatsiei predserdii, perenessikh kardioembolicheskii insul't. *Arterial'naia gipertenzia*. 2016;22(1):32-40 (in Russian)]. DOI:10.18705/1607-419X-2016-22-1-32-40
65. Гориева Ш.Б., Рогоза А.Н. Точность измерения артериального давления при постоянной форме фибрилляции предсердий. *PMZh*. 2013;12:629-33 [Gorieva ShB, Rogoza AN. Tochnost' izmereniia arterial'nogo davleniia pri postoiannoii forme fibrillatsii predserdii. *PMZh*. 2013;12:629-33 (in Russian)].
66. Xiong Q, Proietti M, Senoo K, Lip GYH. A systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol*. 2015;191:172-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.05.011
67. Harris K, Edwards D, Mant J. How can we best detect atrial fibrillation? *J R Coll Physicians Edinb*. 2012;42(Suppl. 18):5-22. DOI:10.4997/jrcpe.2012.s02
68. Wiesel J, Wiesel D, Suri R, Messineo F. The use of a modified sphygmomanometer to detect atrial fibrillation in outpatients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27(5):639-43. DOI:10.1111/j.1540-8159.2004.00499.x
69. Wiesel J, Fitzig L, Herschman Y, Messineo FC. Detection of atrial fibrillation using a modified microlife blood pressure monitor. *Am J Hypertens*. 2009;22(8):848-52. DOI:10.1038/ajh.2009.98
70. Willits I, Keltie K, Craig J, Sims A, WatchBP Home A for opportunisticly detecting atrial fibrillation during diagnosis and monitoring of hypertension: A NICE medical technology guidance. *Appl Health Econ Health Policy*. 2014;12(3):255-65. DOI:10.1007/s40258-014-0096-7
71. Stergiou GS, Karpettas N, Proterogerou A, et al. Diagnostic accuracy of a home blood pressure monitor to detect atrial fibrillation. *J Hum Hypertens*. 2009;23(10):654-8. DOI:10.1038/jhh.2009.5
72. Bumgarner JM, Lambert CT, Hussein AA, et al. Smartwatch Algorithm for Automated Detection of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(21):2381-8. DOI:10.1016/j.jacc.2018.03.003
73. Tison GH, Sanchez JM, Ballinger B, et al. Passive detection of atrial fibrillation using a commercially available smartwatch. *JAMA Cardiol*. 2018;3(5):409-16. DOI:10.1001/jamacardio.2018.0136
74. Yan BP, Lai WHS, Chan KY, et al. Contact-free screening of atrial fibrillation by a smartphone using facial pulsatile photoplethysmographic signals. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(8). DOI:10.1161/JAHA.118.008585
75. Orchard J, Lowres N, Freedman SB, et al. Screening for atrial fibrillation during influenza vaccinations by primary care nurses using a smartphone electrocardiograph (iECG): A feasibility study. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(Suppl. 2):13-20. DOI:10.1177/2047487316670255
76. Brasier N, Raiche CJ, Dörr M, et al. Detection of atrial fibrillation with a smartphone camera: First prospective, international, two-centre, clinical validation study (DETECT AF PRO). *Europace*. 2019;21(1):41-7. DOI:10.1093/europace/euy176
77. Lowres N, Neubeck L, Salkeld G, et al. Feasibility and cost-effectiveness of stroke prevention through community screening for atrial fibrillation using iPhone ECG in pharmacies: The SEARCH-AF study. *Thromb Haemost*. 2014;111(6):1167-76. DOI:10.1160/TH14-03-0231
78. William AD, Kanbour M, Callahan T, et al. Assessing the accuracy of an automated atrial fibrillation detection algorithm using smartphone technology: The iREAD Study. *Hear Rhythm*. 2018;15(10):1561-5. DOI:10.1016/j.hrthm.2018.06.037
79. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke. *N Engl J Med*. 2012;366(2):120-9. DOI:10.1056/nejmoa1105575
80. Gorenek B, Boriani G, Dan GA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) position paper on arrhythmia management and device therapies in endocrine disorders, endorsed by Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace*. 2018;20(6):895-6. DOI:10.1093/europace/euy051
81. Pollak WM, Simmons JD, Interian A Jr, et al. Clinical utility of intraatrial pacemaker stored electrograms to diagnose atrial fibrillation and flutter. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001;24(4):424-9. DOI:10.1046/j.1460-9592.2001.00424.x
82. Kaufman ES, Israel CW, Nair GM, et al. Positive predictive value of device-detected atrial high-rate episodes at different rates and durations: An analysis from ASSERT. *Hear Rhythm*. 2012;9(8):1241-6. DOI:10.1016/j.hrthm.2012.03.017
83. Oakley C. Genesis of arrhythmias in the failing heart and therapeutic implications. *Am J Cardiol*. 1991;67(12):26-8. DOI:10.1016/0002-9149(91)90072-5
84. Панченко Е.П. Анти тромботическая терапия в кардиологии. М.: ГРУППА РЕМЕДИУМ, 2019 [Panchenko EP. Antithrombotic therapy in cardiology. Moscow: GRUPPA REMEDIUM, 2019 (in Russian)].
85. Donal E, Lip GYH, Galderisi M, et al. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(4):355-83. DOI:10.1093/ehjci/jev354
86. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-71. DOI:10.1093/ehjci/jev014
87. Bartel T, Erbel R. Transoesophageal echocardiography for immediate and safe cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2001;22(22):2041-4. DOI:10.1053/ehj.2001.2943
88. Urquhart J, Eisen G, Faigel DO, et al. A closer look at same-day bidirectional endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(2):271-7. DOI:10.1016/j.gie.2008.04.063
89. Rockey DC, Koch J, Cello JP, et al. Relative Frequency of Upper Gastrointestinal and Colonic Lesions in Patients with Positive Fecal Occult-Blood Tests. *N Engl J Med*. 1998;339(3):153-9. DOI:10.1056/nejm1998071633930303
90. Choi JS, Choi JY, Cho HG, et al. Is esophagogastroduodenoscopy necessary in patients with positive fecal occult blood tests and negative colonoscopy? *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(6):657-62. DOI:10.3109/00365521.2013.792390
91. Dorian P, Singh BN. Upstream therapies to prevent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008;10(Suppl.):H11-31. DOI:10.1093/eurheartj/sun033
92. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: The Losartan Intervention for End point reduction in hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(5):712-9. DOI:10.1016/j.jacc.2004.10.068
93. Schneider RE, Kjeldsen SE, Julius S, et al. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: The VALUE trial. *J Hypertens*. 2008;26(3):403-11. DOI:10.1097/HJH.0b013e3282f35c67
94. Salehian O, Healey J, Stambler B, et al. Impact of ramipril on the incidence of atrial fibrillation: Results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation study. *Am Heart J*. 2007;154(3):448-53. DOI:10.1016/j.ahj.2007.04.062
95. ONTARGET Investigators; Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547-59. DOI:10.1056/nejmoa0801317
96. Yuehui Y, Dalal D, Liu Z, et al. Prospective randomized study comparing amiodarone vs. amiodarone plus losartan vs. amiodarone plus perindopril for the prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2006;27(15):1841-6. DOI:10.1093/eurheartj/ehl135
97. Fogari R, Mugellini A, Destro M, et al. Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;47(1):46-50. DOI:10.1097/01.fjc.00000193808.99773.28
98. Fogari R, Derosa G, Ferrari I, et al. Effect of valsartan and ramipril on atrial fibrillation recurrence and P-wave dispersion in hypertensive patients with recurrent symptomatic lone atrial fibrillation. *Am J Hypertens*. 2008;21(9):1034-9. DOI:10.1038/ajh.2008.217
99. Fogari R, Zoppi A, Mugellini A, et al. Comparative evaluation of effect of valsartan/amlopidine and atenolol/amlopidine combinations on atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008;51(3):217-22. DOI:10.1097/FJC.0b013e318160b42a
100. Schneider MP, Hua TA, Böhm M, et al. Prevention of Atrial Fibrillation by Renin-Angiotensin System Inhibition: A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(21):2299-307. DOI:10.1016/j.jacc.2010.01.043
101. Tveit A, Seljeflot I, Grundvold I, et al. Effect of Candesartan and Various Inflammatory Markers on Maintenance of Sinus Rhythm After Electrical Cardioversion for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2007;99(11):1544-8. DOI:10.1016/j.amjcard.2007.01.030
102. GISSI-AF Investigators; Disertori M, Latini R, Barlera S, et al. Valsartan for Prevention of Recurrent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360(16):1606-17. DOI:10.1056/nejmoa0805710
103. Kalus JS, Coleman CI, White CM. The impact of suppressing the renin-angiotensin system on atrial fibrillation. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(1):21-8. DOI:10.1177/0091270005283284
104. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JMG, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: A prospective and randomized study. *Circulation*. 2002;106(3):331-6. DOI:10.1161/01.CIR.0000022665.18619.83
105. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation: Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J*. 2003;24(23):2090-8. DOI:10.1016/j.ehj.2003.08.014
106. Haywood LJ, Ford CE, Crow RS, et al. Atrial Fibrillation at Baseline and During Follow-Up in ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(11):1832-31. DOI:10.1016/j.jacc.2009.08.020
107. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(11):1832-31. DOI:10.1016/j.jacc.2004.11.070
108. Soebly-Land C, Dixon U, Therkelsen SK, Jøker A. Increased plasma aldosterone during atrial fibrillation declines following cardioversion. *Cardiology*. 2011;118(4):239-44. DOI:10.1159/000328462
109. Vatutin N, Shevelyuk AN, Kravchenko IN. The role of hyperaldosteronemia in recurrent atrial fibrillation. *Russ Heart J*. 2016;15(3):161-5. DOI:10.18087/rhj.2016.3.2128
110. Sen Yang S, Han W, Zhou HY, et al. Effects of spironolactone on electrical and structural remodeling of atrium in congestive heart failure dogs. *Chin Med J (Engl)*. 2008;121(1):38-42. DOI:10.1097/00029330-200801010-00008
111. Yongjun Q, Huanzhang S, Wenxia Z, et al. From changes in local RAAS to structural remodeling of the left atrium: A beautiful cycle in atrial fibrillation. *Herz*. 2015;40(3):514-20. DOI:10.1007/s00059-013-4032-7
112. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1309-21. DOI:10.1056/nejmoa030207
113. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJV, et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: Results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(18):1598-603. DOI:10.1016/j.jacc.2011.11.063
114. Neefs J, van den Berg NWE, Limpens J, et al. Aldosterone Pathway Blockade to Prevent Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Cardiol*. 2017;231:155-61. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.12.029
115. Shantsila E, Shahid F, Sun Y, et al. Spironolactone in Atrial Fibrillation With Preserved Cardiac Fraction: The IMPRESS-AF Trial. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(18):e016239. DOI:10.1161/JAHA.119.016239
116. Kühnkamp V, Schirdewan A, Stangl K, et al. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(1):139-46. DOI:10.1016/S0735-1097(00)00693-8
117. Nasr I, Bouzamondo A, Hulot JS, et al. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: A meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007;28(4):457-62. DOI:10.1093/eurheartj/ehl484
118. Lertsburapa K, White CM, Kluger J, et al. Preoperative statins for the prevention of atrial fibrillation after cardiothoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135(2):405-11. DOI:10.1016/j.jtcvs.2007.08.049
119. Kourliouros A, Valencia O, Hosseini MT, et al. Preoperative high-dose atorvastatin for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: A randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(1):244-8. DOI:10.1016/j.jtcvs.2010.06.006
120. Chen WT, Krishnan GM, Sood N, et al. Effect of statins on atrial fibrillation after cardiac surgery: A duration- and dose-response meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(2):364-72. DOI:10.1016/j.jtcvs.2010.02.042
121. Kourliouros A, De Souza A, Roberts N, et al. Dose-Related Effect of Statins on Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2008;85(5):1515-20. DOI:10.1016/j.athoracsur.2008.01.040
122. Kromhout D, Yasuda S, Geleijnse JM, Shimokawa H. Fish oil and omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: Do they really work? *Eur Heart J*. 2012;33(4):436-43. DOI:10.1093/eurheartj/ehr362
123. Ninio DM, Murphy KJ, Howe PR, Saint DA. Dietary fish oil protects against stretch-induced vulnerability to atrial fibrillation in a rabbit model. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(11):189-94. DOI:10.1111/j.1540-8167.2005.50007.x

124. Антонченко И.В., Татарский Б.А., Родионов В.А., и др. Использование омега-3 полиненасыщенных жирных кислот при лечении пароксизмальных форм фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2008;53(53):5-11 [Antonchenko IV, Tatarskii BA, Rodionov VA, et al. Ispol'zovanie omega-3 polinenasyshchennykh zhirnykh kislot pri lechenii paroksizmal'nykh form fibrillatsii predserdii. *Vestnik aritmologii*. 2008;53(53):5-11 (in Russian)].
125. Savelieva I, Camm J. Statins and polyunsaturated fatty acids for treatment of atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5(1):30-41. DOI:10.1038/npcardio1038
126. Bianconi L, Calò L, Mennuni M, et al. N-3 Polyunsaturated fatty acids for the prevention of arrhythmia recurrence after electrical cardioversion of chronic persistent atrial fibrillation: A randomized, double-blind, multicentre study. *Europace*. 2011;13(2):174-81. DOI:10.1093/eurpace/euq336
127. Mozaffarian D, Marchioli R, Macchia A, et al. Fish oil and postoperative atrial fibrillation: The omega-3 fatty acids for prevention of post-operative atrial fibrillation (OPERA) randomized trial. *JAMA*. 2012;308(19):2001-11. DOI:10.1001/jama.2012.28733
128. Yamashita T, Inoue H, Okumura K, et al. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. diltiazem calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II Study). *Europace*. 2011;13(4):473-9. DOI:10.1093/eurpace/euq439
129. Macchia A, Grancelli H, Varini S, et al. Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: Results of the forward (randomized trial to assess efficacy of pufa for the maintenance of sinus rhythm in persistent atrial fibrillation) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):463-8. DOI:10.1016/j.jacc.2012.11.021
130. Kowey PR, Reiffel JA, Ellenbogen KA, et al. Efficacy and safety of prescription omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304(21):2363-72. DOI:10.1001/jama.2010.1735
131. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, et al. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: Results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J*. 2018;39(32):2987-96. DOI:10.1093/eurheartj/ehx739
132. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjøth F, et al. Body mass index and adverse events in patients with incident atrial fibrillation. *Am J Med*. 2013;126(7). DOI:10.1016/j.amjmed.2012.11.024
133. Huxley RR, Miasalek JR, Agarwal SK, et al. Physical activity, obesity, weight change, and risk of atrial fibrillation the atherosclerosis risk in communities study. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2014;7(4):620-5. DOI:10.1161/CIRCEP.113.001244
134. Murphy NF, MacIntyre K, Stewart S, et al. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-Year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study). *Eur Heart J*. 2006;27(11):96-106. DOI:10.1093/eurheartj/ehi506
135. Wanaahita N, Messerli FH, Bangalore S, et al. Atrial fibrillation and obesity—results of a meta-analysis. *Am Heart J*. 2008;155(2):310-5. DOI:10.1016/j.ahj.2007.10.004
136. Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *J Am Med Assoc*. 2004;292(20):2471-7. DOI:10.1001/jama.292.20.2471
137. Baek YS, Yang PS, Kim TH, et al. Associations of abdominal obesity and new-onset atrial fibrillation in the general population. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(6). DOI:10.1161/JAHA.116.004705
138. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: The ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):2222-31. DOI:10.1016/j.jacc.2014.09.028
139. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(19):2050-60. DOI:10.1001/jama.2013.280521
140. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, et al. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: A long-term follow-up study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(20):2159-69. DOI:10.1016/j.jacc.2015.03.002
141. Wong CX, Sullivan T, Sun MT, et al. Obesity and the risk of incident, post-operative, and post-ablation atrial fibrillation: A meta-analysis of 626,603 individuals in 51 studies. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(3):139-52. DOI:10.1016/j.jacep.2015.04.004
142. Winkle RA, Mead RH, Engel G, et al. Impact of obesity on atrial fibrillation ablation: Patient characteristics, long-term outcomes, and complications. *Heart Rhythm*. 2017;14(6):819-27. DOI:10.1016/j.hrthm.2017.02.023
143. Cha YM, Friedman PA, Asirvatham SJ, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with obesity. *Circulation*. 2008;117(20):2583-90. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.16712
144. Ettinger PO, Wu CF, La Cruz CD, et al. Arrhythmias and the 'Holiday Heart': Alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J*. 1978;95(5):555-62. DOI:10.1016/0002-8703(78)90296-X
145. Conen D, Albert M. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: How much is too much? *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(3):290-2. DOI:10.1016/j.jacc.2014.04.038
146. Liang Y, Mente A, Yusuf S, et al. Alcohol consumption and the risk of incident atrial fibrillation among people with cardiovascular disease. *CMAJ*. 2012;184(16). DOI:10.1503/cmaj.120412
147. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: A prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(3):281-9. DOI:10.1016/j.jacc.2014.03.048
148. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjøth F, et al. Alcohol intake and prognosis of atrial fibrillation. *Heart*. 2013;99(15):1093-9. DOI:10.1136/heartjnl-2013-304036
149. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, et al. Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;382(1):20-8. DOI:10.1056/nejmoa1817591
150. Cheng M, Hu Z, Lu X, et al. Caffeine Intake and Atrial Fibrillation Incidence: Dose Response Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Can J Cardiol*. 2014;30(4):448-54. DOI:10.1016/j.cjca.2013.12.026
151. Lavie CJ, Thomas RJ, Squires RW, et al. Exercise Training and Cardiac Rehabilitation in Primary and Secondary Prevention of Coronary Heart Disease. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(4):373-83. DOI:10.1016/s0025-6196(11)60548-x
152. Mont L. Arrhythmias and sport practice. *Heart*. 2010;96(5):398-405. DOI:10.1136/hrt.2008.160903
153. Menezes AR, Lavie CJ, De Schutter A, et al. Lifestyle Modification in the Prevention and Treatment of Atrial Fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;58(2):117-25. DOI:10.1016/j.pcad.2015.07.001
154. Karjalainen J, Kujala UM, Kaprio J, et al. Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: Case-control study. *Br Med J*. 1998;316(7147):1784-5. DOI:10.1136/bmj.316.7147.1784
155. Baldesberger S, Bauersfeld U, Cadinias R, et al. Sinus node disease and arrhythmias in the long-term follow-up of former professional cyclists. *Eur Heart J*. 2008;29(1):71-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehm555
156. Molina L, Mont L, Marrugat J, et al. Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: A follow-up study. *Europace*. 2008;10(5):618-23. DOI:10.1093/eurpace/eun071
157. Nielsen JR, Wachtell K, Abdulla J. The Relationship Between Physical Activity and Risk of Atrial Fibrillation—A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Atr Fibrillation*. 2013;5(5):789. DOI:10.4022/jafib.789
158. Risom SS, Zwisler AD, Johansen PP, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(2). DOI:10.1002/14651858.CD011197.pub2
159. Youssef I, Kamran H, Yacoub M, et al. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *J Sleep Disord Ther*. 2018;7(1). DOI:10.4172/2167-0277.1000282
160. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, et al. Associations of Obstructive Sleep Apnea With Atrial Fibrillation and Continuous Positive Airway Pressure Treatment A Review. *JAMA Cardiology*. 2018;3(6):532-40. DOI:10.1001/jamacardio.2018.0095
161. Szymanski FM, Filipiak KJ, Platek AE, et al. Presence and severity of obstructive sleep apnea and remote outcomes of atrial fibrillation ablations — a long-term prospective, cross-sectional cohort study. *Sleep Breath*. 2015;19(3):849-56. DOI:10.1007/s11325-014-1102-x
162. Abuamam AM, Dorian P, Newman D, Shapiro CM. The prevalence of obstructive sleep apnea in patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2018;41(5):601-7. DOI:10.1002/clc.22933
163. Певзнер А.В., Байрамбеков Э.Ш., Литвин А.Ю., и др. Результаты применения терапии с созданием постоянного положительного давления воздуха в верхних дыхательных путях при лечении больных с фибрилляцией предсердий и синдромом обструктивного апноэ во время сна. *Российский кардиологический журнал*. 2017;7:111-6 [Pevzner AV, Bayrambekov ES, Litvin AV, et al. Results of continuous positive upper airway pressure treatment in patients with atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2017;7:111-6 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-7-111-116
164. Kadhik M, Middeldorp ME, Elliott AD, et al. Self-Reported Daytime Sleepiness and Sleep-Disordered Breathing in Patients With Atrial Fibrillation: SNOoze-AF. *Can J Cardiol*. 2019;35(11):1457-64. DOI:10.1016/j.cjca.2019.07.627
165. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: An American academy of sleep medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479-504. DOI:10.5664/jcsm.6506
166. Goudis CA, Ketikoglou DG. Obstructive sleep and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and therapeutic implications. *Int J Cardiol*. 2017;230:293-300. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.12.120
167. Naruse Y, Tada H, Satoh M, et al. Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: Clinical impact of continuous positive airway pressure therapy. *Heart Rhythm*. 2013;10(3):331-7. DOI:10.1016/j.hrthm.2012.11.015
168. Li L, Wang ZW, Li J, et al. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: A meta-analysis of observational studies. *Europace*. 2014;16(9):1309-14. DOI:10.1093/eurpace/euu066
169. Fein AS, Shvilkin A, Shah D, et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):300-5. DOI:10.1016/j.jacc.2013.03.052
170. Qureshi WT, Nasir UB, Alqaayubi S, et al. Meta-Analysis of Continuous Positive Airway Pressure as a Therapy of Atrial Fibrillation in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Cardiol*. 2015;116(11):1767-73. DOI:10.1016/j.amjcard.2015.08.046
171. Shukla A, Aizer A, Holmes D, et al. Effect of obstructive sleep apnea treatment on atrial fibrillation recurrence: A meta-analysis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(1-2):41-51. DOI:10.1016/j.jacep.2015.02.014
172. Neilan TG, Farhad H, Dodson JA, et al. Effect of sleep apnea and continuous positive airway pressure on cardiac structure and recurrence of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(6). DOI:10.1161/JAHA.113.000421
173. Хахатрян Н.Т., Елфилова Е.М., Михайлова О.О., и др. Длительная терапия положительным давлением в дыхательных путях у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий и синдромом обструктивного апноэ сна. *Кардиологический вестник*. 2020;4:72-8 [Khachatryan NT, Elfiylova EM, Mikhailova OO, et al. Dlitel'naya terapiya pozitivnym davleniem v dykhatel'nykh putiakh u patsientov s razlichnymi formami fibrillatsii predserdii i sindromom obstruktivnogo apnoe sna. *Kardiologicheskii vestnik*. 2020;4:72-8 (in Russian)]. DOI:10.36396/oms.2020.15.4.010
174. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594 [Arakelian MG, Bokeriya LA, Vasil'eva EYu, et al. Fibrillatsiia i trepetanie predserdii. Klinicheskie rekomendatsii 2020. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2021;26(7):4594 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4594
175. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anti-coagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62. DOI:10.1016/S0140-6736(13)62343-0
176. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: The Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33(12). DOI:10.1093/eurheartj/ehr488
177. Al-Khatib SM, LaPointe NMA, Chatterjee R, et al. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: A systematic review. *Ann Intern Med*. 2014;160(11):760-73. DOI:10.7326/M13-1467
178. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5.
179. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: Approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(7):1201-8. DOI:10.1016/j.jacc.2003.11.032
180. Nergårdh AK, Rosenqvist M, Nordlander R, Frick M. Maintenance of sinus rhythm with metoprolol CR initiated before cardioversion and repeated cardioversion of atrial fibrillation: A randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur Heart J*. 2007;28(11):1351-7. DOI:10.1093/eurheartj/ehl544
181. Rasmussen K, Wang H, Fausa D. Comparative efficiency of quinidine and verapamil in the maintenance of sinus rhythm after DC conversion of atrial fibrillation. A controlled clinical trial. *Acta Med Scand*. 1981;209(6455):23-8. DOI:10.1111/j.0954-6820.1981.tb02597.x
182. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38). DOI:10.1093/eurheartj/ehw210
183. Rienstra M, Damman K, Mulder BA, et al. Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation: A meta-analysis. *JACC Heart Fail*. 2013;1(1):21-8. DOI:10.1016/j.jchf.2012.09.002
184. Hirsch BJ, Copeland-Halperin RS, Halperin JL. Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism: Mechanistic links and clinical inferences. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(20):2239-51. DOI:10.1016/j.jacc.2015.03.557
185. Tribulova N, Okruhlichova L, Novakova S, et al. Hypertension-related intermyocyte junction remodeling is associated with a higher incidence of low-K<sup>+</sup>-induced lethal arrhythmias in isolated rat heart. *Exp Physiol*. 2002;87(2):195-205. DOI:10.1113/eph8702336
186. Panikath R, Reinier K, Uy-Evanado A, et al. Electrocardiographic predictors of sudden cardiac death in patients with left ventricular hypertrophy. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2013;18(3):225-9. DOI:10.1111/anec.12003
187. Kahan T, Bergfeldt L. Left ventricular hypertrophy in hypertension: Its arrhythmogenic potential. *Heart*. 2005;91(2):250-6. DOI:10.1136/hrt.2004.042473
188. Messerli FH. Hypertension and sudden cardiac death. *Am J Hypertens*. 1999;12(12 Suppl. 1):181S-85S. DOI:10.1016/S0895-7061(99)00106-5
189. Yiu KH, Tse HF. Hypertension and cardiac arrhythmias: A review of the epidemiology, pathophysiology and clinical implications. *J Hum Hypertens*. 2008;22(6):380-8. DOI:10.1038/jhh.2008.10
190. Vaseghi M, Shivkumar K. The Role of the Autonomic Nervous System in Sudden Cardiac Death. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;50(6):404-19. DOI:10.1016/j.pcad.2008.01.003
191. Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart*. 2003;89(11):1363-72. DOI:10.1136/heart.89.11.1363

192. Page RL. Newly Diagnosed Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2004;351(23):2408-16. DOI:10.1056/nejmc041956
193. Bigger JT, Sahar DI. Clinical types of proarrhythmic response to antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol*. 1987;59(11). DOI:10.1016/0002-9149(87)90195-0
194. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus Sotalol for Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2005;352(18):1861-72. DOI:10.1056/nejmoa041705
195. Zimetbaum P. Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;125(2):381-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019927
196. Preliminary Report: Effect of Encainide and Flecainide on Mortality in a Randomized Trial of Arrhythmia Suppression after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 1989;321(6):406-12. DOI:10.1056/nejm198908103210629
197. Gao X, Guha A, Buck B, et al. Initiation and outcomes with Class Ic antiarrhythmic drug therapy. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2018;18(2):68-72. DOI:10.1016/j.ipej.2017.12.001
198. Миронова Е.С., Миронов Н.Ю., Миронова Н.А., и др. Электрофизиологические параметры сердца и результаты противоритмического лечения у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, идиопатической и в сочетании с гипертонической болезнью. *Кардиология*. 2019;59(8):39-46 [Mironova ES, Mironov NJu, Mironova NA, et al. Elektrofizjologicheskie parametry serdtsa i rezul'taty protivoritmicheskogo lecheniya u bol'nykh s paroksizmal'noi formoi fibrillatsii predserdii, idiopatcheskoi i v sochetanii s gipertonicheskoj bolezn'ju. *Kardiologija*. 2019;59(8):39-46 (in Russian)]. DOI:10.18087/CARDIO.2019.8.N644
199. Alexopoulos A, Perpinia A, Michelakakis N, et al. Evaluation of left ventricular hypertrophy in patients requiring permanent pacing. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2010;4(5):295-9. DOI:10.1177/1753944710381603
200. Lazzara R. Antiarrhythmic drugs and torsade de pointes. *Eur Heart J*. 1993;14(Suppl. H):88-92. DOI:10.1093/eurheartj/14.suppl\_h.88
201. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, et al. Diuretic Therapy for Hypertension and the Risk of Primary Cardiac Arrest. *N Engl J Med*. 1994;330(26):1852-7. DOI:10.1056/nejm199406303302603
202. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12. DOI:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
203. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Expressing the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem*. 2007;53(4):766-72. DOI:10.1373/clinchem.2006.077180
204. Чазов Е.И. Заболевания сердечно-сосудистой системы (II). Под ред. акад. Е.И. Чазова. Руководство по кардиологии. В 4 т. Т. 4. М.: Практик, 2014 [Chazov EI. Diseases of the cardiovascular system (II). Ed. by academician EI Chazov. Manual of cardiology in four volumes. Vol. 4. Moscow: Praktik, 2014 (in Russian)].
205. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021;99(3):S1-87. DOI:10.1016/j.kint.2020.11.003
206. Berrueto A, Tamborero D, Mont L, et al. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J*. 2007;28(7):836-41. DOI:10.1093/eurheartj/ehm027
207. Wokhlu A, Hodge DO, Monahan KH, et al. Long-term outcome of atrial fibrillation ablation: Impact and predictors of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(10):1071-8. DOI:10.1111/j.1540-8167.2010.01786.x
208. Steinberg JS, Shabanov V, Ponomarev D, et al. Effect of Renal Denervation and Catheter Ablation vs Catheter Ablation Alone on Atrial Fibrillation Recurrence among Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation and Hypertension: The ERADICATE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323(3):248-55. DOI:10.1001/jama.2019.21187
209. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): A prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet*. 2012;380(9838):238-46. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60570-4
210. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, et al. The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: Clinical and regulatory implications: Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res*. 2000;47(2):219-33. DOI:10.1016/S0008-6363(00)00119-X
211. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, et al. Atrial Fibrillation and Risk of Clinical Events in Chronic Heart Failure With and Without Left Ventricular Systolic Dysfunction. Results From the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Program. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(10):1997-2004. DOI:10.1016/j.jacc.2006.01.060
212. Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, et al. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: Effect of aspirin according to stroke mechanism. *Neurology*. 1993;43(1):32-6. DOI:10.1212/wnl.43.1\_part\_1.32
213. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021:1-65. DOI:10.1093/eurpace/eurab065
214. Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, et al. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: Expert consensus paper of the European Society of cardiology working group on thrombosis. *Eur Heart J*. 2017;38(19):1455-62. DOI:10.1093/eurheartj/ehw454
215. Chai-Adisaksoha C, Hillis C, Monreal M, et al. Thromboembolic events, recurrent bleeding and mortality after resuming anticoagulant following gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2015;114(4):819-25. DOI:10.1160/TH15-01-0063
216. Tapaskar N, Pang A, Werner DA, Sengupta N. Resuming Anticoagulation Following Hospitalization for Gastrointestinal Bleeding Is Associated with Reduced Thromboembolic Events and Improved Mortality: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2021;66(2):554-66. DOI:10.1007/s10620-020-06248-9
217. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-93. DOI:10.1093/eurheartj/ehy136

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.09.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Эффективность и безопасность азилсартана медоксомила в различных дозах и режимах назначения у пациентов с метаболическими нарушениями по данным исследования CONSTANT

Н.Б. Перепеч<sup>✉1</sup>, И.Е. Чазова<sup>2</sup>, Ю.В. Жернакова<sup>2</sup> от имени участников исследования

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Актуальность.** Ожирение не только является самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), но и непосредственно способствует повышению артериального давления (АД). Лечение больных АГ на фоне ожирения представляет собой сложную клиническую задачу, решение которой требует применения новых высокоэффективных антигипертензивных препаратов.

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность нового блокатора рецепторов ангиотензина II – азилсартана медоксомила (АЗЛ-М), применяемого в режиме монотерапии и в составе свободных комбинаций с диуретиками и/или антагонистами кальция для лечения пациентов с сочетанием АГ и избыточной массы тела или ожирения в условиях реальной клинической практики.

**Материалы и методы.** Международное многоцентровое наблюдательное неинтервенционное проспективное исследование эффективности и безопасности АЗЛ-М у пациентов с АГ и избыточной массой тела или ожирением выполнялось в медицинских учреждениях Российской Федерации и Республики Казахстан. Пациенты принимали препарат в течение 6 мес в соответствии с утвержденной локальной инструкцией по применению. Все обследования выполняли в соответствии с рутинной клинической практикой на основании решения врача.

**Результаты.** У пациентов, принимавших АЗЛ-М в режиме монотерапии (без изменений дозировки), через 6 мес от начала терапии зарегистрировано статистически значимое снижение систолического и диастолического АД по сравнению с исходными значениями ( $p < 0,001$ ); среднее снижение систолического и диастолического АД составило  $30,50 \pm 12,67$  и  $14,47 \pm 8,65$  мм рт. ст. соответственно ( $n=865$ ). Целевые значения АД ( $<140/90$  мм рт. ст. или  $<140/85$  мм рт. ст. для больных сахарным диабетом) и достигнуты у 112 (94,12%), 547 (92,24%) и 135 (88,24%) пациентов, принимавших АЗЛ-М в дозах 20, 40 и 80 мг/сут соответственно. У пациентов, получавших АЗЛ-М в сочетании с диуретиком или антагонистом кальция, частота достижения целевых значений АД составила 78,8–87,5 и 81,3–85,5% соответственно, а частота ответа на терапию – 68,8–92,9 и 81,3–93,9% соответственно. В течение всего периода наблюдения зарегистрировано 43 нежелательных явления, среди которых наиболее распространенными были артериальная гипотония (14 случаев). Все нежелательные явления, связанные с исследуемым препаратом, были выражены в легкой или умеренной степени.

**Заключение.** Применение АЗЛ-М в режиме монотерапии и в составе комбинаций у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями, обусловленными наличием избыточной массы тела или ожирением, позволило добиться статистически и клинически значимого снижения АД с достижением целевых значений АД. С учетом высокой эффективности и хорошей переносимости препарата АЗЛ-М можно рассматривать как предпочтительное средство антигипертензивной терапии у пациентов с избыточной массой тела или ожирением.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, избыточная масса тела, ожирение, азилсартана медоксомил, неинтервенционное исследование

**Для цитирования:** Перепеч Н.Б., Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени участников исследования. Эффективность и безопасность азилсартана медоксомила в различных дозах и режимах назначения у пациентов с метаболическими нарушениями по данным исследования CONSTANT. Системные гипертензии. 2021; 18 (3): 130–139. DOI: 10.26442/2075082X.2021.3.201078

ORIGINAL ARTICLE

## Efficacy and safety of azilsartan medoxomil in various doses in patients with metabolic disorders

Nikita B. Perepech<sup>✉1</sup>, Irina E. Chazova<sup>2</sup>,  
Juliya V. Zhernakova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State University,  
Saint Petersburg, Russian Federation;

### Abstract

**Background.** Obesity is an independent risk factor of the cardiovascular complications in patients with arterial hypertension (HTN). It can directly contribute to an increase in blood pressure (BP). Thus, the treatment of patients with HTN and obesity becomes a complex clinical problem, which requires new highly effective antihypertensive drugs.

**Aim.** To assess the effectiveness and safety of novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil (AZL-M) as monotherapy and in free combinations with diuretics and/or calcium antagonists in obese or overweight patients with HTN in real clinical practice.

### Информация об авторах / Information about the authors

✉ Перепеч Никита Борисович – д-р мед. наук, проф., рук. научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» ФГБОУ ВО СПбГУ.  
E-mail: nikita\_perepech@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4057-5813

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

Жернакова Юлия Валерьевна – д-р мед. наук, уч. секр. Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: juli001@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7895-9068

✉ Nikita B. Perepech – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State University.  
E-mail: nikita\_perepech@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4057-5813

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

Juliya V. Zhernakova – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology.  
E-mail: juli001@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7895-9068

<sup>2</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

**For citation:** Perepech NB, Chazova IE, Zhernakova JuV. Efficacy and safety of azilsartan medoxomil in various doses in patients with metabolic disorders. Systemic Hypertension. 2021; 18 (3): 130–139.

DOI: 10.26442/2075082X.2021.3.201078

**Materials and methods.** An international multicenter observational non-interventional prospective study of the efficacy and safety of AZL-M in patients with hypertension and overweight or obesity was performed in the Russian Federation and the Republic of Kazakhstan. Patients took the drug for 6 months in accordance with the approved local instructions for use. All examinations were performed in accordance with routine clinical practice on the basis of a physician's decision.

**Results.** In patients prescribed AZL-M as monotherapy (without dosage changes during the study) a significant decrease in systolic and diastolic blood pressure (systolic BP and diastolic BP, respectively) was observed ( $p < 0.001$ , compared to baseline); the average decrease in systolic BP and diastolic BP was  $30.50 \pm 12.67$  and  $14.47 \pm 8.65$  mmHg, respectively ( $n = 865$ ). Target BP (140/90 mmHg or 140/85 mmHg in patients with diabetes mellitus) was achieved in 112 (94.12%), 547 (92.24%) and 135 (88.24%) of patients who were prescribed AZL-M at doses of 20, 40, or 80 mg/day, correspondingly. In patients receiving AZL-M in combination with a diuretic or calcium antagonist, the rate of achievement of ad blood pressure targets was 78.8–87.5% and 81.3–85.5%, respectively, and the frequency of response to therapy was 68.8–92.9% and 81.3–93.9%, respectively. During the entire observation period, 43 adverse events (AEs) were recorded, the most common of which were arterial hypotension (14 cases). All AEs associated with the study drug were of mild or moderate intensity.

**Conclusion.** AEs administered as monotherapy and as part of combination therapy provided a statistically and clinically significant decrease in BP and a high frequency of target BP achievement in patients with HTN and metabolic disorders associated with overweight or obesity. Given the high efficacy and good tolerance of the drug, AEs can be considered as the drug of choice for the treatment of HTN in patients with overweight or obesity.

**Keywords:** arterial hypertension, overweight, obesity, azilsartan medoxomil, non-intervention study

## Введение

Терапия артериальной гипертензии (АГ) у лиц, страдающих ожирением, затруднена в связи с тем, что ожирение может напрямую способствовать увеличению артериального давления (АД) [1, 2] и повышать риск сердечно-сосудистых осложнений [3]. В частности, избыточная масса тела или ожирение наблюдаются у 50–60% пациентов с неконтролируемой АГ [4, 5]. По результатам эпидемиологических исследований, среди пациентов с АГ избыточная масса тела встречается у 39%, а ожирение – у 52%. При этом обеспечение адекватного контроля АД у пациентов с избыточной массой тела или ожирением было возможно не более чем в 22 и 15% случаев соответственно [6]. Таким образом, лечение пациентов с АГ и избыточной массой тела или ожирением представляет собой социально значимую медицинскую проблему, для успешного решения которой необходим анализ эффективности новых антигипертензивных препаратов (АГП).

В соответствии с результатами метаанализа результатов рандомизированных клинических исследований, включавших в общей сложности 6152 пациента, прием азилсартана медоксомила (АЗЛ-М), нового блокатора рецепторов ангиотензина II (АТ II), приводил к более выраженному снижению АД по сравнению с приемом ряда других АГП – кандесартана, валсартана, олмесартана, рамиприла или хлорталидона [7]. В реальной клинической практике эффективность АЗЛ-М также была высокой: по данным проспективного регистра EARLY (Германия, 2016 г.), включавшего 3849 пациентов, применение АЗЛ-М в течение 12 мес позволяло добиться большей частоты достижения целевого уровня АД и более выраженного снижения систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, чем при использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ (рамиприла, эналаприла, лизиноприла, каптоприла, периндоприла и др.) [8]. Помимо этого АЗЛ-М выгодно отличает от других сартанов дополнительные фармакодинамические эффекты, в частности способность улучшать функцию и структуру левого желудочка у пациентов с АГ и ожирением [9] или метаболическим синдромом (МС) [10]. В связи с этим проведено международное многоцентровое наблюдательное неинтервенционное проспективное исследование эффективности и безопасности АЗЛ-М у пациентов с АГ и избыточной массой тела или ожирением.

**Цель исследования** – оценка эффективности и безопасности применения АЗЛ-М в режиме монотерапии и в составе свободных комбинаций с диуретиками и/или антагонистами кальция у пациентов с АГ в сочетании с избыточной массой тела или ожирением в реальной клинической практике.

## Материалы и методы

Исследование CONSTANT (идентификационный номер на сайте ClinicalTrials.gov: NCT02756819), подробный дизайн которого описан ранее [11], стало первым крупным наблюдательным международным исследованием реальной клинической практики применения АЗЛ-М и охватывало 64 клинических центра в Российской Федерации и 5 центров в Республике Казахстан. Участниками исследования стали мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше с АГ 1 или 2-й степени с избыточной массой тела или ожирением, которым назначали АЗЛ-М в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии с диуретиком или антагонистом кальция. Все пациенты подписывали форму информированного согласия на участие в неинтервенционном исследовании. Лечащие врачи назначали АЗЛ-М в рамках рутинной клинической практики, самостоятельно определяя частоту визитов; предполагалось, что в соответствии с действовавшими на момент исследования рекомендациями по ведению больных АГ [12] в среднем за 6 мес наблюдения будет проведено 4 визита для оценки эффективности и безопасности лечения. Основные характеристики пациентов, регистрируемые в ходе исследования, включали демографические данные; анамнез (стадия и степень АГ, предшествующая терапия, факторы риска, поражения органов-мишеней вследствие АГ, сопутствующие заболевания); результаты осмотра и оценки показателей жизненно важных функций; лабораторные данные и результаты инструментальных исследований; сведения о терапии АГ и сопутствующей терапии (препараты, режимы дозирования); данные о нежелательных явлениях (НЯ).

Первичной конечной точкой исследования было изменение САД на фоне терапии, которое определяли как разность между показателем, зарегистрированным на визите 4 (приблизительно 6 мес), и исходным значением. Вторичные конечные точки включали изменение ДАД, долю пациентов, ответивших на терапию, а также долю пациентов, достигших целевого АД (САД/ДАД < 140/90 мм рт. ст.

или <140/85 мм рт. ст. для больных сахарным диабетом – СД) к визиту 4 [12]. В качестве критериев ответа на терапию принимали снижение САД на  $\geq 20$  мм рт. ст. или ДАД на  $\geq 10$  мм рт. ст. по сравнению с исходными значениями. Конечной точкой безопасности стала частота и тип НЯ, возникших в ходе исследования.

Все лабораторные и инструментальные исследования выполняли в соответствии с рутинной клинической практикой и на основании решения врача, чем объясняется отсутствие данных о ряде показателей у отдельных пациентов в ходе визитов, запланированных в рамках исследования. Статистическую обработку полученных результатов производили методами описательной статистики: количественные показатели представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения, качественные и порядковые показатели – в виде количества и доли (%) пациентов. Для сравнения количественных показателей применяли t-критерий Стьюдента или W-критерий Вилкоксона, для качественных – критерий Фишера или критерий  $\chi^2$ ; в случае множественных сравнений использовали поправку на множественную проверку гипотез (поправка Бонферрони).

## Результаты

В исследовании приняли участие 1945 пациентов, из них 1373 (70,6%) исходно получали АЗЛ-М в режиме монотерапии. Возраст больных данной субпопуляции (46,8% мужчин, 53,2% женщин) составил  $53,1 \pm 11,8$  года; 956 (69,7%) пациентов были моложе 60 лет. Подавляющее большинство пациентов относились к европеоидной расе ( $n=1242$ , 90,5%). Основные характеристики общей популяции и субпопуляций пациентов, получавших монотерапию или комбинированную терапию, обобщены в табл. 1.

У пациентов, получавших монотерапию, средняя длительность АГ составляла  $6,2 \pm 6,8$  года; субпопуляция включала 326 (23,7%) пациентов с АГ 1-й степени и 1047 (76,3%) пациентов с АГ 2-й степени. Гипертоническая болезнь I, II или III стадии диагностирована у 398 (29%), 837 (61%) и 138 (10,1%) пациентов соответственно. Низкий, умеренный, высокий или очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений имели 60 (4,4%), 509 (37,1%), 592 (43,1%) и 212 (15,4%) пациентов соответственно. Повреждение органов-мишеней диагностировано у 794 (57,8%) пациентов. Наиболее распространенными сопутствующими АГ факторами сердечно-сосудистого риска были абдоминальное ожирение (89,8%), МС (57,9%), дислипидемия (56%) и семейная история сердечно-сосудистых заболеваний – ССЗ (51,6%). Индекс массы тела (ИМТ) у пациентов данной субпопуляции составил в среднем  $31,9 \pm 4,1$  кг/м<sup>2</sup>. СД диагностирован у 129 (9,4%) пациентов. На момент подписания формы информированного согласия хроническая сердечная недостаточность (ХСН) диагностировалась у 247 (18%) пациентов, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 148 (10,8%), аритмии – у 114 (8,3%), заболевания периферических артерий – у 102 (7,4%). Другие сопутствующие заболевания, не относящиеся к болезням сердечно-сосудистой системы, диагностированы у 259 (18,9%) пациентов.

Комбинированную терапию получали 572 (29,4%) пациента. Из них 244 (42,7%) принимали АЗЛ-М в сочетании с антагонистом кальция, 129 (22,6%) – в сочетании с диуретиком, 45 (7,9%) – в сочетании с диуретиком и антагонистом кальция, а оставшиеся принимали другие свободные

комбинации лекарственных препаратов. При сравнении с субпопуляцией пациентов, которым назначали монотерапию, больные, принимавшие комбинированную терапию (35% мужчин, 65% женщин;  $p < 0,001$ ), были старше (53% в возрасте более 60 лет; средний возраст –  $59,9 \pm 10,2$  года;  $p < 0,001$ ), чаще имели АГ 2-й степени (90,2%,  $p < 0,001$ ) и III стадии (30,4%,  $p < 0,001$ ); средняя длительность анамнеза АГ у этих пациентов составила  $11 \pm 8,7$  года ( $p < 0,001$ ). Низкий, умеренный, высокий или очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений отметили у 4 (0,7%), 71 (12,4%), 274 (47,9%) и 223 (39%) пациентов, находящихся на комбинации АГП. Пациенты с очень высоким уровнем сердечно-сосудистого риска в этой субпопуляции встречались в 2,5 раза чаще. Повреждение органов-мишеней диагностировано у 483 (84,4%) пациентов. Наиболее распространенными сопутствующими АГ факторами сердечно-сосудистого риска были абдоминальное ожирение (91,6%), МС (74,8%), дислипидемия (71,9%) и семейная история ССЗ (51,4%). ИМТ у пациентов данной субпопуляции составил  $32,7 \pm 4,6$  кг/м<sup>2</sup>. СД диагностирован у 107 (18,7%) больных. На момент подписания формы информированного согласия ХСН диагностировалась у 269 (47%) пациентов, ИБС – у 187 (32,7%), аритмии – у 132 (23,1%), заболевания периферических артерий – у 67 (11,7%) пациентов, принимавших комбинированную терапию. Другие сопутствующие заболевания, не относящиеся к болезням сердечно-сосудистой системы, диагностированы у 177 (30,9%) данных пациентов.

Среди пациентов, получавших исследуемый препарат в режиме монотерапии, доза АЗЛ-М до конца исследования не менялась в 888 (64,7%) случаях. Сведения о динамике САД и ДАД у пациентов, получавших препарат в режиме монотерапии в дозах 20, 40, 80 мг/сут или в режиме комбинированной терапии с диуретиками или антагонистами кальция, представлены в табл. 2.

У пациентов, получавших монотерапию, САД и ДАД значительно снизились к визиту 4 (через 6 мес от начала терапии) при сравнении с исходными показателями ( $p < 0,001$ ); среднее снижение САД и ДАД составило  $30,50 \pm 12,67$  и  $14,47 \pm 8,65$  мм рт. ст. соответственно ( $n=865$ ). Изменение САД у пациентов, получавших АЗЛ-М в дозах 20, 40 и 80 мг/сут, составило  $26,78 \pm 12,03$  мм рт. ст. ( $n=119$ ),  $30,53 \pm 12,16$  мм рт. ст. ( $n=593$ ) и  $33,26 \pm 14,35$  мм рт. ст. ( $n=153$ ) соответственно. Снижение САД у пациентов, принимавших АЗЛ-М в дозе 20 мг/сут, было менее выраженным, чем у больных, получавших препарат в более высоких дозах ( $p=0,001$ ), что, по-видимому, обусловлено не только более слабым лекарственным воздействием, но и более низкими исходными значениями данного показателя ( $149,42 \pm 11,82$  мм рт. ст. против  $155,43 \pm 10,47$  мм рт. ст. и  $159,78 \pm 12,22$  мм рт. ст. у больных, получавших препарат в дозах 40 и 80 мг/сут соответственно). У пациентов, которые принимали АЗЛ-М в дозах 20, 40 и 80 мг/сут, ДАД снизилось на  $13,03 \pm 8,14$ ,  $14,54 \pm 8,47$  и  $15,30 \pm 9,58$  мм рт. ст. соответственно, статистически значимые межгрупповые различия по данному показателю отсутствовали.

У пациентов, получавших комбинированную терапию АЗЛ-М и диуретиком или антагонистом кальция, снижение САД через 6 мес от начала терапии составило  $28,20 \pm 13,85$  мм рт. ст. ( $n=171$ ) и  $29,53 \pm 13,52$  мм рт. ст. ( $n=186$ ) соответственно, ДАД –  $11,54 \pm 10,95$  мм рт. ст. ( $n=171$ ) и  $13,25 \pm 9,33$  мм рт. ст. ( $n=186$ ) соответственно. Статистически значимых различий выраженности снижения САД и

**Таблица 1. Основные характеристики участников исследования в зависимости от режима применения АЗЛ-М**  
**Table 1. General characteristics of study subjects by type of azilsartan medoxomil (AZL-M) therapy**

Характеристика	Монотерапия (n=1373)	Комбинированная терапия (n=572)	Общая популяция (n=1945)
<b>Возраст</b>	53,1±11,8*	59,9±10,2	55,1±11,7
Моложе 60 лет	956 (69,7%)*	269 (47%)	1225 (63%)
<b>Пол</b>			
Женщины	731 (53,2%)	372 (65%)	1103 (56,7%)
Мужчины	642 (46,8%)	200 (35%)	842 (43,3%)
$\chi^2$	≤0,001		–
<b>Расовая принадлежность</b>			
Европеоиды	1242 (90,5%)	545 (95,3%)	1787 (91,9%)
Монголоиды	131 (9,5%)	27 (4,7%)	158 (8,1%)
$\chi^2$	≤0,001		–
<b>Длительность АГ, лет</b>	6,2±6,8	11±8,7	7,6±7,7
<b>Степень АГ</b>			
1-я	326 (23,7%)	56 (9,8%)	382 (19,6%)
2-я	1047 (76,3%)	516 (90,2%)	1563 (80,4%)
$\chi^2$	≤0,001		–
<b>Стадия гипертонической болезни</b>			
I	398 (29%)	48 (8,4%)	1187 (61%)
II	837 (61%)	350 (61,2%)	446 (22,9%)
III	138 (10,1%)	174 (30,4%)	312 (16%)
$\chi^2$	≤0,001		–
<b>Риск сердечно-сосудистых осложнений</b>			
Низкий	60 (4,4%)	4 (0,7%)	64 (3,3%)
Умеренный	509 (37,1%)	71 (12,4%)	580 (29,8%)
Высокий	592 (43,1%)	274 (47,9%)	866 (44,5%)
Очень высокий	212 (15,4%)	223 (39%)	435 (22,4%)
$\chi^2$	≤0,001		–
Наличие повреждений органов-мишеней	794 (57,8%)*	483 (84,4%)	1277 (65,7%)
<b>Наличие факторов риска</b>			
Абдоминальное ожирение	1232 (89,8%)	524 (91,6%)	1756 (90,3%)
Дислипидемия	769 (56%)*	411 (71,9%)	1180 (60,7%)
СД	129 (9,4%)*	107 (18,7%)	236 (12,1%)
МС	795 (57,9%)*	428 (74,8%)	1223 (62,9%)
Семейный анамнез ССЗ	708 (51,6%)	294 (51,4%)	1002 (51,5%)
<b>Наличие ССЗ</b>			
ИБС	148 (10,8%)*	187 (32,7%)	335 (17,2%)
ХСН	247 (18%)*	269 (47%)	516 (26,5%)
Аритмии	114 (8,3%)*	132 (23,1%)	246 (12,6%)
Заболевания периферических сосудов	102 (7,4%)*	67 (11,7%)	169 (8,7%)
Перенесенный инфаркт миокарда	23 (1,7%)*	38 (6,6%)	61 (3,1%)
Перенесенный инсульт	26 (1,9%)*	31 (5,4%)	57 (2,9%)
Другие ССЗ	58 (4,2%)	36 (6,3%)	94 (4,8%)
Другие сопутствующие заболевания	259 (18,9%)	177 (30,9%)	436 (22,4%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,9±4,1*	32,7±4,6	32,1±4,3
<b>Степень ожирения</b>			
1-я	628 (45,8%)	249 (43,5%)	877 (45,1%)
2-я	208 (15,2%)	122 (21,3%)	330 (17%)
3-я	59 (4,3%)	36 (6,3%)	95 (4,9%)
$\chi^2$	≤0,001		–

\* $p \leq 0,001$  при сравнении с показателями, зарегистрированными у пациентов из группы комбинированной терапии (t-критерий Стьюдента или W-критерий Вилкоксона для количественных показателей; критерий Фишера – для качественных показателей); количественные данные представлены в виде: среднее ± стандартное отклонение, качественные и ранговые – в виде количества наблюдений (доли в %).

**Таблица 2. Динамика САД и ДАД (среднее ± стандартное отклонение) на фоне применения АЗЛ-М в дозах 20, 40, 80 мг/сут в режиме моно- или комбинированной терапии**

Table 2. Dynamics of SBP and DBP (mean ± standard deviation) during monotherapy with 20, 40, 80 mg/day dose of AZL-M or during combined therapy

Визит	Монотерапия (мг/сут)			Комбинированная терапия	
	20	40	80	+ диуретик	+ антагонист кальция
<b>САД, мм рт. ст., среднее ± стандартное отклонение; n</b>					
Визит 1 (исходно)	149,42±11,82; 124	155,43±10,47; 608	159,78±12,22; 156	156,82±12,64; 174	156,94±12,51; 189
Визит 2 (1 мес)	129,56±12,86; 124	132,96±10,84; 605	133,63±11,76; 156	136,79±13,87; 173	137,86±12,95; 189
Визит 3 (3 мес)	125,07±10,17; 120	127,93±9,22; 599	129,41±9,76; 154	130,59±10,82; 172	130,57±11,83; 188
Визит 4 (6 мес)	122,74±8,26; 119	125,05±7,67; 593	126,58±8,09; 153	128,33±9,89; 171	127,79±9,32; 186
<b>ДАД, мм рт. ст., среднее ± стандартное отклонение; n</b>					
Визит 1 (исходно)	90,21±8,07; 124	92,41±7,56; 608	94,10±7,83; 156	91,95±9,16; 174	92,66±9,17; 189
Визит 2 (1 мес)	80,48±7,24; 124	81,62±7,39; 605	82,39±6,99; 156	83,87±9,00; 173	84,65±9,10; 189
Визит 3 (3 мес)	78,53±6,53; 120	79,24±6,29; 599	79,75±6,34; 154	80,71±7,63; 172	81,05±8,16; 188
Визит 4 (6 мес)	77,18±5,51; 119	77,83±5,79; 593	78,75±6,37; 153	80,36±7,40; 171	79,59±6,52; 186

**Таблица 3. Динамика ответа на терапию на фоне применения АЗЛ-М в дозах 20, 40, 80 мг/сут в режиме моно- или комбинированной терапии**

Table 3. Dynamics of the response on 20, 40, 80 mg/day dose of AZL-M as monotherapy or combined therapy

Визит	Доза, мг	Монотерапия (процент пациентов, у которых)		Комбинация с диуретиком (процент пациентов, у которых)		Комбинация с антагонистом кальция (процент пациентов, у которых)	
		достигнуты целевые уровни АД	зарегистрирован ответ на терапию	достигнуты целевые уровни АД	зарегистрирован ответ на терапию	достигнуты целевые уровни АД	зарегистрирован ответ на терапию
Визит 2 (1 мес)	20	83 (66,94)	95 (76,61)	11 (68,75)	8 (50,00)	14 (82,35)	13 (76,47)
	40	366 (60,50)	492 (81,32)	48 (41,74)	75 (65,22)	57 (42,86)	93 (69,92)
	80	97 (62,18)	131 (83,97)	18 (42,86)	31 (73,81)	14 (35,90)	24 (61,54)
	$p(\chi^2)$	0,402	0,288	0,122	0,224	0,004	0,472
Визит 3 (3 мес)	20	99 (82,50)	101 (84,17)	14 (87,50)	11 (68,75)	14 (82,35)	15 (88,24)
	40	495 (82,64)	539 (89,98)	77 (67,54)	96 (84,21)	96 (72,73)	112 (84,85)
	80	116 (75,32)	143 (92,86)	27 (64,29)	38 (90,48)	31 (79,49)	33 (84,62)
	$p(\chi^2)$	0,109	0,058	0,215	0,127	0,771	1,000
Визит 4 (6-й месяц)	20	112 (94,12)	104 (87,39)	14 (87,50)	11 (68,75)	13 (81,25)	13 (81,25)
	40	547 (92,24)	559 (94,27)	89 (78,76)	101 (89,38)	112 (85,50)	123 (93,89)
	80	135 (88,24)	143 (93,46)	34 (80,95)	39 (92,86)	32 (82,05)	36 (92,31)
	$p(\chi^2)$	0,167	0,025	0,797	0,042	0,752	0,172

**Примечание.** Целевые уровни АД: САД/ДАД < 140/90 мм рт. ст. (или < 140/85 мм рт. ст. для больных СД); ответ на терапию: САД на  $\geq 20$  мм рт. ст. или ДАД на  $\geq 10$  мм рт. ст.

ДАД у пациентов, получавших моно- и комбинированную терапию, не зарегистрировано ( $p < 0,05$ ), что объясняется разницей исходных значений АД.

Через 6 мес от начала терапии целевые значения АД достигнуты у 112 (94,12%, 95% доверительный интервал – ДИ 88,26–97,60%), 547 (92,24%, 95% ДИ 89,79–94,27%) и 135 (88,24%, 95% ДИ 82,05–92,88%) пациентов, которым АЗЛ-М назначали в дозах 20, 40 и 80 мг/сут соответственно (табл. 3). Частота достижения целевых уровней АД у пациентов, получавших различные дозы препарата, статистически значимо не различалась ( $p = 0,167$ ). В то же время число пациентов, ответивших на терапию, было выше среди больных, получавших АЗЛ-М в дозах 40 мг/сут ( $n = 559$ ; 94,27%, 95% ДИ 92,08–96,00%) и 80 мг/сут ( $n = 143$ ; 93,46%, 95% ДИ 88,31–96,82%), чем среди больных, кото-

рым препарат назначали в дозе 20 мг/сут ( $n = 104$ ; 87,39%, 95% ДИ 80,06–92,77%;  $p = 0,025$ ). У пациентов, получавших АЗЛ-М в сочетании с диуретиком или антагонистом кальция, частота достижения целевых значений АД составила 78,76–87,5 и 81,25–85,5% соответственно, а частота ответа на терапию – 68,75–92,86 и 81,25–93,89% соответственно.

Помимо эффективного контроля АД применение АЗЛ-М сопровождалось и благоприятными изменениями липидного спектра, отмеченными как у лиц, дополнительно получавших статины, так и у пациентов, не получавших средств для коррекции дислипидемии (табл. 4). У пациентов, получавших статины, содержание общего холестерина в сыворотке крови на визите 4 снизилось на  $1,4 \pm 1,2$  ммоль/л ( $n = 398$ ;  $p < 0,001$ ), содержание триглицеридов – на  $0,5 \pm 1,0$  ммоль/л ( $n = 262$ ;  $p < 0,001$ ), липопротеинов

**Таблица 4. Динамика липидного спектра на фоне терапии АЗЛ-М в зависимости от наличия статинотерапии**  
**Table 4. Dynamics of lipid fractions during therapy of AZL-M depending on statins intake**

Визит	Пациенты, не получавшие статины	Пациенты, получавшие статины
<b>Общий холестерин, ммоль/л, среднее ± стандартное отклонение; n</b>		
Визит 1 (исходно)	5,4±1,1; 692	5,9±1,2; 639
Визит 2 (1 мес)	5,2±0,9; 330	5,3±1,1; 304
Визит 3 (3 мес)	5,0±0,9; 360	4,9±0,9; 363
Визит 4 (6 мес)	4,9±0,8; 489	4,7±0,8; 473
<b>Триглицериды, ммоль/л, среднее ± стандартное отклонение; n</b>		
Визит 1 (исходно)	1,8±1,1; 425	2,0±1,0; 481
Визит 2 (1 мес)	1,7±0,9; 194	1,8±0,9; 231
Визит 3 (3 мес)	1,6±0,7; 209	1,7±0,6; 242
Визит 4 (6 мес)	1,6±0,6; 292	1,6±0,7; 350
<b>Лipoproteины низкой плотности, ммоль/л, среднее ± стандартное отклонение; n</b>		
Визит 1 (исходно)	3,3±0,9; 434	3,6±1,1; 496
Визит 2 (1 мес)	3,0±0,9; 228	3,1±1,0; 249
Визит 3 (3 мес)	2,9±0,8; 237	2,7±0,9; 288
Визит 4 (6 мес)	2,7±0,7; 309	2,5±0,7; 394
<b>Лipoproteины высокой плотности, ммоль/л, среднее ± стандартное отклонение; n</b>		
Визит 1 (исходно)	1,3±0,4; 378	1,4±0,4; 443
Визит 2 (1 мес)	1,4±0,5; 192	1,5±0,5; 210
Визит 3 (3 мес)	1,5±0,4; 197	1,5±0,5; 219
Визит 4 (6 мес)	1,4±0,4; 263	1,4±0,4; 316

низкой плотности – на 1,3±1,1 ммоль/л (n=298; p<0,001); изменение содержания липопротеинов высокой плотности было незначительным. У больных, не принимавших статины, на фоне применения АЗЛ-М как в режиме монотерапии, так и в свободных комбинациях с диуретиками и/или антагонистами кальция уровень холестерина снизился на 0,6±0,9 ммоль/л (n=368; p<0,001), триглицеридов – на 0,3±0,8 ммоль/л (n=183; p<0,001), липопротеинов низкой плотности – на 0,6±0,8 ммоль/л (n=198; p<0,001), что сопровождалось увеличением содержания липопротеинов высокой плотности на 0,1±0,4 ммоль/л (n=163; p=0,008).

Как следует из представленных результатов, применение АЗЛ-М как в режиме монотерапии, так и в свободных комбинациях сопровождалось благоприятными изменениями липидного профиля, т.е. дополнительным снижением общего сердечно-сосудистого риска, что особенно важно в лечении больных АГ с избыточной массой тела и ожирением, часто имеющих дислипидемию.

В течение всего периода наблюдения в общей популяции зарегистрировано 43 НЯ, 21 из которых, возможно, связано с исследуемым препаратом. Наиболее распространенными НЯ стали: нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы – артериальная гипотония (в 14 случаях, 0,72% пациентов); нарушения со стороны нервной системы – головокружение (в 2 случаях, 0,1% пациентов), головная боль (1 случай, 0,05% пациентов). Все НЯ, связанные с исследуемым препаратом, были легкой или умеренной интенсивности и не требовали отмены препарата; при возникновении артериальной гипотонии дозу исследуемого препарата в каждом случае снижали. Статистически значимые различия в частоте возникновения НЯ у пациентов, получавших АЗЛ-М в различных дозах, отсутствовали. Таким образом, в реальной клинической практике

АЗЛ-М позволял эффективно контролировать АД у пациентов с АГ и избыточной массой тела или ожирением и обладал хорошим профилем безопасности и переносимости.

## Обсуждение

Первостепенной целью антигипертензивной терапии является поддержание АД на уровне целевых значений, составляющих <140/90 мм рт. ст. или <140/85 мм рт. ст. для больных СД (в соответствии с рекомендациями, актуальными на момент инициации исследования). Несмотря на существенное расширение арсенала средств для лечения АГ, проблема эффективного контроля АД остается актуальной [10, 13]. Одним из способов контроля АД является воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) при помощи таких средств, как ИАПФ, блокаторы рецепторов АТ II, антагонисты альдостерона и прямые ингибиторы ренина. Помимо контроля АД воздействие на РААС приводит к устранению негативного влияния АТ II на сердечно-сосудистую систему, почки, поджелудочную железу, жировую ткань, углеводный и липидный обмен. Препараты с подобным плеiotропным действием востребованы в терапии АГ у пациентов с такими нарушениями метаболизма, как ожирение и СД [10, 14].

Данному исследованию присущи ограничения, характерные для любых многоцентровых неинтервенционных исследований: полнота, точность и согласованность данных могли быть неодинаковыми; отсутствие строгих критериев отбора пациентов затрудняло однозначное разделение пациентов на группы для проведения межгрупповых сравнений, а решение о назначении или изменении дозы препарата и контроль достижения целевых значений АД осуществлялись лечащими врачами в соответствии с рутинной клинической практикой. В то же время эффекты

исследуемого препарата сопоставимы с результатами ранее проведенных рандомизированных клинических исследований, обобщенных в метаанализе Н. Takagi и соавт. (2014 г.) [7]. В исследовании CONSTANT у пациентов с АГ и избыточной массой тела или ожирением, получавших препарат АЗЛ-М в режиме монотерапии в дозах 20, 40 и 80 мг/сут в течение 6 мес, отмечена выраженная положительная динамика уровня АД и высокая частота достижения целевых значений АД. В наблюдательном исследовании EARLY, которое включало 2237 пациентов, получавших АЗЛ-М в течение 12 мес, доля пациентов, достигших целевых значений АД, составила 61,4%, а среднее снижение АД достигло 25,9/13,0 мм рт. ст. [8], что уступает показателям, зарегистрированным в ходе исследования CONSTANT. Возможной причиной этого расхождения может быть различие исследуемых популяций, поскольку в соответствии с поставленной целью у подавляющего большинства пациентов, участвовавших в настоящем исследовании, выявлен такой фактор риска АГ, как абдоминальное ожирение (89,8%). Эффекты АЗЛ-М могут быть обусловлены не только блокадой рецепторов АТ II, но и взаимодействием с рецепторами, активируемыми пероксисомным пролифератором типа  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ), расположенными в висцеральной жировой ткани. Благодаря воздействию на PPAR- $\gamma$ -рецепторы АЗЛ-М может влиять на метаболические процессы – повышать чувствительность периферических тканей к инсулину и снижать поступление в кровь свободных жирных кислот [11, 15–17], что согласуется с результатами оценки липидного спектра, полученными в настоящем исследовании как у пациентов, которым назначены статины, так и у больных, не принимавших лекарственных средств, предназначенных для коррекции дислипидемии.

Полученные данные показали, что применение АЗЛ-М обеспечивает сопоставимый контроль АГ как в режиме монотерапии, так и в составе свободных комбинаций АГП. Отсутствие статистически значимых различий выраженности снижения САД и ДАД у пациентов, получавших монотерапию АЗЛ-М и комбинированную терапию в сочетании с диуретиком и/или антагонистом кальция, объясняется тем, что у больных, получавших комбинированную терапию, течение АГ было более тяжелым, чем у пациентов, которым назначалась монотерапия, эти субпопуляции пациентов имели разные исходные значения АД. При назначении комбинированной терапии в большинстве случаев происходила замена только одного компонента исходной комбинации препаратов – либо ИАПФ, либо блокатора рецепторов АТ II на АЗЛ-М, а другие компоненты (диуретик, антагонист кальция или их сочетание) оставались прежними. Таким образом, АЗЛ-М был новым компонентом фармакотерапии у больных обеих субпопуляций и обеспечивал выраженный антигипертензивный эффект как в режиме монотерапии, так и в составе комбинированного фармакологического воздействия.

Высокая эффективность АЗЛ-М сочеталась с благоприятным профилем безопасности: НЯ, связанные с исследуемым препаратом, регистрировались лишь в 21 случае (1,08% пациентов), были выражены в легкой или умеренной степени и не требовали отмены препарата. Наиболее частым НЯ стала артериальная гипотония, которую зарегистрировали в 14 случаях (0,72% пациентов). С учетом высокой антигипертензивной эффективности, хорошей переносимости препарата, малого количества и низкой интенсивности НЯ, отмеченных в данном исследовании,

АЗЛ-М можно рассматривать как предпочтительный АГП у пациентов с избыточной массой тела или ожирением, обладающий определенными фармакоэкономическими преимуществами [18] у данной категории больных.

## Заключение

АЗЛ-М в дозах 20, 40 и 80 мг/сут, применяемый как в режиме монотерапии, так и в составе свободных комбинаций, является эффективным средством контроля АД у больных АГ с избыточной массой тела или ожирением.

Применение АЗЛ-М в дозах 20, 40 и 80 мг/сут в режиме монотерапии позволило через 6 мес терапии достичь целевых значений АД соответственно у 94,12, 92,24 и 88,24% пациентов с АГ и метаболическими нарушениями, обусловленными наличием избыточной массы тела или ожирения.

Высокая частота ответа на терапию сочеталась с хорошей переносимостью АЗЛ-М: НЯ, связанные с исследуемым препаратом, регистрировались у 1,1% пациентов, были выражены в легкой или умеренной степени и не требовали его отмены.

Участники исследования CONSTANT	
Тундыбаева Мейрамгуль Капсиметовна	Алматы, Республика Казахстан
Исабекова Асель Хозеди	Алматы, Республика Казахстан
Леонович Татьяна Николаевна	Алматы, Республика Казахстан
Доспанова Алина Аскарровна	Алматы, Республика Казахстан
Алиева Гузель Рахматовна	Алматы, Республика Казахстан
Джунусбекова Гульнара Алдешовна	Алматы, Республика Казахстан
Жанузак Мурат Ахметович	Алматы, Республика Казахстан
Камежанова Барно Тургунбаевна	Алматы, Республика Казахстан
Бапаева Магрипа Каденовна	Алматы, Республика Казахстан
Мукатова Айгуль Мулдашевна	Алматы, Республика Казахстан
Экибаева Дарияш Жаксыбековна	Алматы, Республика Казахстан
Камшибаева Ульпа Кабиевна	Алматы, Республика Казахстан
Ливашская Ольга Александровна	Алматы, Республика Казахстан
Сугралиев Ахметжан Бегалиевич	Алматы, Республика Казахстан
Муктарканова Саня Мукановна	Алматы, Республика Казахстан
Жумашева Замзагуль Аманжоловна	Алматы, Республика Казахстан
Мордвинова Наталья Ивановна	Барнаул, Российская Федерация
Семенова Наталья Николаевна	Барнаул, Российская Федерация
Шишкина Ирина Николаевна	Барнаул, Российская Федерация
Кузнецова Татьяна Сергеевна	Барнаул, Российская Федерация
Бормантова Ольга Александровна	Барнаул, Российская Федерация
Панфилова Елена Николаевна	Барнаул, Российская Федерация
Жеребцова Анжелика Геннадьевна	Барнаул, Российская Федерация
Гурьянова Наталья Борисовна	Барнаул, Российская Федерация
Титова Татьяна Сергеевна	Белгород, Российская Федерация
Бондарева Лариса Леонидовна	Брянск, Российская Федерация
Фролова Олеся Михайловна	Брянск, Российская Федерация
Кондрашина Светлана Анатольевна	Брянск, Российская Федерация
Кончик Марина Алексеевна	Брянск, Российская Федерация
Редькина Марина Валерьевна	Челябинск, Российская Федерация
Якимец Надежда Станиславовна	Челябинск, Российская Федерация
Колесникова Ирина Андреевна	Челябинск, Российская Федерация

Тарелкина Ольга Александровна	Челябинск, Российская Федерация
Харлова Татьяна Эдуардовна	Челябинск, Российская Федерация
Бавыкина Екатерина Леонидовна	Челябинск, Российская Федерация
Гильманшина Диана Ралифовна	Челябинск, Российская Федерация
Яковлева Софья Васильевна	Челябинск, Российская Федерация
Пустовалова Ирина Александровна	Челябинск, Российская Федерация
Фанина Эльвира Ринатовна	Челябинск, Российская Федерация
Алексеева Ольга Леонидовна	Челябинск, Российская Федерация
Рослов Игорь Евгеньевич	Челябинск, Российская Федерация
Голубева Нина Владимировна	Челябинск, Российская Федерация
Никифорова Наталья Дмитриевна	Челябинск, Российская Федерация
Хайрулина Ольга Михайловна	Челябинск, Российская Федерация
Мальхина Ольга Павловна	Челябинск, Российская Федерация
Задорина Наталья Владимировна	Челябинск, Российская Федерация
Смольникова Наталья Владимировна	Челябинск, Российская Федерация
Побережная Лидия Николаевна	Челябинск, Российская Федерация
Рослова Елена Владимировна	Челябинск, Российская Федерация
Гусева Екатерина Сергеевна	Чита, Российская Федерация
Воронина Елена Игоревна	Чита, Российская Федерация
Шкунова Марина Валерьевна	Чита, Российская Федерация
Зайцев Дмитрий Николаевич	Чита, Российская Федерация
Муха Наталья Вячеславовна	Чита, Российская Федерация
Радаева Евгения Владимировна	Чита, Российская Федерация
Ращина Екатерина Владимировна	Чита, Российская Федерация
Даньшова Мария Сергеевна	Чита, Российская Федерация
Храмцова Наталья Анатольевна	Иркутск, Российская Федерация
Максюта Елена Викторовна	Иркутск, Российская Федерация
Пенега Елена Владимировна	Иркутск, Российская Федерация
Аксенченко Наталья Анатольевна	Иркутск, Российская Федерация
Рачкова Светлана Алексеевна	Иваново, Российская Федерация
Исхакова Альфия Сабитовна	Ижевск, Российская Федерация
Нургулиева Светлана Юрьевна	Ижевск, Российская Федерация
Набиулина Альмира Мансуровна	Ижевск, Российская Федерация
Новицкий Николай Игоревич	Калуга, Российская Федерация
Стручкова Людмила Васильевна	Калуга, Российская Федерация
Пушина Маргарита Михайловна	Калуга, Российская Федерация
Новиков Павел Анатольевич	Калуга, Российская Федерация
Бубликова Юлия Викторовна	Калуга, Российская Федерация
Сенченкова-Оленичева Евгения Андреевна	Калуга, Российская Федерация
Галивич Альберт Сарварович	Казань, Российская Федерация
Алиханова Карлыгаш Ангелбаевна	Караганда, Республика Казахстан
Абугалиева Тлеужан Оразалиевна	Караганда, Республика Казахстан
Жакипбекова Венера Амантаевна	Караганда, Республика Казахстан
Жолдыбекова Айзат Амановна	Караганда, Республика Казахстан
Барбараш Ольга Леонидовна	Кемерово, Российская Федерация
Ситников Дмитрий Владимирович	Кемерово, Российская Федерация
Башева Лилия Ивановна	Кемерово, Российская Федерация
Андреева Ольга Вениаминовна	Кемерово, Российская Федерация
Горбунова Елена Владимировна	Кемерово, Российская Федерация

Петричко Татьяна Алексеевна	Хабаровск, Российская Федерация
Бережная Лариса Георгиевна	Хабаровск, Российская Федерация
Зайцева Татьяна Владимировна	Хабаровск, Российская Федерация
Ермолаева Надежда Анатольевна	Хабаровск, Российская Федерация
Лукьянчикова Вера Филипповна	Хабаровск, Российская Федерация
Тетерьева Елена Анатольевна	Хабаровск, Российская Федерация
Приходченко Ольга Ивановна	Хабаровск, Российская Федерация
Хен Инна Федоровна	Хабаровск, Российская Федерация
Басова Ирина Сергеевна	Хабаровск, Российская Федерация
Шермет Анна Владимировна	Хабаровск, Российская Федерация
Сычева Анастасия Игоревна	Хабаровск, Российская Федерация
Рычкова Ольга Викторовна	Хабаровск, Российская Федерация
Проклова Татьяна Геннадьевна	Хабаровск, Российская Федерация
Игитова Нина Леонидовна	Киров, Российская Федерация
Цыпленкова Екатерина Андреевна	Киров, Российская Федерация
Разина Юлия Павловна	Киров, Российская Федерация
Зорина Елена Николаевна	Киров, Российская Федерация
Рябова Юлия Владимировна	Киров, Российская Федерация
Наймушина Надежда Сергеевна	Киров, Российская Федерация
Скопич Игорь Николаевич	Кострома, Российская Федерация
Солодова Екатерина Васильевна	Кострома, Российская Федерация
Федотов Сергей Юрьевич	Кострома, Российская Федерация
Михайлова Юлия Михайловна	Кострома, Российская Федерация
Скибицкий Виталий Викентьевич	Краснодар, Российская Федерация
Ноговицына Анна Сергеевна	Липецк, Российская Федерация
Нестерова Екатерина Александровна	Липецк, Российская Федерация
Рязанцева Екатерина Николаевна	Липецк, Российская Федерация
Бачурина Светлана Николаевна	Липецк, Российская Федерация
Аникеев Вадим Алексеевич	Магнитогорск, Российская Федерация
Калиновская Александра Александровна	Магнитогорск, Российская Федерация
Чазова Ирина Евгеньевна	Москва, Российская Федерация
Жернакова Юлия Валерьевна	Москва, Российская Федерация
Ивлиева Евгения Сергеевна	Москва, Российская Федерация
Титова Тамара Юрьевна	Москва, Российская Федерация
Пинаджян Наира Мартуновна	Москва, Российская Федерация
Боднар Виктория Васильевна	Москва, Российская Федерация
Маркитантова Елена Николаевна	Москва, Российская Федерация
Шейкина Елена Валерьевна	Москва, Российская Федерация
Пожогица Галина Константиновна	Москва, Российская Федерация
Шугай Наталья Владимировна	Москва, Российская Федерация
Бондарева Татьяна Михайловна	Москва, Российская Федерация
Киракосян Анна Феликсовна	Москва, Российская Федерация
Соловьева Светлана Федоровна	Москва, Российская Федерация
Аскерко Светлана Николаевна	Москва, Российская Федерация
Маляренко Елена Николаевна	Москва, Российская Федерация
Корнеева Ольга Николаевна	Москва, Российская Федерация
Платонова Анастасия Александровна	Москва, Российская Федерация
Бикеева Любовь Владимировна	Москва, Российская Федерация
Спивак Екатерина Юрьевна	Москва, Российская Федерация
Молчанова Ирина Владимировна	Москва, Российская Федерация

Чудиновских Юлия Анатольевна	Москва, Российская Федерация
Гиляров Михаил Юрьевич	Москва, Российская Федерация
Богданова Александра Андреевна	Москва, Российская Федерация
Константинова Екатерина Владимировна	Москва, Российская Федерация
Латышева (Периг) Мария Ярославовна	Москва, Российская Федерация
Карзова Наталья Юрьевна	Москва, Российская Федерация
Арсельгова Фатима Хаджимурадовна	Москва, Российская Федерация
Мазалов Константин Викторович	Нижний Новгород, Российская Федерация
Камардина Надежда Александровна	Нижний Новгород, Российская Федерация
Мазалова Марина Евгеньевна	Нижний Новгород, Российская Федерация
Куванова Юлия Владимировна	Нижний Новгород, Российская Федерация
Староверова Татьяна Анатольевна	Нижний Новгород, Российская Федерация
Цибисова Анна Борисовна	Нижний Новгород, Российская Федерация
Кочкина Милана Валерьевна	Нижний Новгород, Российская Федерация
Зенькович Светлана Алексеевна	Нижний Новгород, Российская Федерация
Молдабеков Талгат Каркенович	Нур-Султан, Республика Казахстан
Эскараев Талгат Шакенович	Нур-Султан, Республика Казахстан
Аймакова Гульнара Оразхановна	Нур-Султан, Республика Казахстан
Лепесова Гульжайна Ульгайсыновна	Нур-Султан, Республика Казахстан
Морова Наталия Александровна	Омск, Российская Федерация
Нечаева Галина Ивановна	Омск, Российская Федерация
Лялюкова Елена Александровна	Омск, Российская Федерация
Терещенко Юлия Васильевна	Омск, Российская Федерация
Друк Инна Викторовна	Омск, Российская Федерация
Шупина Марина Ивановна	Омск, Российская Федерация
Надея Елена Витальевна	Омск, Российская Федерация
Семенкин Александр Анатольевич	Омск, Российская Федерация
Гудилин Виталий Анатольевич	Омск, Российская Федерация
Мохначева Елена Владимировна	Орехово-Зуево, Российская Федерация
Коньшина Наталья Александровна	Орехово-Зуево, Российская Федерация
Нужный Владимир Владимирович	Орехово-Зуево, Российская Федерация
Макарова Татьяна Александровна	Пенза, Российская Федерация
Иванкина Наталья Александровна	Пенза, Российская Федерация
Володина Елена Николаевна	Пенза, Российская Федерация
Карпунин Денис Михайлович	Пенза, Российская Федерация
Шевченко Елена Александровна	Пенза, Российская Федерация
Щекотов Владимир Валерьевич	Пермь, Российская Федерация
Павлова Ольга Борисовна	Пермь, Российская Федерация
Мокрушина Юлия Сергеевна	Пермь, Российская Федерация
Борисова Анастасия Борисовна	Пермь, Российская Федерация
Ильиных Елена Анатольевна	Пермь, Российская Федерация
Врублевская Нина Сергеевна	Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Мартирасова Виктория Владимировна	Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Тимофеева Екатерина Владимировна	Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Ерева Ирина Саркисовна	Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Волкова Наталья Ивановна	Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Давиденко Илья Юрьевич	Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Перепеч Никита Борисович	Санкт-Петербург, Российская Федерация
Тихонов Юрий Иванович	Санкт-Петербург, Российская Федерация
Свешников Юрий Георгиевич	Санкт-Петербург, Российская Федерация

Бекоева Анжела Борисовна	Санкт-Петербург, Российская Федерация
Абдувалиева Вера Альфредовна	Санкт-Петербург, Российская Федерация
Жук Вадим Сергеевич	Санкт-Петербург, Российская Федерация
Акуленко Евгения Владимировна	Санкт-Петербург, Российская Федерация
Зелянина Елена Леонидовна	Санкт-Петербург, Российская Федерация
Минакова Мария Александровна	Санкт-Петербург, Российская Федерация
Суханкина Ирина Евгеньевна	Санкт-Петербург, Российская Федерация
Сонин Александр Сергеевич	Санкт-Петербург, Российская Федерация
Медведева Елена Александровна	Санкт-Петербург, Российская Федерация
Кузьмин Владимир Петрович	Самара, Российская Федерация
Костомарова Светлана Владимировна	Самара, Российская Федерация
Косицына Галина Владимировна	Самара, Российская Федерация
Чурашова Ольга Юрьевна	Самара, Российская Федерация
Соснова Юлия Геннадьевна	Самара, Российская Федерация
Плаксина Галина Васильевна	Самара, Российская Федерация
Журавлева Анна Александровна	Самара, Российская Федерация
Липатова Татьяна Евгеньевна	Саратов, Российская Федерация
Дудаева Наталья Гивиевна	Саратов, Российская Федерация
Петров Эдуард Александрович	Саратов, Российская Федерация
Михайлова Елена Александровна	Саратов, Российская Федерация
Каламина Елена Федоровна	Саратов, Российская Федерация
Калинина Екатерина Геннадьевна	Саратов, Российская Федерация
Нуртазина Алма Уахитовна	Семей, Республика Казахстан
Даутов Даулет Хапасович	Семей, Республика Казахстан
Кожаметова Дана Кенжебаевна	Семей, Республика Казахстан
Шаханова Айжан Тунгышхановна	Семей, Республика Казахстан
Иванова Светлана Юрьевна	Томск, Российская Федерация
Проскокова Ирина Юрьевна	Томск, Российская Федерация
Пермякова Оксана Владимировна	Томск, Российская Федерация
Политова Любовь Викторовна	Томск, Российская Федерация
Иванова Мария Мухамотхановна	Томск, Российская Федерация
Зубова Ольга Валерьевна	Томск, Российская Федерация
Антипов Сергей Иванович	Томск, Российская Федерация
Рудык Ульяна Валерьевна	Томск, Российская Федерация
Квач Эльвира Сергеевна	Томск, Российская Федерация
Лькова Екатерина Вадимовна	Томск, Российская Федерация
Вдовина Инна Викторовна	Томск, Российская Федерация
Канаки Юлия Адольфовна	Томск, Российская Федерация
Чистякова Юлия Сергеевна	Тверь, Российская Федерация
Орлова Екатерина Сергеевна	Тверь, Российская Федерация
Колесникова Наталья Юрьевна	Тверь, Российская Федерация
Бахтилов Андрей Владимирович	Тверь, Российская Федерация
Антипина Наталья Сергеевна	Тюмень, Российская Федерация
Калинина Вероника Андреевна	Тюмень, Российская Федерация
Бахматова Юлия Александровна	Тюмень, Российская Федерация
Пургина Галина Яковлевна	Тюмень, Российская Федерация
Фролова Елена Юрьевна	Тюмень, Российская Федерация
Веселина Галина Николаевна	Тюмень, Российская Федерация
Григоренко Ирина Иосифовна	Тюмень, Российская Федерация
Денисова Ирина Давыдовна	Уфа, Российская Федерация

Куликова Татьяна Вячеславовна	Ульяновск, Российская Федерация
Севастьянова Елена Анатольевна	Ульяновск, Российская Федерация
Андреева Ольга Анатольевна	Ульяновск, Российская Федерация
Кулибаба Елена Викторовна	Владимир, Российская Федерация
Саверова Юлия Сергеевна	Владимир, Российская Федерация
Парфенова Наталья Дмитриевна	Владимир, Российская Федерация
Невзорова Вера Афанасьевна	Владивосток, Российская Федерация
Максимова Елена Владимировна	Волгоград, Российская Федерация
Адельшин Рафик Николаевич	Волгоград, Российская Федерация
Марковская Диана Георгиевна	Волгоград, Российская Федерация
Лонгус Кристина Андреевна	Волгоград, Российская Федерация
Атаманчук Наталья Михайловна	Волгоград, Российская Федерация
Спицина Татьяна Юрьевна	Волгоград, Российская Федерация
Князева Валентина Васильевна	Волгоград, Российская Федерация
Гулова Ольга Александровна	Волгоград, Российская Федерация
Фурменко Галина Ивановна	Воронеж, Российская Федерация
Кулешова Наталья Анатольевна	Воронеж, Российская Федерация
Заречнова Светлана Вадимовна	Воронеж, Российская Федерация
Проваторова Людмила Ивановна	Воронеж, Российская Федерация
Комякова Елена Александровна	Воронеж, Российская Федерация
Кулумбегова Галина Викторовна	Воронеж, Российская Федерация
Набокин Андрей Юрьевич	Воронеж, Российская Федерация
Топоркова Елена Вячеславовна	Воронеж, Российская Федерация

Кузузова Светлана Александровна	Воронеж, Российская Федерация
Ильин Николай Васильевич	Якутск, Российская Федерация
Румянцева Туяра Дмитриевна	Якутск, Российская Федерация
Павлова Розалия Валерьевна	Якутск, Российская Федерация
Ерегин Сергей Янович	Ярославль, Российская Федерация
Можейко Мария Евгеньевна	Ярославль, Российская Федерация
Бушуева Екатерина Владимировна	Ярославль, Российская Федерация
Красильникова Юлия Анатольевна	Ярославль, Российская Федерация
Савичева Светлана Валерьевна	Ярославль, Российская Федерация
Сударева Наталья Валерьевна	Ярославль, Российская Федерация
Леонова Ольга Анатольевна	Екатеринбург, Российская Федерация
Николин Денис Юрьевич	Екатеринбург, Российская Федерация
Суворова Татьяна Евгеньевна	Екатеринбург, Российская Федерация

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Сведения об источниках финансирования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке ООО «Такеда Фармасьютикалс».

**Information about the sources of financing.** The study was carried out with the financial support of Takeda Pharmaceuticals LLC.

**Литература/References**

1. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М., 2004 [Chazova IE, Mychka VB. Metabolic syndrome. Moscow, 2004 (in Russian)].
2. 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
3. Wilson P, D'Agostino R, Sullivan L, et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002;162(16):1867-72.
4. Карпов Ю.А. Программа ФОРТИССИМО: преимущества фиксированной полнородовой комбинации периндоприла аргинина и индапамиды в лечении плохо контролируемой артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2013;3:37-43 [Karpov YuA. Programma FORTISSIMO: preimushchestva fiksirovannoi polnodozovoi kombinatsii perindopрила аргинина и indapamida v lechenii plokho kontroliruemoi arterial'noi gipertenzii. *Kardiologiya*. 2013;3:37-43 (in Russian)].
5. Wong D, Lopez V, L'Italien G, et al. Inadequate control of hypertension in US adults with cardiovascular disease comorbidities in 2003–2004. *Arch Intern Med*. 2007;167(22):2431-6.
6. Romero R, Bonet J, de la Sierra A, Aguilera MT; Esoph Study Investigators. Undiagnosed obesity in hypertension: clinical and therapeutic implications. *Blood Press*. 2007;16(6):347-53.
7. Takagi H, Mizuno Y, Niwa M, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials of azilsartan therapy for blood pressure reduction. *Hypertens Res*. 2014;37(5):432-7. DOI:10.1038/hr.2013.142
8. Gitt AK, Bramlage P, Potthoff SA, et al; EARLY Registry Group. Azilsartan compared to ACE inhibitors in anti-hypertensive therapy: one-year outcomes of the observational EARLY registry. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16(1):56. DOI:10.1186/s12872-016-0222-6
9. Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Несветов В.В. и др. Возможности азилсартана медоксомила при артериальной гипертензии и ожирении. *Кардиология*. 2016;56(11):108-12 [Vasyuk YuA, Shupenina EYu, Nesvetov VV et al. Vozmozhnosti azilsartana medoksomila pri arterial'noi gipertenzii i ozhirenii. *Kardiologiya*. 2016;56(11):108-12 (in Russian)].
10. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Блинова Н.В., Рогоза А.Н. Новый блокатор рецепторов ангиотензина II Эдарби® как часть патогенетического лечения артериальной гипертензии у больных с метаболическими нарушениями. *Системные гипертензии*. 2017;14(3):90-7 [Chazova IYe, Zhernakova YuV, Blinova NV, Rogoza AN. The new angiotensin II receptor blocker Edarbi® as part of the pathogenetic treatment of arterial hypertension in patients with metabolic disorders. *Systemic Hypertension*. 2017;14(3):28-35 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-082X\_14.3.28-35
11. Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Возможности нового блокатора рецепторов к ангиотензину в улучшении контроля артериальной гипертензии. Международное многоцентровое наблюдательное неинтервенционное проспективное исследование применения азилсартана медоксомила у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела или ожирением в Российской Федерации и Республике Казахстан. *Системные гипертензии*. 2016;13(3):6-12 [Zhernakova YuV, Chazova IE. The possibility of a new receptor blocker to angiotensin in improving control of hypertension. Non-

- intervention international multicenter observational prospective study of the use azilsartan medoxomil in patients with arterial hypertension and overweight or obesity in the Russian Federation and the Republic of Kazakhstan. *Systemic Hypertension*. 2016;13(3):6-12 (in Russian)].
12. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. 2013 [Chazova IE, Oshchepkova EV, Zhernakova YuV. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Clinical guidelines. 2013 (in Russian)].
13. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(1):14-26 [(in Russian)]. DOI:10.1111/jch.12237
14. Appel GB, Appel AS. Angiotensin II receptor antagonists: role in hypertension, cardiovascular disease, and renoprotection. *Prog Cardiovasc Dis*. 2004;47(2):105-15.
15. Feige JN, Gelman L, Michalik L, et al. From molecular action to physiological outputs: peroxisome proliferator-activated receptors are nuclear receptors at the crossroads of key cellular functions. *Prog Lipid Res*. 2006;45(2):120-59. DOI:10.1016/j.plipres.2005.12.002
16. Berger J, Moller D.E. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med*. 2002;53:409-35.
17. Liu H, Mao P, Wang J, et al. Azilsartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, attenuates tert-butyl hydroperoxide-induced endothelial cell injury through inhibition of mitochondrial dysfunction and anti-inflammatory activity. *Neurochem Int*. 2016;94:48-56. DOI:10.1016/j.neuint.2016.02.005
18. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Смирнова В.О. Фармакоэкономический анализ использования азилсартана медоксомила в лечении мягкой и умеренной эссенциальной гипертензии. *РМЖ*. 2016;12:734-8 [Nedogoda SV, Barykina IN, Salasyuk AS, Smirnova VO. Farmakoeconomicheskii analiz ispol'zovaniya azilsartana medoksomila v lechenii myagkoi i umerennoi essentsial'noi gipertenzii. *RMZh*. 2016;12:734-8 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию /

The article received: 17.08.2021

Статья принята к печати /

The article approved for publication: 24.09.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Особенности клиники и течения артериальной гипертонии у больных с ее различными формами

А.Р. Денисова<sup>✉1</sup>, Т.Е. Есаулова<sup>2</sup>, Т.Д. Солнцева<sup>1</sup>, О.А. Сивакова<sup>1</sup>, И.Е. Чазова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Клиника «Семейная» ООО «Сеть семейных медицинских центров №2», Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Изучить основные факторы риска, клинико-лабораторные и инструментальные данные, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и ассоциированные клинические состояния у пациентов с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ), контролируемой резистентной и неконтролируемой резистентной, рефрактерной, а также вероятно резистентной и вероятно рефрактерной на основании ретроспективного анализа.

**Материалы и методы.** В исследование включили 455 пациентов с АГ. Все пациенты разделены на 7 групп. В группу контролируемой АГ вошли 240 (52,75%) больных, контролируемой резистентной – 61 (13,4%), неконтролируемой – 10 (2,2%), неконтролируемой резистентной – 53 (11,65%), рефрактерной – 63 (13,8%), вероятно резистентной – 15 (3,3%), вероятно рефрактерной – 13 (2,9%). Во всех группах пациентов на основании анализа истории болезни проведены изучение анамнеза (оценка длительности течения и возраста начала АГ, оценка наличия ССЗ), факторов риска развития АГ (ожирение, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе и гликемии натощак, гиперурикемия, отягощенный семейный анамнез по ССЗ, ранняя менопауза у женщин; частота сердечных сокращений >80 уд/мин, курение), оценка лабораторных (креатинин, глюкоза, общий холестерин – ХС, ХС липопротеинов низкой плотности, ХС липопротеинов высокой плотности, триглицериды, мочевая кислота) и инструментальных (электрокардиография – ЭКГ, эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления и ЭКГ, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий) методов обследования.

**Результаты.** В данной статье представлены результаты сравнительного анализа больных контролируемой, неконтролируемой резистентной, а также рефрактерной и вероятно рефрактерной АГ. При оценке факторов риска среди пациентов с рефрактерной АГ чаще встречались молодые, некурящие и лица женского пола по сравнению с больными неконтролируемой резистентной и контролируемой АГ. Значимое преимущество в распространенности гипертрофии левого желудочка как по данным ЭКГ, так и эхокардиографии, показали больные рефрактерной АГ ( $p < 0,05$ ). Поражение глазного дна встречали исключительно у пациентов с неконтролируемым течением АГ, 55% случаев обнаружено в группе рефрактерной АГ ( $p < 0,05$ ). Достоверных отличий по наличию атеросклероза брахиоцефальных артерий между группами не получено. Пациенты с рефрактерной АГ значимо чаще имели сердечную недостаточность, перенесенный инсульт и транзиторную ишемическую атаку в анамнезе по сравнению с больными из группы контролируемой АГ ( $p < 0,05$ ). Достоверной разницы по наличию хронической болезни почек, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, фибрилляции предсердий между группами не получено.

**Заключение.** Больные рефрактерной АГ значимо чаще имеют поражение органов-мишеней и сопутствующие ССЗ, цереброваскулярные заболевания, чем пациенты с контролируемым течением АГ.

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

**Для цитирования:** Денисова А.Р., Есаулова Т.Е., Солнцева Т.Д., Сивакова О.А., Чазова И.Е. Особенности клиники и течения артериальной гипертонии у больных с ее различными формами. Системные гипертензии. 2021; 18 (3): 140–146. DOI: 10.26442/2075082X.2021.3.200921

## Введение

Несмотря на особое внимание, уделяемое в настоящее время контролю артериального давления (АД) и мероприятиям по достижению его целевых значений, в последние годы распространенность артериальной гипертонии (АГ) неуклонно растет. По некоторым данным, в ближайшее время число больных АГ может увеличиться до 1,56 млрд [1]. Не вызывает сомнений тот факт, что АГ является ключевым фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярных заболеваний, хронической сердечной недостаточ-

ности (ХСН), заболеваний периферических артерий и хронической болезни почек (ХБП) [2]. В то же время по результатам эпидемиологического исследования ЭС-СЕ-РФ более 1/2 пациентов, принимающих антигипертензивные препараты (АГП), не достигают целевых значений АД [3]. Несмотря на высокую приверженность лечению и назначение рациональной терапии, у части больных АГ принимает резистентное и рефрактерное течение [4, 5]. Согласно рекомендациям по диагностике и лечению заболевания Российского медицинского общества по АГ (РМОАГ) рефрактерной (резистентной)

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Денисова Анастасия Романовна – врач-кардиолог 5-го клинического отд-ния (отдел гипертонии) Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: nastya4358@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2686-3026

Есаулова Татьяна Евгеньевна – врач-кардиолог Клиники «Семейная» ООО «СМЦ №2». E-mail: Yestatyana@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0479-8131

Солнцева Татьяна Дмитриевна – клинический ординатор 5-го клинического отд-ния (отдел гипертонии) Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: Tatanasolnceva372@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7381-7818

Сивакова Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием, врач-кардиолог 5-го клинического отд-ния (отдел гипертонии) Института клинической кардиологии 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 научно-экспертной работе, рук. отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

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

Tatiana E. Esaulova – cardiologist, Family Clinic of Network of the Family Medical Centers №2. E-mail: Yestatyana@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0479-8131

Tatiana D. Solntseva – Clinical Resident, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: Tatanasolnceva372@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7381-7818

Olga A. Sivakova – Cand. Sci. (Med.), 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, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

# Clinical features and course of arterial hypertension in patients with its various forms

Anastasiia R. Denisova<sup>✉1</sup>,  
Tatiana E. Esaulova<sup>2</sup>,  
Tatiana D. Solntseva<sup>1</sup>, Olga A. Sivakova<sup>1</sup>,  
Irina E. Chazova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center  
of Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Family Clinic of Network of the Family  
Medical Centers №2, Moscow, Russia

**For citation:** Denisova AR, Esaulova TE, Solntseva TD, Sivakova OA, Chazova IE. Clinical features and course of arterial hypertension in patients with its various forms. *Systemic Hypertension*. 2021; 18 (3): 140–146. DOI: 10.26442/2075082X.2021.3.200921

## Abstract

**Aim.** To study the main risk factors, clinical, laboratory and instrumental data, concomitant cardiovascular diseases (CVD) and associated clinical conditions in patients with controlled and uncontrolled hypertension, controlled resistant and uncontrolled resistant hypertension, refractory hypertension, and probably resistant and probably refractory hypertension based on retrospective analysis.

**Materials and methods.** The study included 455 patients with hypertension. All patients were divided into 7 groups. The group of controlled hypertension included 240 patients (52.75%), controlled resistant hypertension – 61 (13.4%), uncontrolled hypertension – 10 (2.2%), uncontrolled resistant hypertension – 53 (11.65%), refractory hypertension – 63 (13.8%), probably resistant hypertension – 15 (3.3%), probably refractory hypertension – 13 (2.9%). Anamnesis (assessment of the duration and age of the onset of arterial hypertension, assessment of the presence of CVD), risk factors for the development of hypertension (obesity, dyslipidemia, impaired glucose tolerance and fasting glycemia, hyperuricemia, family history of CVD, early menopause in women; heart rate >80 beats/min, smoking), laboratory parameters (creatinine, glucose, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, uric acid) and instrumental methods of examination (ECG, echocardiography, clinic mean 24h BP, Holter monitoring, duplex BCA scanning) were assessed in all groups of patients based on the analysis of the medical history.

**Results.** In this article we presented the results of a comparative analysis of patients with controlled hypertension, uncontrolled resistant hypertension, refractory and probably refractory hypertension. Patients with refractory hypertension were significantly more young, non-smokers and females compared with patients with uncontrolled resistant hypertension and controlled hypertension. Patients with refractory hypertension had greater prevalence of left ventricular hypertrophy according to ECG and echocardiography ( $p < 0.05$ ). Fundus lesions were found exclusively in patients with uncontrolled hypertension, 55% of cases were found in the group of refractory hypertension ( $p < 0.05$ ). There were no significant differences in the presence of BCA atherosclerosis between the groups. Patients with refractory hypertension were significantly more likely to have heart failure, a history of stroke and transient ischemic attack compared with patients from the group of controlled hypertension ( $p < 0.05$ ). There was no significant difference in the presence of chronic kidney disease, type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, atrial fibrillation between the groups.

**Conclusion.** Patients with refractory hypertension are significantly more likely to have target organ damage and concomitant cardiovascular, cerebrovascular diseases than patients with controlled hypertension.

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

к лечению считается АГ, при которой рекомендуемая стратегия лечения с применением трех препаратов, включая диуретик, не позволяет снизить систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД) меньше 140 и 90 мм рт. ст. соответственно [6]. Ряд авторов, в частности Т. Dudenbostel и соавт., предлагают более детальную классификацию АГ, основанную на различиях по количеству принимаемых препаратов и достижении/недостижении целевых цифр АД [7]:

1. Контролируемая АГ, при которой для достижения целевых значений АД требуется 3 и менее АГП.
2. Контролируемая резистентная АГ – для достижения целевых значений АД требуется более 3 АГП, включая диуретик.
3. Неконтролируемая АГ, при которой не удается достичь целевых значений АД при применении менее трех АГП.
4. Неконтролируемая резистентная АГ – недостижение целевых значений АД при применении 3 и более, но менее 5 АГП, включая диуретик.
5. Рефрактерная АГ – недостижение целевых цифр АД при применении 5 и более АГП, включая диуретик и антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМКР).

Особого внимания заслуживают резистентная и рефрактерная АГ, так как для них характерно осложненное течение и худший прогноз по сравнению с больными контролируемой АГ [8].

**Цель исследования** – изучить основные факторы риска, клиничко-лабораторные и инструментальные данные, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и ассоциированные клинические состояния у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ, контролируемой и неконтролируемой резистентной, рефрактерной, а также вероятно резистентной и вероятно рефрактерной на основании ретроспективного анализа.

## Материалы и методы

В исследование включили 455 пациентов обоих полов в возрасте от 18 до 81 года с наличием АГ, которые находились на госпитализации в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» с марта 2016 по декабрь 2020 г.

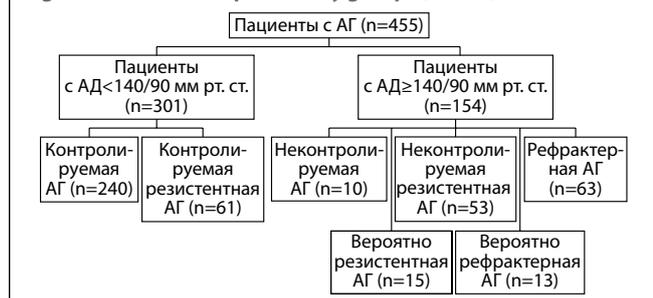
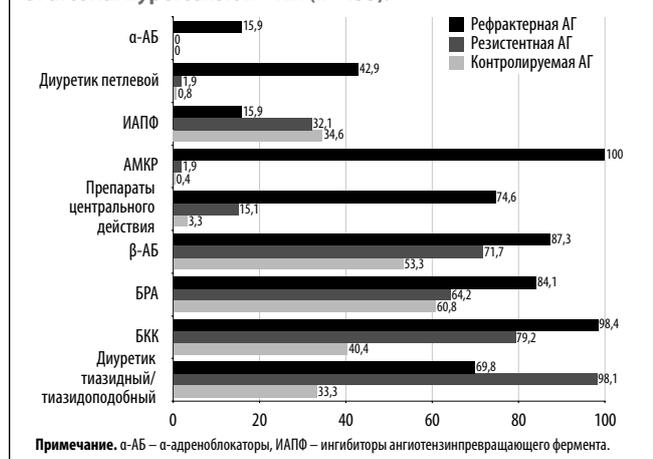
Критериями исключения из исследования являлись вторичные формы АГ, низкая приверженность лечению, нарушение функции печени, воспалительные (острые или обострение хронических), психические, онкологические, аутоиммунные заболевания, беременность или грудное вскармливание.

Всех больных разделили на 5 групп в соответствии с классификацией АГ на основании достижения/недостижения целевых значений АД и количества принимаемых АГП [7]. Целевым значением считалось АД <140/90 мм рт. ст. Кроме того, выделены еще 2 группы пациентов, имеющих вероятно резистентную АГ, при которой не удается достичь целевых значений АД при применении 3 и более, но менее 5 АГП, исключая диуретик, и вероятно рефрактерную АГ, когда имеется недостижение целевых значений АД при применении более 5 АГП, исключая АМКР. Распределение больных по группам представлено на рис. 1.

В группу контролируемой АГ вошли 240 (52,75%) пациентов, контролируемой резистентной – 61 (13,4%), неконтролируемой – 10 (2,2%), резистентной неконтролируемой – 53 (11,65%), рефрактерной АГ – 63 (13,8%).

В группу вероятно резистентной АГ вошли 15 (3,3%) больных, вероятно рефрактерной – 13 (2,9%).

Во всех группах пациентов на основании анализа истории болезни проведено изучение анамнеза: оценка длительности течения и возраста начала АГ, оценка перене-

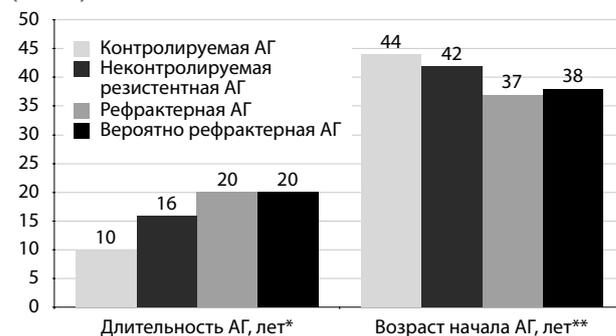
**Рис. 1. Распределение исследуемых больных по группам (n=455).****Fig. 1. Distribution of patients by groups (n=455).****Рис. 2. Используемые классы препаратов у больных в разных группах АГ (n=455).****Fig. 2. The classes of drugs used in patients in different groups of arterial hypertension – АН (n=455).**

сенных и имеющих ССЗ; выявление факторов риска развития АГ: ожирение (индекс массы тела рассчитывался по формуле Кетле), дислипидемия (общий холестерин – ОХС > 4,9 ммоль/л, ХС липопротеинов низкой плотности – ЛПНП > 3,0 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности – ЛПВП < 1 ммоль/л для мужчин и < 1,2 ммоль/л для женщин, триглицериды – ТГ > 1,7 ммоль/л), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и гликемии натощак (НГН), гиперурикемия (мочевая кислота ≥ 420 мкмоль/л для мужчин, ≥ 360 мкмоль/л для женщин), отягощенный семейный анамнез ССЗ (менее 55 лет для мужчин, менее 65 лет для женщин), ранняя менопауза у женщин (до 40 лет), частота сердечных сокращений (ЧСС) > 80 уд/мин, курение.

У всех больных оценивались следующие лабораторные показатели в пробах венозной крови, взятой натощак: креатинин, глюкоза, ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, мочевая кислота. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по уровню креатинина с использованием формулы СКД-EPI (chronic kidney disease epidemiology collaboration – сотрудничество в эпидемиологии хронических заболеваний почек).

Для оценки поражения органов-мишеней проанализированы результаты следующих инструментальных методов обследования:

1. Электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях с определением вольтажных критериев гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ).

**Рис. 3. Возрастные особенности больных в разных группах АГ (n=455).****Fig. 3. Age characteristics of patients in different groups of АН (n=455).**

**Примечание.**  $p < 0,05$  для всех, кроме вероятно рефрактерной АГ по возрасту начала АГ; \*статистически значимо различались группа контролируемой АГ и группы неконтролируемой резистентной, рефрактерной, вероятно рефрактерной ( $p = 0,001, < 0,001, 0,01$  соответственно); \*\*статистически значимо отличалась группа рефрактерной АГ от групп контролируемой и неконтролируемой резистентной ( $p = 0,001$  и  $0,047$  соответственно).

2. Суточное мониторирование ЭКГ, по результатам которого оценивалась средняя ЧСС, наличие или отсутствие нарушений ритма сердца.

3. Эхокардиография (ЭхоКГ). Определялись следующие показатели: конечно-диастолический размер левого желудочка (ЛЖ), фракция выброса по Симпсону, толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс ММЛЖ как соотношение показателей массы миокарда к площади поверхности тела по формуле ASE. ГЛЖ установили, когда соответствующая индексированная ММЛЖ превосходила пороговые значения: > 115 г/м<sup>2</sup> для мужчин и > 95 г/м<sup>2</sup> для женщин.

4. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА) для выявления атеросклеротического поражения.

5. Осмотр глазного дна офтальмологом.

6. Офисное измерение САД и ДАД.

7. Суточное мониторирование АД.

Статистический анализ данных производился с использованием пакета статистических программ Statistica v.10.0. Для категориальных переменных  $p$ -значения получены с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, Фишера с поправкой Бенджамини–Хохберга на множественные сравнения; для непрерывных переменных  $p$ -значения определены с помощью критерия Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни с поправкой Холма на множественные сравнения (в случае подтверждения общей гипотезы, что все группы неотличимы друг от друга, необходимости в дальнейшем сравнении между группами не возникло, если же нулевую гипотезу не отвергали, проводились множественные сравнения). Непрерывные переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q<sub>25</sub> и 75-й процентиля). Статистически значимыми при проверке гипотез считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В данной статье представлены результаты сравнения больных контролируемой АГ, неконтролируемой резистентной, а также рефрактерной и вероятно рефрактерной. Все выделенные группы сравнивались между собой по ряду параметров: факторам риска, лабораторным и инструментальным методам обследования, по наличию ассоциированных клинических состояний и сопутствующих ССЗ (табл. 1).

**Таблица 1. Клинико-лабораторные характеристики групп (n=455)**  
**Table 1. Clinical and laboratory characteristics of groups (n=455)**

	Контролируемая АГ	Неконтролируемая резистентная АГ	Рефрактерная АГ	Вероятно рефрактерная АГ
Ожирение, абс. (%)	118 (49,1)	30 (56,6)	37 (58,7)	8 (61,5)
Ранняя менопауза у женщин, абс. (%)	16 (16,8)	6 (26,1)	7 (20,6)	1 (25,0)
Курение, абс. (%)	68 (29,1)	10 (20,4)	14 (23,0)	5 (38,5)
Наследственность по АГ, абс. (%)	99 (42,5)	18 (36,0)	36 (59,0)	5 (45,5)
Раннее развитие ССЗ в семье, абс. (%)	24 (10,3)	5 (10,0)	8 (13,6)	0
Дислипидемия, абс. (%)	211 (87,9)	49 (92,5)	50 (79,4)	12 (92,3)
Гиперурикемия, абс. (%)	20 (8,3)	1 (1,9)	7 (11,1)	4 (30,8)
НТГ, абс. (%)	28 (11,7)	11 (20,8)	3 (4,8)	2 (15,4)
НГН, абс. (%)	14 (5,8)	5 (9,4)	2 (3,2)	0
ЧСС > 80 уд/мин, абс. (%)	65 (27,1)	18 (34,0)	18 (28,6)	3 (23,1)
ОХС, ммоль/л	5,7 [4,8; 6,7]	5,9 [4,7; 6,8]	5,0 [4,5; 6,0]	6,0 [5,4; 6,3]
ЛПНП, ммоль/л	3,5 [2,7; 4,4]	3,7 [2,5; 4,5]	3,0 [2,5; 3,7]	3,5 [3,1; 4,0]
ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,1; 1,6]	1,2 [1,1; 1,4]	1,3 [1,1; 1,5]	1,4 [1,1; 1,5]
ТГ, ммоль/л	1,5 [1,1; 2,2]	1,6 [1,2; 2,3]	1,3 [1,0; 2,0]	1,7 [1,4; 2,2]
Мочевая кислота, мкмоль/л*	366 [288,8; 410,2]	326 [293,0; 361,0]	332,5 [278,6; 415,4]	521 [493,8; 553,5]
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [5,1; 5,9]	5,5 [5,2; 6,0]	5,5 [4,9; 6,2]	5,6 [5,0; 5,7]
Креатинин, мкмоль/л	79,0 [68,9; 89,8]	73,0 [64,7; 83,8]	78,0 [66,7; 92,4]	75,0 [66,0; 92,9]
Атеросклероз БЦА, абс. (%)	187 (83,1)	46 (88,5)	50 (80,6)	11 (84,6)
ХБП, абс. (%)	13 (5,4)	4 (7,5)	9 (14,3)	1 (7,7)
ОИМ, абс. (%)	7 (2,9)	3 (5,7)	4 (6,3)	1 (7,7)

**Примечание.** ОИМ – острый инфаркт миокарда. Здесь и далее в табл. 2 и на рис. 3: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q<sub>25</sub> и 75-й перцентили).

\*Статистически значимо различались между собой группы неконтролируемой резистентной и вероятно рефрактерной АГ ( $p=0,017$ ) и группы рефрактерной и вероятно рефрактерной АГ ( $p=0,009$ ).

Большинство пациентов с АГ (68%) использовали 3 класса АГП и более, а 19,5% – 5 классов АГП и более. Тремя наиболее часто используемыми препаратами у больных неконтролируемой резистентной АГ были тиазидные и тиазидоподобные диуретики (98,1%), блокаторы кальциевых каналов – БКК (79,2%) и  $\beta$ -адреноблокаторы –  $\beta$ -АБ (71,7%), а среди пациентов с контролируемой АГ – блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) II (60,8%),  $\beta$ -АБ (53,3%) и БКК (40,4%). АМКР использовали 100% больных рефрактерной АГ и 1,9% пациентов с неконтролируемой резистентной АГ (рис. 2).

Медиана длительности АГ у больных контролируемой АГ составила 10 [4,0; 15,0] лет, неконтролируемой резистентной – 16 [10,0; 20,0], рефрактерной – 20 [11,5; 28,5], вероятно рефрактерной – 20 [15,0; 27,0]. Медиана возраста начала АГ у пациентов с контролируемой АГ – 44 [35,0; 51,0] года, неконтролируемой резистентной – 42 [33,0; 51,0], рефрактерной – 37 [25,0; 44,0], а вероятно рефрактерной – 38 [34,0; 44,0]; рис. 3.

В ходе апостериорных множественных сравнений установили, что для длительности АГ статистически значимо различались группа контролируемой АГ и группы неконтролируемой резистентной, рефрактерной и вероятно рефрактерной АГ ( $p=0,001$ ,  $<0,001$ ,  $0,01$  соответственно); для возраста начала АГ статистически значимо отличалась группа рефрактерной АГ от групп контролируемой и неконтролируемой резистентной ( $p$ -значения составили  $0,001$  и  $0,047$  соответственно).

У всех пациентов проанализировали такие факторы риска, как мужской пол, ожирение, курение, ранняя менопауза у женщин, наличие дислипидемии, гиперурикемии, НТГ и НГН, ЧСС > 80 уд/мин, а также наличие отягощенной наследственности по АГ, по раннему развитию ССЗ (см. табл. 1). При проведении множественных сравнений

статистически значимой разницы между группами не получено, что может быть обусловлено большим количеством групп для сравнения, а также различиями в количестве исследуемых в каждой из них, однако стоит отметить явную тенденцию к широкой распространенности ожирения, гиперурикемии, отягощенной наследственности по АГ и по раннему развитию ССЗ среди больных рефрактерной АГ по сравнению с группами неконтролируемой резистентной и контролируемой. В группе вероятно рефрактерной АГ ожирение, ранняя менопауза у женщин и гиперурикемия встречались даже чаще, чем у пациентов с рефрактерной АГ, но выявленная разница не достигала статистической значимости (см. табл. 1). При разделении всех больных по количеству принимаемых АГП у пациентов, принимающих 6 препаратов, достоверно чаще была отягощена наследственность по наличию АГ по сравнению с больными, принимающими меньшее количество препаратов ( $p < 0,05$ ).

Женщин и мужчин в группе контролируемой АГ оказалось практически поровну, а в группах неконтролируемой резистентной, рефрактерной и вероятно рефрактерной женщин оказалось больше (62,3, 61,9 и 61,5% соответственно); рис. 4.

Примечательно, что курящие больные в группах неконтролируемой резистентной и рефрактерной АГ встречались реже, чем среди больных контролируемой АГ (см. табл. 1).

При изучении клинико-лабораторных показателей статистически значимых различий между группами не обнаружено, за исключением высоких значений мочевой кислоты в группе вероятно рефрактерной АГ (см. табл. 1). После проведения множественных сравнений статистически значимо различались между собой группы неконтролируемой резистентной и вероятно рефрактерной АГ

**Рис. 4. Гендерные особенности больных в разных группах АГ (n=455).**

Fig. 4. Gender characteristics of patients in different groups of AH (n=455).

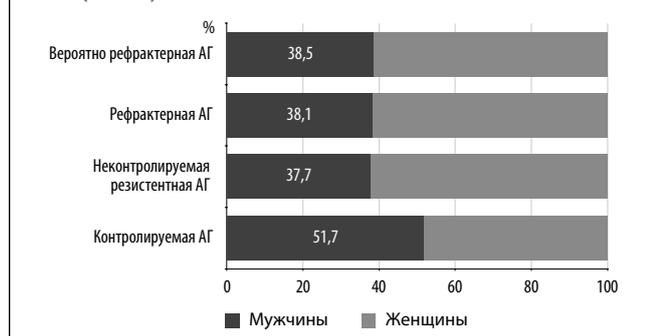
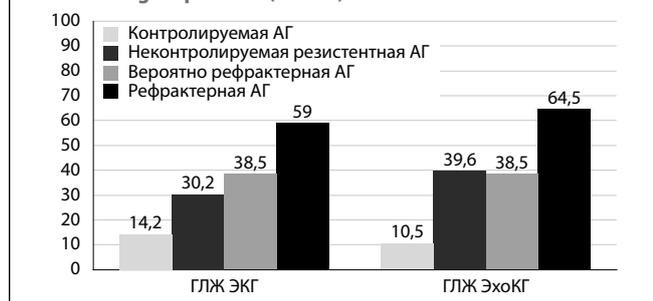
**Рис. 5. Наличие ГЛЖ у больных в разных группах АГ (n=450).**

Fig. 5. The presence of left ventricular hypertrophy in patients in different groups of AH (n=450).



( $p=0,017$ ) и группы рефрактерной и вероятно рефрактерной АГ ( $p=0,009$ ).

Проанализировав инструментальные методы обследования, в том числе характеризующие поражение органов-мишеней, выявили, что достоверно чаще ГЛЖ по данным ЭхоКГ встречалась у больных рефрактерной АГ (64,5%) по сравнению с группой неконтролируемой резистентной (39,6%) и контролируемой (10,9%);  $p<0,05$ . ГЛЖ по данным ЭКГ также статистически значимо чаще определялась в группе пациентов с рефрактерной АГ, чем с неконтролируемой резистентной и контролируемой ( $p<0,05$ ); рис. 5.

Стоит отметить, что у больных, принимающих большое количество препаратов, ГЛЖ выявляли достоверно чаще как по данным ЭКГ, так и ЭхоКГ ( $p<0,05$ ).

Поражение глазного дна (кровоизлияния, экссудат/отек соска зрительного нерва) не обнаружили у пациентов с достигнутыми целевыми значениями АД (рис. 6). Всего 9 больных имели данную патологию, и 5 из них относились к группе рефрактерного течения АГ. Достоверных отличий по наличию атеросклероза БЦА не получено.

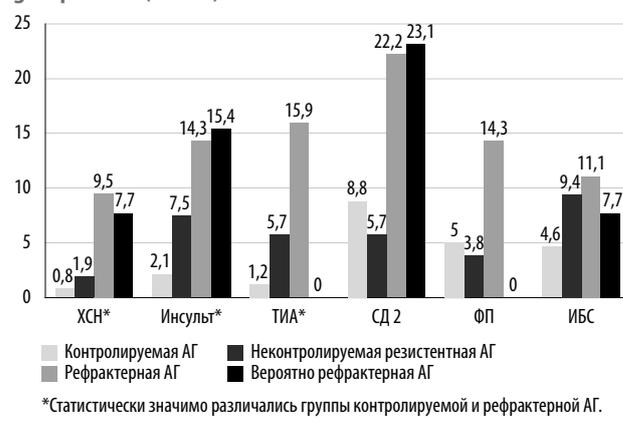
Пациенты с рефрактерной АГ значимо чаще имели ХСН, перенесенный инсульт и транзиторную ишемическую атаку (ТИА) в анамнезе по сравнению с больными из группы контролируемой АГ ( $p<0,05$  для всех). Достоверной разницы по наличию ХБП, сахарного диабета 2-го типа (СД 2), стабильной ИБС, перенесенного инфаркта миокарда, фибрилляции предсердий (ФП) между группами не получено (рис. 7). Интересен тот факт, что больные из группы вероятно рефрактерной АГ чаще страдали СД 2 и имели в анамнезе перенесенный инсульт по сравнению с больными рефрактерной и неконтролируемой резистентной АГ, однако  $p>0,05$ .

**Рис. 6. Поражение глазного дна у больных в разных группах АГ (n=425).**

Fig. 6. The lesion of the fundus in patients in different groups of AH (n=425).

**Рис. 7. Наличие сопутствующих заболеваний у больных в разных группах АГ (n=455).**

Fig. 7. The presence of comorbidities in patients in different groups of AH (n=455).



Показатели среднесуточного и офисного САД и ДАД у больных из разных групп АГ представлены в табл. 2. Статистически значимо как офисное, так и среднесуточное САД и ДАД выше у больных резистентной и рефрактерной АГ по сравнению с группой контролируемой АГ ( $p<0,05$  для всех), а различие между группами резистентной и рефрактерной АГ значимо только по офисному САД ( $p=0,03$ ).

## Обсуждение

Согласно полученным результатам некоторых исследований факторами, ассоциированными с развитием неконтролируемого течения АГ, могут являться: женский пол, пожилой возраст, ХБП, высокий уровень САД, чрезмерное употребление соли, СД, ожирение и ГЛЖ [9, 10]. В исследовании авторы постарались выявить предикторы рефрактерного течения АГ, разделив оцениваемые параметры по группам.

При оценке факторов риска среди больных рефрактерной АГ чаще встречались молодые, некурящие и лица женского пола по сравнению с пациентами с неконтролируемой резистентной и контролируемой АГ. Эти данные совпадают с результатами, полученными в исследовании A. Velasco и соавт., где группа больных рефрактерной АГ моложе пациентов с контролируемой резистентной АГ (средний возраст составил  $51,7\pm 8,9$  и  $60,6\pm 11,5$  года соответственно,  $p=0,003$ ), а также преобладала доля женщин (75,0% против 43%,  $p=0,02$ ) [11]. Согласно оценке 135 больных рефрактерной АГ

**Таблица 2. Показатели АД (мм рт. ст.) у больных из разных групп АГ**  
**Table 2. Blood pressure level (mm Hg) in patients from different groups of arterial hypertension**

	Контролируемая АГ	Неконтролируемая резистентная АГ	Рефрактерная АГ	Вероятно рефрактерная АГ
Среднесуточное САД*	122 [114,0; 130,0]	143,5 [137,2; 157,2]	153 [143,0; 166,0]	153,5 [148,2; 155,8]
Среднесуточное ДАД**	78 [71,0; 85,0]	91 [83,5; 99,2]	93 [85,0; 104,0]	88,5 [84,8; 97,5]
Офисное САД***	124 [120,0; 130,0]	140 [140,0; 150,0]	150 [142,0; 163,0]	144 [140,0; 150,0]
Офисное ДАД	80 [70,0; 80,0]	90 [80,0; 90,0]	90 [80,0; 100,0]	90 [80,0; 90,0]

\*Статистически значимо различались группы контролируемой АГ и неконтролируемой резистентной, рефрактерной, вероятно рефрактерной ( $p=0,000, 0,000, 0,001$  соответственно); \*\*статистически значимо различались группы контролируемой АГ и неконтролируемой резистентной, рефрактерной, ( $p=0,000, 0,000$  соответственно); \*\*\*статистически значимо различались группы контролируемой АГ и неконтролируемой резистентной, рефрактерной, вероятно рефрактерной ( $p=0,000$  для всех) и группы неконтролируемой резистентной, рефрактерной АГ между собой ( $p=0,03$ ).

в исследовании С. Cardoso и соавт. эти пациенты моложе, чаще страдали ожирением, много курили, по сравнению с пациентами без рефрактерной АГ [8]. В противоположность данному исследованию N. van der Sande и соавт. показали результаты собственного наблюдения, где больные неконтролируемой резистентной АГ старше больных контролируемой ( $64 \pm 9$  и  $59 \pm 10$  лет соответственно) [12]. Многие факторы риска не показали значимых различий между группами в этой работе ввиду имеющихся ограничений (большое количество групп для сравнений, различия в числе исследуемых пациентов в каждой группе), однако стоит отметить явную тенденцию к большой распространенности ожирения, гиперурикемии, отягощенной наследственности по АГ и по раннему развитию ССЗ среди больных рефрактерной АГ по сравнению с группами неконтролируемой резистентной и контролируемой, поэтому не стоит недооценивать вклад данных факторов риска в неконтролируемое течение АГ [8, 13]. Кроме того, модификация факторов риска является важнейшей мерой преодоления неконтролируемого течения АГ, что подтверждено рядом хоть и немногочисленных, однако успешных исследований [14, 15].

Проанализировав поражение органов-мишеней в каждой группе больных, явное преимущество перед всеми по частоте наличия ГЛЖ нужно отдать больным рефрактерной АГ ( $p < 0,05$ ). Результаты, полученные в этом исследовании, полностью согласуются с данными испанского регистра, где среди лиц с рефрактерной АГ ГЛЖ по данным ЭКГ встречалась чаще (27,6% против 14,9%,  $p < 0,0001$ ), чем у пациентов с неконтролируемой резистентной АГ [16]. Что касается сравнения распространенности ГЛЖ по данным ЭхоКГ, по результатам некоторых исследований она также значимо чаще выявлялась у больных рефрактерной АГ [17, 18].

В мировой литературе недостаточно данных о частоте поражения глазного дна (кровоизлияния, экссудат/отек соска зрительного нерва) у пациентов с рефрактерной/резистентной АГ. В этом исследовании данная патология встречалась исключительно у больных АГ с неконтролируемым течением, 5 из 9 случаев обнаружили в группе рефрактерной АГ. Достоверных отличий по наличию атеросклероза БЦА между всеми группами не получено.

Одним из наиболее важных оцениваемых аспектов у пациентов с АГ является наличие сопутствующих ССЗ и ассоциированных клинических состояний, однако данные об их распространенности среди больных резистентной и рефрактерной АГ разнятся, что говорит об актуальности данной тематики. Так, при анализе испанского регистра у лиц с рефрактерной АГ чаще встречался СД 2 (48,1% про-

тив 33,5%,  $p < 0,001$ ), частота перенесенных сердечно-сосудистых событий также была более высокой (20,5% против 14,9%,  $p < 0,0001$ ) по сравнению с пациентами, имеющими неконтролируемую резистентную АГ [16]. В исследовании REGARDS у больных рефрактерной АГ чаще выявлялись СД, острое нарушение мозгового кровообращения, ИБС и ХБП [19]. Однако в противоположность этому наблюдению M. Acelajado и соавт. не выявили большей распространенности СД, ХБП и острого нарушения мозгового кровообращения в когорте больных рефрактерной АГ, но для них характерна более частая госпитализация в стационар по поводу декомпенсации ХСН [20]. По данным V. Chedier и соавт., пациенты с резистентной АГ по сравнению с больными рефрактерной АГ реже имели перенесенные цереброваскулярные заболевания (21,9% против 14,7%,  $p = 0,04$ ), но не обнаружено различий в отношении ИБС или ХБП [18]. В этом исследовании значимо чаще пациенты с рефрактерной АГ имели ХСН ( $p < 0,05$ ), перенесенный инсульт ( $p < 0,05$ ), ТИА ( $p < 0,05$ ) по сравнению с больными из группы контролируемой АГ. Достоверной разницы при сравнении пациентов с рефрактерной и неконтролируемой резистентной АГ не получено, однако имела место явная тенденция к широкой распространенности данных заболеваний, а также ХБП, ИБС, острого инфаркта миокарда, ФП, СД у больных рефрактерной АГ по сравнению со всеми остальными группами. Такие расхождения в результатах могут быть обусловлены различиями в дизайне исследований, а также в подходах к определению резистентности и рефрактерности АГ. В наблюдении использованы более жесткие критерии отбора пациентов с неконтролируемой АГ, а именно обязательный прием диуретиков и АМКР для определения резистентной и рефрактерной АГ, что не всегда соблюдалось в других исследованиях. Авторы выделили 2 группы: больные вероятно резистентной и вероятно рефрактерной АГ. Стоит отметить, что группа вероятно рефрактерной АГ, при лечении которой использовалось более 5 АГП, включая диуретик, но исключая АМКР, имела схожие результаты в сравнении с больными рефрактерной АГ, более того, они чаще страдали СД и имели перенесенный инсульт в анамнезе, однако разница не достигала статистической значимости из-за малой выборки. Необходимость выделения данной категории больных требует более детальной проработки, в том числе дополненной результатами проспективного анализа.

Особого внимания заслуживает оценка прогноза у пациентов с неконтролируемым течением АГ. Большинство имеющихся исследований показывает, что у больных рези-

стенной АГ, особенно если она не контролируется, и рефрактерной имеется худший прогноз по сравнению с общей когортой пациентов с АГ как с точки зрения сердечно-сосудистых событий, так и общей смертности [21–23]. Отмечен вниманием возможный переход больных из одной группы АГ в другую. В частности С. Navarro-Soriano и соавт. в своем исследовании показали, что 17,4% пациентов с резистентной АГ после 5 лет наблюдения приобрели рефрактерный характер течения заболевания [24]. Все это диктует необходимость дальнейшего проведения проспективных исследований, поэтому авторы планируют продолжить наблюдение за всеми больными, включенными в анализ.

## Заключение

У многих пациентов с рефрактерной АГ неэффективны как медикаментозные, так и интервенционные методы лечения. До сих пор не существует единого мнения о патогенезе данного состояния. Как известно, главным патофизиологическим звеном возникновения резистентной АГ является избыточная задержка жидкости, и усиление диуретической терапии приводит к успешному контролю АД. 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 и АМКР. Отсутствие достоверных отличий между группами рефрактерной и вероятно рефрактерной АГ косвенно может свидетельствовать о том, что чрезмерная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и наличие гиперальдостеронизма с меньшей ве-

роятностью играют роль в патогенезе рефрактерности, поэтому назначение АМКР не является эффективной стратегией у данной группы больных.

В данном исследовании авторы постарались выявить предикторы рефрактерного течения АГ. Ими являются раннее начало и большая длительность АГ, ожирение, гиперурикемия, отягощенная наследственность по АГ и по раннему развитию ССЗ в семье, а также женский пол.

Углубленное изучение и оценка данных предикторов позволит в наиболее короткие сроки выявить больных, предрасположенных к рефрактерному течению АГ, и своевременно скорректировать терапию в соответствии с прогнозом развития значимых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, что представляет собой важную практическую значимость.

Таким образом, больные рефрактерной АГ представляют особую когорту, явно отличающуюся от больных с контролируемой и резистентной. Изучение факторов риска, особенностей лабораторных и инструментальных методов обследования, а также выявление сопутствующих заболеваний у этой категории полезно для лучшего понимания патогенеза заболевания, оценки прогноза, а самое главное – для поиска наиболее эффективного лечения, что в настоящее время крайне затруднено для больных рефрактерной АГ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература/References

- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217–23. DOI:10.1016/S0140-6736(05)17741-1
- Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA*. 2017;317(2):165–82. DOI:10.1001/jama.2016.19043
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4–14 [Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterialnaia gipertoniiia sredi lits 25–64 let: rasprostranennost, osvedomlennost, lechenie i kontrol. Po materialam issledovaniia ESSE. *Kardiovaskuliarniaia terapiia i profilaktika*. 2014;13(4):4–14 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
- Fuchs FD, Frohlich FD, Massier D, Tonelli de Oliveira FC. Abstract 5854: Prevalence of truly resistant hypertension prospectively evaluated in a clinical setting. *Circulation*. 2009;120:S1163.
- Calhoun DA, Booth JN 3rd, Oparil S, et al. Refractory Hypertension: Determination of Prevalence, Risk Factors, and Comorbidities in a Large, Population-Based Cohort. *Hypertension*. 2014;63:451–8. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02026
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6–31 [Chazova IE, Zhernakova YuV. Clinical guidelines. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075082X.2019.1.190179
- Dudenbostel T, Siddiqui M, Oparil S, Calhoun D. Refractory Hypertension: A Novel Phenotype of Antihypertensive Treatment Failure. *Hypertension*. 2016;67(6):1085–92. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06587
- 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
- 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
- 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
- van der Sande NGC, de Beus E, Bots ML, et al.; SMART study group. Apparent resistant hypertension and the risk of vascular events and mortality in patients with manifest vascular disease. *J Hypertens*. 2018;36(1):143–50. DOI:10.1097/HJH.0000000000001494
- Buhnerkempe MG, Botchway A, Prakash V, et al. Prevalence of refractory hypertension in the United States from 1999 to 2014. *J Hypertens*. 2019;37(9):1797–804. DOI:10.1097/HJH.0000000000002103
- 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.
- 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.
- Armario P, Oliveras A, Blanch P, et al. Refractory Hypertension. Prevalence, Associated Factors And Differences With Resistant Hypertension. *J Hypertens*. 2017;35(Suppl. 2):e304. DOI:10.1097/01.hjh.0000523892.30290.dd
- Modolo R, de Faria AP, Sabbatini AR, et al. Refractory and resistant hypertension: characteristics and differences observed in a specialized clinic. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9:397–402.
- Chedier B, Muxfeldt E, Cavalcanti A, Mares GS, et al. Refractory Hypertension: Prevalence And Patients Characteristics. *J Hypertens*. 2017;35(Suppl. 2):e304. DOI:10.1097/01.hjh.0000523894.07419.60
- Calhoun DA, Booth JN 3rd, Oparil S, et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension*. 2014;63(3):451–8. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02026
- Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14:7–12.
- Irvin MR, Booth JN 3rd, 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. Resistant hypertension: a frequent and ominous finding among hypertensive patients with atherosclerosis. Registry Investigators. *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
- Navarro-Soriano C, Martínez-García MA, Torres G, et al. Factors associated with the changes from a resistant to a refractory phenotype in hypertensive patients: a Pragmatic Longitudinal Study. *The Japanese Society of Hypertension*. 2019;42(11):1708–15. DOI:10.1038/s41440-019-0285-8



Статья поступила в редакцию /  
The article received: 03.06.2021  
Статья принята к печати /  
The article approved for publication: 24.09.2021

OMNIDOCOR.RU

# Оценка вариабельности сердечного ритма у пациентов с различными формами легочной гипертензии

Н.Х. Курбонбекова<sup>1</sup>, А.М. Каспарова<sup>1</sup>, Е.Ш. Кожемякина<sup>1</sup>, А.В. Соболев<sup>✉1</sup>, Т.В. Мартынюк<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Легочная гипертензия (ЛГ) является тяжелой патологией сердечно-сосудистой системы, которая при отсутствии лечения имеет крайне неблагоприятный прогноз. Ранняя диагностика ЛГ затруднена в связи с тем, что клинические симптомы не являются патогномичными, и на начальном этапе заболевание может протекать бессимптомно. Повышение легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии становится причиной тяжелой дисфункции правого желудочка, что отражается на функциональном состоянии больных. Оценка параметров вариабельности синусового ритма (ВСР) используется для прогнозирования повышенного риска внезапной смерти при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы и функциональном состоянии организма. ВСР регулируется в основном симпатическим и парасимпатическим отделами автономной нервной системы. Отмечено, что при легочной артериальной гипертензии повышается симпатическая активность. В обзоре на основании анализа патофизиологических механизмов легочной артериальной гипертензии и хронической тромбоэмболической ЛГ представлены результаты исследований по оценке временных и спектральных показателей ВСР у пациентов с ЛГ различной этиологии.

**Ключевые слова:** легочная гипертензия, симпатическая активность, вариабельность синусового ритма, холтеровское мониторирование ЭКГ

**Для цитирования:** Курбонбекова Н.Х., Каспарова А.М., Кожемякина Е.Ш., Соболев А.В., Мартынюк Т.В. Оценка вариабельности сердечного ритма у пациентов с различными формами легочной гипертензии. Системные гипертензии. 2021; 18 (3): 147–152. DOI: 10.26442/2075082X.2021.3.201066

## REVIEW

## Evaluation of heart rate variability in patients with different forms of pulmonary hypertension

Nasiba Kh. Qurbonbekova<sup>1</sup>, Anna M. Kasparova<sup>1</sup>, Elena Sh. Kozhemyakina<sup>1</sup>, Alexander V. Sobolev<sup>✉1</sup>, Tamila V. Martynyuk<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**For citation:** Qurbonbekova NK, Kasparova AM, Kozhemyakina ESh, Sobolev AV, Martynyuk TV. Evaluation of heart rate variability in patients with different forms of pulmonary hypertension. *Systemic Hypertension*. 2021; 18 (3): 147–152. DOI: 10.26442/2075082X.2021.3.201066

## Abstract

Pulmonary hypertension (PH) is a severe pathology of the cardiovascular system with extremely poor prognosis, if untreated. Early diagnosis of PH is difficult, due to the absence pathognomonic symptoms, and at the initial stage the disease may be asymptomatic. An increase in pulmonary vascular resistance and pressure in the pulmonary artery cause severe dysfunction of the right ventricle, which affects the functional status of patients. The assessment of heart rate variability (HRV) parameters is used to predict the increased risk of sudden death in various diseases of the cardiovascular system and the functional status of the body. HRV is mainly regulated by the sympathetic and parasympathetic divisions of the autonomic nervous system. It is noted that pulmonary arterial hypertension is associated with increasing of sympathetic activity. The review, based on the analysis of the pathophysiological mechanisms of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic PH, presents the results of studies assessing the time and spectral parameters of HRV in patients with PH of various etiologies.

**Keywords:** pulmonary hypertension, sympathetic activity, heart rate variability, Holter ECG monitoring

## 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

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

Курбонбекова Насиба Ходжамировна – аспирант отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Nasiba Kh. Qurbonbekova – Graduate Student, National Medical Research Center of Cardiology

Каспарова Анна Михайловна – врач-кардиолог 2-го клинического отделения отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-2935-481X

Anna M. Kasparova – cardiologist, National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-2935-481X

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

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

Мартынюк Тамила Витальевна – д-р мед. наук, рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-9022-8097

Tamila V. Martynyuk – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-9022-8097

## Легочная гипертензия

Легочная гипертензия (ЛГ) является прогрессирующим заболеванием, характеризующимся повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА). Наиболее частым финалом заболевания является правожелудочковая сердечная недостаточность, которая приводит к преждевременной гибели пациентов [1, 2].

Согласно клинической классификации ЛГ на основании сходства патогенетических и клинических особенностей, подходов к диагностике и лечению выделяется 5 групп патологии [1, 2]. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) и хроническая тромбоемболическая ЛГ (ХТЭЛГ) являются классическими формами прекапиллярной формы ЛГ [3]. Патологические механизмы развития ЛАГ основываются на дисбалансе между вазоконстрикторными и вазодилатирующими факторами с дефицитом последних, что способствует пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток, воспалению, фиброзу, развитию ремоделирования легочных артерий, нарушению их эластичности.

При ХТЭЛГ начальное повышение ДЛА вследствие механической обструкции крупных и средних ветвей легочной артерии, не подвергшихся лизису тромботическими массами, вызывает вторичные сосудистые изменения. В неокклюзированных областях может развиваться неотличимая от ЛАГ артериопатия, включая формирование плексиформных поражений, гипертрофию и фиброз интимы, гипертрофию медики [4–7]. Это позволяет рассматривать для лечения ЛАГ и неоперабельных форм ХТЭЛГ препараты специфической терапии, воздействующие на механизмы эндотелиальной дисфункции [8]. В клиническую практику внедрены хирургический, эндоваскулярный и медикаментозный методы лечения данной патологии. У всех больных с верифицированным диагнозом ХТЭЛГ при отсутствии противопоказаний проводится тромбэндартерэктомия [9, 10]. ЛАГ-специфическая терапия и баллонная ангиопластика легочной артерии применяются у пациентов с дистальным поражением легочного сосудистого русла [2, 9, 11].

Диагностический алгоритм при ЛГ включает комплексное обследование, направленное на установление клинической группы ЛГ, оценку функционального и гемодинамического статуса пациентов. Объективная оценка функциональной способности больных ЛГ необходима для оценки тяжести нарушений и динамики клинического состояния на фоне проводимой терапии [1, 2].

## Подходы и параметры при анализе вариабельности синусового ритма

Одним из методов оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы является анализ вариабельности сердечного ритма. При этом почти всегда, в том числе в данном обзоре, речь идет исключительно о вариабельности синусового ритма (ВСР). Под ВСР понимают колебание интервалов  $RR$  между последовательными синусовыми сердечными сокращениями (интервалами  $NN$ ). ВСР регулируется в основном (но не только) симпатическим и парасимпатическим отделами автономной нервной системы посредством их влияния на синусовый узел.

Обычно анализ ВСР не используется для диагностики конкретных заболеваний. Основная цель анализа ВСР –

оценка функционального состояния обследуемого: прогноз риска внезапной смерти или опасных осложнений, оценка тяжести заболевания, оценка эффективности лечения и т.д. Другая цель анализа ВСР, которую чаще декларируют физиологи, – это оценка качества функционирования различных звеньев системы вегетативной регуляции сердца.

Интерес к анализу ВСР вызван прежде всего особенностью сердечного ритма, замеченной еще медиками Древнего Китая: уменьшение ВСР больного свидетельствует об ухудшении его состояния.

Современный анализ ВСР проводится либо на коротких (обычно до 5 мин) [12, 13] промежутках времени со стационарным ритмом, либо на длительных (сутки и более) [14, 15] промежутках времени с использованием результатов холтеровского мониторирования (ХМ) электрокардиограммы (ЭКГ). ВСР оценивается во временной области и в частотной области с использованием методов спектрального оценивания.

Согласно рекомендациям рабочей группы Европейского кардиологического общества (ESC) и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии (NASPE) [14] к основным параметрам анализа ВСР во временной области относятся:

- средняя продолжительность интервала  $RR$  (mean  $RR$ , мс);
- стандартное отклонение интервала  $RR$  (standard deviation – SDNN, мс);
- стандартное отклонение средних значений  $RR$ -интервалов за все 5-минутные фрагменты (standard deviation of all mean 5-minute normal sinus intervals over 24 hours – SDANN, мс);
- процент последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс (percentage of successive intervals that differ by more than 50 ms – pNN50);
- корень квадратный из средней суммы квадратов разницы между соседними нормальными  $RR$ -интервалами (square root of the mean of sum of the squares of differences between adjacent normal  $RR$  intervals – RMSSD).

Отмечено, что параметр SDNN отражает общий тонус вегетативной нервной системы (ВНС), параметр SDANN – тонус симпатического отдела, параметры pNN50 и RMSSD – тонус парасимпатического отдела [14], но эти утверждения далеко не всегда верны [16]. SDNN считается «золотым стандартом» стратификации риска у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями при 24 ч записи [15].

Методы спектрального оценивания используются для выявления колебаний частоты сердечных сокращений (ЧСС) различных периодов. Последовательность анализируемых интервалов  $NN$  рассматривается как реализация стационарного случайного процесса. По значениям элементов последовательности оценивают спектральную плотность мощности (СПМ) процесса, характеризующую вклад различных периодических составляющих в его динамику. На основании соотношения мощностей различных компонент СПМ делают выводы о сравнительном вкладе симпатического и парасимпатического отделов ВНС в регуляцию сердечного ритма [16, 17].

Для получения количественных оценок различных частотных составляющих колебаний ритма сердца при

анализе 5-минутной ВСП в СПМ выделяют 3 стандартных диапазона частот: высокочастотные колебания (high frequency – HF, 0,15–0,35 Гц), низкочастотные колебания (low frequency – LF, 0,05–0,15 Гц) и очень медленные колебания (very low frequency – VLF, 0,004–0,05 Гц) и в этих диапазонах вычисляют спектральную мощность записи. При анализе суточной ВСП дополнительно выделяют ультранизкочастотный диапазон (ultra-low frequency – ULF, <0,003 Гц).

Считается, что активность вагуса дает основной вклад в высокочастотную компоненту ВСП (HF). По поводу низкочастотной компоненты ВСП (LF) и отношения LF/HF существуют разногласия. Физиологическая интерпретация более низкочастотных компонент ВСП (VLF и ULF) требует дальнейшего выяснения. Как показано в [18], лишь дыхательная компонента спектра несомненно свидетельствует о парасимпатической активности; при этом частота дыхательных волн может попадать как в диапазон высоких частот, так и в диапазон низких частот. В других частях спектра взаимоотношение вкладов симпатического и парасимпатического звеньев очень сложно.

Рекомендации ESC/NASPE создавались с целью повышения эффективности анализа ВСП, прежде всего – суточной ВСП [14]. Но эта цель не достигнута. В документе сказано: «консенсус в отношении практического применения ВСП в медицине достигнут лишь в отношении двух клинических сценариев. Снижение ВСП может использоваться в качестве предиктора риска после острого инфаркта миокарда и как ранний признак развития диабетической нейропатии».

После появления рекомендаций ESC/NASPE в большинстве систем ХМ для анализа суточной ВСП стали вычисляться исключительно рекомендованные параметры ВСП [14, 15]. Другие параметры не применялись. В результате с 1996 г. по настоящее время опубликованы тысячи работ по анализу суточной ВСП. Помимо вышеуказанных исследований в рекомендациях ESC/NASPE добавились результаты о снижении ВСП при сердечной недостаточности и при кардиомиопатии как предикторе риска смерти. В рекомендациях Американского колледжа кардиологии/Американской ассоциации кардиологов по использованию ВСП при ХМ (действительных по настоящее время) сказано: «ВСП при ХМ рекомендуется использовать только для оценки риска внезапной смерти и будущих сердечных событий у пациентов без симптомов аритмии».

Причина малой эффективности рекомендованных параметров состоит в том, что они не отражают сложности структуры синусового ритма на длительных промежутках времени. При описании суточной ВСП с использованием 2–5 рекомендованных параметров выявить свойства структуры синусового ритма просто невозможно [16, 19]. С их помощью эффективно можно сделать только одно – оценить близость ритма в течение суток к «вкопанному» ритму. Перечисленные выше результаты фактически означают следующее. При инфаркте миокарда, сердечной недостаточности, кардиомиопатии и сахарном диабете близость синусового ритма к «вкопанному» ритму в течение суток является плохим прогностическим признаком.

Использование рекомендованных параметров в клинических ситуациях, когда синусовый ритм в течение суток не является близким к «вкопанному» ритму, может указы-

вать только на какие-то среднegrupповые тенденции в динамике ВСП. Отметим несколько результатов такого использования рекомендованных параметров.

У практически здоровых лиц, не имеющих манифестной сердечно-сосудистой патологии, по мере увеличения возраста постепенно снижаются все временные и спектральные показатели суточной ВСП [20]. Аналогично у больных артериальной гипертензией (АГ) I–II стадии имеет место снижение временных показателей ВСП [21].

Показатели ВСП пытаются использовать для оценки эффективности антигипертензивных препаратов на ВНС больных с сердечной недостаточностью и гипертонической болезнью. В литературе имеются данные о влиянии на ВСП  $\beta$ -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, антагонистов кальция [22]. В частности, при лечении карведилолом 19 больных с хронической сердечной недостаточностью улучшение клинического состояния пациентов и гемодинамических показателей сопровождалось нарастанием параметров SDNN и RMSSD, отражающих, по мнению авторов, парасимпатическую активность [23]. Следует заметить, что карведилол снижает ЧСС. Нарастание указанных выше параметров может объясняться как улучшением состояния пациентов, так и следствием снижения ЧСС [16].

Похожий результат установлен Г.В. Рябыкиной и соавт.: лечение больных АГ карведилолом в дозе 25–50 мг/сут в течение 16 нед и небивололом в дозе 5 мг/сут в течение 24 нед привело к улучшению суточной ВСП [24]. Положительная динамика ВСП в большинстве случаев сопровождалась сдвигом синусового ритма в течение суток в сторону брадикардии и хорошим антигипертензивным эффектом препаратов.

Т. Hamada и соавт. изучали динамику спектральных параметров синусового ритма при лечении больных эссенциальной АГ тремя антагонистами кальция: двумя разновидностями нифедипина (нифедипин и нифедипин-ретард) и амлодипином. Больных обследовали перед приемом препаратов и через 4 мес после приема [25]. Все эти препараты в ходе лечения существенно снизили артериальное давление. При этом общее число комплексов QRS за сутки (отражающее среднесуточную ЧСС) возросло под действием нифедипина, не изменилось под действием нифедипин-ретарда и снизилось под действием амлодипина. Отношение LF/HF значительно возросло под действием нифедипина, слаборосло под действием нифедипин-ретарда и снизилось под действием амлодипина как в начальный, так и в более дальний период. Авторами сделан вывод о том, что нифедипин повышает, нифедипин-ретард не изменяет, а амлодипин уменьшает уровень симпатической активности.

### **Анализ ВСП при ЛАГ с использованием рекомендованных параметров**

ЛАГ является редкой формой ЛГ, поэтому работ, посвященных анализу ВСП при этой патологии, немного, и в работах по анализу ВСП при ЛАГ часто обследуется малое число больных. Цели анализа ВСП при ЛАГ в основном те же, что и при других заболеваниях: выявление связи снижения ВСП с наличием и тяжестью заболевания. Кроме того, выполнялась оценка качества функционирования различных звеньев системы вегетативной регуляции серд-

ца с использованием спектральных характеристик ВСП на коротких промежутках времени. С. McGowan и соавт. исследовали 9 больных ЛАГ после катетеризации правых отделов сердца и 9 лиц контрольной группы. Методами микронейрографии измерялась активность периферических симпатических волокон нервной системы, а также измерялось давление в правом предсердии. Параллельно с датчиков микронейрографии снималась ЧСС, по которой определялись спектральные характеристики ВСП на 10-минутных участках ЭКГ. Исследование показало, что у пациентов с ЛАГ, так же как и у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка, уменьшились TP и LFP и увеличилась частота волн мышечной симпатической активности. Авторы заключили, что LF отражает симпатическую активность, и отмечают противоречие динамики LF с динамикой частоты волн мышечной симпатической активности [26]. Следует заметить, что причиной противоречия может являться сомнительность утверждения о том, что LF отражает симпатическую активность. На спорность этого утверждения указывается в [18].

S. Velez-Roa и соавт. изучали гипотезу о том, что при ЛАГ симпатическая активность повышается. У 17 пациентов с ЛАГ (10 женщин и 7 мужчин; возраст  $53 \pm 4$  года) и 12 человек контрольной группы (7 женщин и 5 мужчин; возраст  $50 \pm 4$  года) измеряли активность мышечных симпатических нервов (MSNA) с помощью микронейрографии, ЧСС во время микронейрографии (короткие промежутки времени) и сатурацию артериальной крови кислородом ( $\text{SaO}_2$ ). У пациентов с ЛАГ проведена деактивация хеморецепторов с использованием 100%  $\text{O}_2$ . Выявлено, что у пациентов с ЛАГ как MSNA, так и ЧСС повышена по сравнению с контрольной группой. При этом MSNA у пациентов с ЛАГ коррелировала с ЧСС,  $\text{SaO}_2$ , наличием жидкости в перикарде и функциональным классом по NYHA. Гипероксия привела к увеличению  $\text{SaO}_2$ , вследствие чего снизилась ЧСС, и уменьшению количества частоты всплеск MSNA и амплитуды всплеск. Авторы сделали заключение о том, что симпатическая гиперактивация при ЛАГ частично хеморефлекторна и может быть связана с тяжестью заболевания [27].

R. Wensel и соавт. обследовали 48 больных ЛАГ (13 мужчин и 35 женщин, возраст  $51 \pm 12$  лет) и 41 – контрольной группы (12 мужчин и 29 женщин, возраст  $48 \pm 13$  лет). Изменяли 20-минутную ВСП и барорефлекс (систолическое артериальное давление и ЧСС во время измерения). У больных ЛАГ по сравнению с группой контроля снижены HF, LF и VLF. Барорефлекс также снизился. Снижение спектральных мощностей HF и LF и чувствительность барорефлекса авторы связывали со снижением пикового потребления кислорода [28].

При сопоставлении спектральных параметров ВСП на 15-минутных участках ЭКГ у 22 больных с серповидно-клеточной анемией (СКА) и ЛГ и 39 пациентов с СКА без ЛГ на ВСП с ВСП контрольной группы (24 здоровых человека) выявлено значительное снижение параметров TP, LFP и HFP. Кроме того, у пациентов с СКА установлена отрицательная связь между систолическим ДЛА и параметрами ВСП. Таким образом, ВСП значительно снижается у пациентов с СКА, особенно у пациентов с ЛГ. По мнению авторов, оценка ВСП может быть полезна при раннем выявлении пациентов с ЛГ, которые могут иметь худший прогноз и более высокую смертность [29].

S. Carvalho и соавт. оценивали влияние на ВСП больных ЛГ синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС). Исследователи сопоставляли ВСП 25 больных ЛГ с СОАС, 16 больных ЛГ без СОАС и контрольной группы (41 здоровый человек). Авторы предполагали, что присутствие апноэ во сне отрицательно влияет на функцию автономной нервной системы с последующим ее влиянием на структуру и функцию правого желудочка. Сравнение параметров ВСП на коротких (не менее 5 мин) участках ЭКГ в периодах без апноэ и во время апноэ либо гипопноэ выявило снижение HF, LF, VLF и параметра  $\text{pNN50}$  по сравнению с контрольной группой. Правожелудочковая дисфункция средней и тяжелой степени, выявленная по данным эхокардиографии, являлась независимым предиктором снижения низкочастотного компонента у пациентов с ЛГ. Исследователи не выявили различий между параметрами ВСП у пациентов с ЛГ и СОАС и пациентов с ЛГ без СОАС. Вывод исследователей: снижение ВСП продемонстрировано при ЛГ, но присутствие СОАС не оказывало на ВСП значимого влияния [30].

Ряд работ посвящен анализу суточной ВСП с использованием рекомендованных параметров. Так, при анализе результатов суточного мониторинга ЭКГ 26 пациентов с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) и 51 пациента в контрольной группе у пациентов с ИЛГ выявлено значимое снижение по сравнению с контролем временных параметров SDNN, SDANN, RMSSD и частотных индексов HF, LF, TP. При этом пациентов с ИЛГ параметры RMSSD, HFP и LFP коррелировали с ДЛА. У пациентов с ИЛГ длиннее интервалы QTc и больше желудочковых экстрасистол, чем у здоровых лиц [31].

При сравнении суточной ВСП 20 больных первичной ЛГ (ПЛГ), как ранее называлась ИЛГ, с ВСП здоровых лиц при ПЛГ продемонстрированы снижение показателя LF и явная тенденция к снижению SDNNi, а при вторичной ЛГ – ВЛГ (16 больных) отмечено достоверное снижение показателей TP, ULF, VLF, HF, SDNN и SDANN. Соотношение LF/HF достоверно повышено при ПЛГ и ВЛГ по сравнению со здоровыми лицами. Не выявлено статистически значимых различий показателей ВСП между группами больных ПЛГ и ВЛГ. При изучении взаимосвязи показателей ВСП с клиническими, биохимическими и инструментальными данными у больных ЛГ выяснилось, что большинство показателей ВСП коррелировало с показателями сердечной недостаточности и не зависело от систолического ДЛА по данным эхокардиографии [32].

L. Fauchier и соавт. анализировали суточную ВСП больных с право- и левожелудочковой сердечной недостаточностью: больных с застойной сердечной недостаточностью вследствие дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) и с изолированной правожелудочковой сердечной недостаточностью вследствие ИЛГ. Все параметры ВСП значительно снижены в обеих группах по сравнению с контрольной. Пациенты с ДКМП имели более высокое давление заклинивания легочной артерии по сравнению с пациентами с ИЛГ, но при этом более низкое среднее ДЛА и низкое ЛСС по сравнению с пациентами с ИЛГ. Кроме того, у пациентов с ДКМП значительно снижены параметры ВСП, как во временной (SDNN, SDANN, RMSSD,  $\text{pNN50}$ ), так и в спектральной (TP, VLF, LF, HF). Авторы сделали заключение о том, что повышение ЛСС не является основной причиной снижения ВСП [33].

При анализе суточной ВСР и аритмии у 25 больных ЛАГ, 11 больных ХТЭЛГ и 28 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в сопоставлении с контрольной группой (31 здоровый человек) установлено, что у пациентов с ЛАГ по сравнению с контрольной группой выше средняя ЧСС, большее количество желудочковых экстрасистол и снижено большинство параметров суточной ВСР (SDNN, SDANN, VLF, LF/HF, TP). Пациенты с ХТЭЛГ отличались от контрольной группы достоверно большим количеством желудочковых экстрасистол, а группа ЛГ вследствие ХОБЛ – значительным количеством предсердных экстрасистол и сниженными спектральными параметрами ВСР. Снижение VLF-компонента в спектральном анализе пациентов с ЛАГ и ЛГ вследствие ХОБЛ авторы трактуют как снижение эфферентного звена парасимпатической нервной системы, а снижение LF/HF – как повышение симпатического тонуса в этих группах. Изменения параметров ВСР у пациентов с ХТЭЛГ не зависели от уровня систолического ДЛА. При ЛГ в результате повышения давления в легочном сосудистом русле возникает дилатация правого желудочка, нарушается структура миоцитов, что повышает проаритмический потенциал. Исследователи наблюдали большое количество желудочковых экстрасистол в группе ЛАГ и ХТЭЛГ, а пациенты с ЛГ вследствие ХОБЛ склонны к наджелудочковым нарушениям ритма (предсердные экстрасистолы, фибрилляция предсердий). Исследователи пришли к выводу, что выявленные нарушения ритма могут быть предиктором злокачественных нарушений ритма сердца [34].

Во всех упомянутых исследованиях отмечается обратная корреляция ЧСС и параметров суточной ВСР. В этом смысле особняком стоит работа Z. Qian и соавт., посвященная исследованию суточной ВСР пациентов с высокогорной ЛГ в Тибете в сопоставлении с контрольной группой. У этих больных все параметры суточной ВСР во временной и в спектральной областях (SDNN, SDANN, RMSSD, pNN50, TP, VLF, LF и LF/HF) снижены по сравнению с контрольной группой и имели отрицательную корреляцию с повышением ДЛА. Но при этом средняя ЧСС у пациентов с высокогорной ЛГ меньше, чем в контрольной группе, и имела тенденцию к уменьшению при повышении ДЛА. Это может быть связано с тем, что тибетцы живут на высоте, и их адаптация к низкой концентрации кислорода в атмосферном воздухе predetermined генетически. В процессе адаптации к гипоксической и гипобарической окружающей среде физиологическая адаптация является системной в отношении дыхательной и гемодинамической функций. У людей, живущих в Тибете, увеличивается способность клеток связывать кислород и использовать его более экономно и эффективно, что не требует компенсаторного увеличения ЧСС [35].

При изучении особенностей сердечного ритма у пациентов с ИЛГ [36] выяснилось, что у больных III функционального класса (Всемирная организация здравоохранения) при переходе через пороговое значение среднесуточной ЧСС, равное 75, менялись свойства ритма. При среднесуточном ритме до 75 максимальная ЧСС меняется плавно в соответствии с потребностью в кислороде, возрастая от 60 до 170 при соответствующих обстоятельствах (проба с

физической нагрузкой). При средней ЧСС более 75 эта закономерность нарушается: при нарастании средней ЧСС величина максимальной ЧСС начинает уменьшаться. Отмеченная закономерность аналогична наблюдениям у больных с ХСН при проведении нагрузочных тестов. Как правило, такие больные не достигают высоких значений ЧСС, что связывают со снижением хронотропной функции сердца.

### Анализ ЧСС-зависимой ВСР при ЛАГ

В конце 1990-х годов в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова (Всесоюзном кардиологическом научном центре) разработан метод анализа ВСР на длительных промежутках времени, базирующийся на оценке вариаций коротких участков ритмограммы (АВСР-ВКР). Метод изложен в различных статьях и монографиях (см., например, [16, 17, 19]). 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. Применение метода АВСР-ВКР позволяет выявлять связь параметров суточной ВСР с тяжестью заболевания [16, 37], а в некоторых случаях – с эффективностью лекарственных препаратов [38].

А.В. Соболевым и соавт. предложена модификация метода АВСР-ВКР, учитывающая особенности синусового ритма, в результате которого на ритмограмме появляются так называемые двойные изломы [39]. Двойные изломы ритмограммы встречаются и у здоровых лиц, и у больных с различными заболеваниями, их количество увеличивается у пациентов с различными формами АГ, а также ИЛГ. Метод использован для сопоставления ВСР в группах из 89 больных ИЛГ и 67 здоровых добровольцев. Использование этого метода позволило более точно оценить влияние гипертензий на суточную ВСР, в том числе выявить высокие корреляции параметров суточной ВСР с ЛСС при ИЛГ [40].

### Заключение

Таким образом, анализ ВСР при ЛГ представляет научный и практический интерес. Метод неинвазивен и безопасен, а использование ХМ позволяет анализировать ВСР на длительных (сутки и более) промежутках времени. Эффективность метода существенно возрастает, если при анализе суточной ВСР не ограничиваться только использованием рекомендованных параметров ВСР, а применять более тонкие методы ее анализа. Клиническая оценка изменений рекомендованных показателей ВСР у больных ЛГ весьма противоречива. Одни авторы не обнаруживают связь между параметрами ВСР и уровнем систолического ДЛА, другие отмечают снижение временных показателей ВСР по мере повышения ДЛА. Это указывает на необходимость дальнейших исследований по изучению ВСР у больных ЛГ различной этиологии и тяжести.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература/References

- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева С.З., и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;1:78-122 [Chazova IE, Martyniuk TV, Valieva SZ, et al. Evrazijskije klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu legochnoi gipertenzii. *Evrazijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2020;1:78-122 (in Russian)]. DOI:10.24411/2076-4766-2020-10002
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J*. 2015;46(4):903-75.
- Humbert M, Farber HW, Ghofrani HA, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(6):1802004. DOI:10.1183/13993003.02004-2018; PMID:30923187; PMCID: PMC6551213.
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия. М.: Практика, 2015 [Chazova IE, Martyniuk TV. Pulmonary hypertension. Moscow: Practice, 2015 (in Russian)].
- Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: диагностика и лечение. М., 2018. Сер. Библиотека ФГБУ «НИИЦ кардиологии» Минздрава России [Martyniuk TV. Pulmonary hypertension: diagnosis and treatment. Moscow, 2018. Ser. Library of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Health of Russia (in Russian)].
- Lang IM, Dorfmueller P, Vonk Noordegraaf A. The Pathobiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(Suppl.3):S215-21.
- Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 1990;81:1735-43.
- Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim H, et al. Chronic Thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J*. 2013;41:985-90. DOI:10.1183/09031936.00201612
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Филиппов Е.В., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. (Ч. 2). *Терапевтический архив*. 2016;88(10):63-74 [Chazova IE, Martyniuk TV, Filippov EV, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. (Part 2). *Terapevicheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2016;88(10):63-74 (in Russian)].
- Jenkins D, Madani M, Fabel E, et al. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):26160111. DOI:10.1183/16000617.011-2016; PMID:28298388
- Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Мартынюк Т.В. Баллонная ангиопластика легочных артерий при неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Consilium Medicum*. 2016;18(5):59-61 [Danilov NM, Matchin YuG, Martyniuk TV. Balloon angioplasty of pulmonary arteries in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Consilium Medicum*. 2016;18(5):59-61 (in Russian)].
- Баевский Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). *Вестник аритмологии*. 2001;24:66-85 [Baevskii RM. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri ispol'zovanii razlichnykh elektrokardiograficheskikh sistem (metodicheskie rekomendatsii). *Vestnik aritmologii*. 2001;24:66-85 (in Russian)].
- Баевский Р.М., Кирилов О.И., Клепкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука, 1984 [Baevsky RM, Kirilov OI, Klepkin SZ. Mathematical analysis of changes in heart rate during stress. Moscow: Nauka, 1984 (in Russian)].
- Standards of measurements, 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.
- Task Force report. Heart rate variability: physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996;93:1043-65. DOI:10.1161/01.CIR.93.5.1043
- 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)].
- Соболев А.В. Анализ вариабельности синусового ритма. В кн.: Функциональная диагностика: национальное руководство. Под ред. Н.Ф. Берестень, В.А. Сандрикова, С.И. Федорова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. Сер. Библиотека ФГБУ «НИИЦ кардиологии» Минздрава России. Гл. 2. Клиническая электрокардиология [Sobolev AV. Analysis of sinus rhythm variability. In: Functional diagnostics: national guidelines. Ed. NF Beresten, VA Sandrikov, SI Fedorov. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. Ser. Library of the FSBI "National Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Health of Russia. Ch. 2. Clinical electrocardiology (in Russian)].
- Хаятин В.М., Лукошкова Е.В. Колебания частоты сердечбиений: спектральный анализ. *Вестник аритмологии*. 2002;26:10-21 [Khaitiun VM, Lukoshkova EV. Kolebaniya chastoty serdtsebiений: Spektral'nyi analiz. *Vestnik aritmologii*. 2002;26:10-21 (in Russian)].
- Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Холтеровское и бифункциональное мониторирование ЭКГ и артериального давления. Изд. 2-е, испр. и доп. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2016 [Ryabykina GV, Sobolev AV. Holter and bifunctional monitoring of ECG and blood pressure. Ed. 2nd. Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2016 (in Russian)].
- Бойцов С.А., Белозерцева И.В., Кучмин А.Н. и др. Возрастные особенности изменения показателей вариабельности сердечного ритма у практически здоровых лиц. *Вестник аритмологии*. 2002;26:57-60 [Boitsov SA, Belozertseva IV, Kuchmin AN, et al. Vozrastnye osobennosti izmeneniya pokazatelei variabel'nosti serdechnogo ritma u prakticheski zdorovykh lits. *Vestnik aritmologii*. 2002;26:57-60 (in Russian)].
- Потешкина Н.Г., Туев А.В., Григориади Н.Е. Временной анализ вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией. *Вестник аритмологии*. 2002;30:54-7 [Poteshkina NG, Tuev AV, Grigoriadi NE. Vremennoi analiz variabel'nosti serdechnogo ritma u bol'nykh arterial'noi gipertenziei. *Vestnik aritmologii*. 2002;30:54-7 (in Russian)].
- Кахраманова С.М., Бахшалиев А.Б., Насруллаев Н.С. Вариабельность сердечного ритма при гипертонической болезни. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(8):96-101 [Kakhramanova SM, Bakhshaliyev AB, Nasrullaev NS. Variabel'nost' serdechnogo ritma pri gipertonicheskoi bolezni. *Kardiovaskuliarnaya terapiya i profilaktika*. 2010;9(8):96-101 (in Russian)].
- Mortara A, La Rovere M, Pinna G, et al. Nonselective betaadrenergic blocking agent, carvedilol, improves arterial baroreflex gain and heart rate variability in patients with stable chronic heart failure. *JACC*. 2000;1:1612-8.
- Рябыкина Г.В., Чазова И.Е., Мычка В.Б., и др. Динамика вариабельности ритма сердца при лечении артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2008;7:18-24 [Riabykina GV, Chazova IE, Mychka VB, et al. Dinamika variabel'nosti ritma serdtsa pri lechenii arterial'noi gipertonii. *Kardiologiya*. 2008;7:18-24 (in Russian)].
- Hamada T, Watanabe M, Kaneda T. Evaluation of changes of sympathetic nerve activity and heart rate in essential hypertension patients induced by amlodipine and nifedipine. *J Hypertens*. 1998;16(1):111-8.
- McGowan CL, Swiston JS, Notarius CF, et al. Discordance between microneurographic and heart rate spectral indices of sympathetic activity in pulmonary arterial hypertension. *Heart*. 2009;95:754-8.
- Velez-Roa S, Giarka A, Najem B, et al. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. *Circulation*. 2004;110:1308-12.
- Wensel R, Jilek C, Dorr M, et al. Impaired cardiac autonomic control relates to disease severity in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;34:895-901.
- Алгул F, Батыралиев TA, Феттер DV, et al. Decreased heart rate variability in sickle cell anemia as effect of pulmonary arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2019;59(4):39-44.
- Carvalho CG, Bresler R, Zhi YX, et al. Heart rate variability in pulmonary hypertension with and without sleep apnea. *Heliyon*. 2019;5:1-8.
- Yi HT, Hsieh YC, Wu TJ, et al. Heart rate variability parameters and ventricular arrhythmia correlate with pulmonary arterial pressure in adult patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Heart Lung*. 2014;43:534-40.
- Иродова Н.Л. Клиническое значение нарушений в симпатoadrenalовой системе и beta-2 адrenoceptor-зависимой аденилатциклазной системе лимфоцитов у больных с первичной легочной гипертензией и влияние на них дилатрандом (карведилолом): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002 [Irodova NL. Klinicheskoe znachenie narushenii v simpatoadrenalovoi sisteme i beta-2 adrenoceptor-zavisimoi adenilattsiklaznoi sisteme limfotsitov u bol'nykh s pervichnoi legochnoi gipertenziei i vliyanie na nikh dilatrandom (karvedilolom): avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2002 (in Russian)].
- Fauchier L, Babuty D, Melin A, et al. Heart rate variability in severe right or left heart failure: the role of pulmonary hypertension and resistances. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(2):181-5.
- Witte C, Meyer zur Heide Genannt Meyer-Arend JU, Andrie R, et al. Heart rate variability and arrhythmic Burden in Pulmonary Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2016;25:9-22.
- Qian Z, Fan A, Dawa, et al. Retrospective cohort analysis of heart rate variability in patient with high altitude pulmonary hypertension in Tibet. *Clin Cardiol*. 2020;43:298-304. DOI:10.1002/clc.2312
- Рябыкина Г.В., Соболев А.В., Архипова О.А., и др. Холтеровское мониторирование ЭКГ при обследовании больных идиопатической легочной гипертензией. Ч. 1. Особенности сердечного ритма у больных идиопатической легочной артериальной гипертензией. *Терапевт*. 2013;4:4-14 (in Russian)].
- Соболев А.В. Новый подход к оценке индивидуальной суточной вариабельности ритма сердца у пациента. *Кардиология*. 2003;8:16-21 [Sobolev AV. Novyi podkhod k otsenke individual'noi sutochnoi variabel'nosti ritma serdtsa u patientsia. *Kardiologiya*. 2003;8:16-21 (in Russian)].
- Соболев А.В., Талабанов П.Г., Рябыкина Г.В., и др. Новые подходы к анализу суточной вариабельности синусового ритма при оценке антигипертензивного эффекта различных препаратов. *Системные гипертензии*. 2019;16(4):70-9 [Sobolev AV, Talabanov PG, Ryabykina GV, et al. New approaches to the analysis of the daily variability of sinus rhythm when assessing the antihypertensive effect of various drugs. *Systemic Hypertension*. 2019;16(4):70-9 (in Russian)].
- Соболев А.В., Рябыкина Г.В., Кожемякина Е.Ш. Новый метод анализа суточной вариабельности синусового ритма на длительных промежутках времени, учитывающий наличие на ритмограммы двойных изломов. *Современная функциональная диагностика*. 2017;1:22-6 [Sobolev AV, Riabykina GV, Kozhemiakina ESh. Novyi metod analiza sutochnoi variabel'nosti sinusovogo ritma na dlitel'nykh promezhutkakh vremeni, uchityvaiushchii nalichie na ritmogrammy dvoynykh izlomov. *Sovremnnaia funktsional'nai diagnostika*. 2017;1:22-6 (in Russian)].
- 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):43-9 [Sobolev AV, Ryabykina GV, Kozhemiakina ESh. Specificity of the influence of double breaks in the rhythmogram on the daily variability of the sinus rhythm in patients with pulmonary and arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2021;18(1):43-9 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.09.2021



OMNIDOCOR.RU

# Ренальная денервация почечных артерий при резистентной артериальной гипертензии: клинический и органопротективный эффект

Л.И. Гапон<sup>✉</sup>, Е.В. Микова, Д.В. Кривоночкин, Н.Ю. Савельева, А.Ю. Жернова, Е.Л. Александрович

Тюменский кардиологический научный центр – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Тюмень, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить клиническую эффективность ренальной денервации (РДН) почечных артерий в лечении больных резистентной артериальной гипертензией (РАГ) по сравнению с группой медикаментозной терапии в условиях длительного наблюдения и возможность воздействия РДН на органы-мишени (сердце, почки).

**Материалы и методы.** Обследовали 80 пациентов с РАГ (средний возраст 54,30±10,19 года). Больных разделили на 2 группы: основную группу (1-я) составили 40 пациентов с РАГ на антигипертензивной терапии, которым проводилась РДН, в группу сравнения (2-я) вошли 40 больных РАГ только на антигипертензивной терапии. Различия между группами по полу и возрасту оказались статистически не значимы ( $p>0,05$ ). Длительность АГ в среднем составила 18,63±8,96 года. Наблюдение осуществляли в течение года.

**Результаты.** В группе РДН подтверждается снижение не только офисного, но и среднесуточного, среднедневного и средненочного уровня артериального давления (АД), изменения оказались более выраженными среди показателей систолического АД (САД): ΔСАД среднесуточного – 17,36±9,31 мм рт. ст. ( $p<0,001$ ), ΔСАД среднедневного – 17,18±10,53 мм рт. ст. ( $p<0,001$ ), ΔСАД средненочного – 19,22±10,76 мм рт. ст. ( $p<0,001$ ). При этом в группе медикаментозной терапии значения среднесуточных, максимальных, минимальных, среднедневных и средненочных САД и диастолического АД через 12 мес статистически значимо не изменились. Проведение РДН при РАГ сопровождается уменьшением гипертрофии левого желудочка при наличии исходной гипертрофии ( $p<0,05$ ), снижением суточной микроальбуминурии ( $p<0,05$ ), уменьшением скорости кровотока в сегментарных ( $p<0,05$ ) и межлобковых артериях ( $p<0,01$ ) почек.

**Заключение.** Применение РДН почечных артерий у больных РАГ не только оказывает антигипертензивный эффект, но и положительно влияет на органы-мишени АГ (сердце, почки).

**Ключевые слова:** резистентная артериальная гипертензия, ренальная денервация почечных артерий, органы-мишени

**Для цитирования:** Гапон Л.И., Микова Е.В., Кривоночкин Д.В., Савельева Н.Ю., Жернова А.Ю., Александрович Е.Л. Ренальная денервация почечных артерий при резистентной артериальной гипертензии: клинический и органопротективный эффект. Системные гипертензии. 2021; 18 (3): 153–160. DOI: 10.26442/2075082X.2021.3.201090

ORIGINAL ARTICLE

## Renal artery denervation in patients with resistant arterial hypertension: clinical and organ-protective effect

Liudmila I. Gapon<sup>✉</sup>, Ekaterina V. Mikova,  
Dmitrij V. Krinochkin, Nina Yu. Savelyeva,  
Anna Yu. Zherzhova, Ekaterina L. Aleksandrovich

Tyumen Cardiology Research Center –  
Branch of the Tomsk National Research Medical  
Center, Tyumen, Russia

For citation: Gapon LI, Mikova EV, Krinochkin DV,  
Savelyeva NYu, Zherzhova AYU, Aleksandrovich EL.  
Renal artery denervation in patients with resistant  
arterial hypertension: clinical and organ-protective  
effect. Systemic Hypertension. 2021; 18 (3): 153–160.  
DOI: 10.26442/2075082X.2021.3.201090

## Abstract

**Aim.** To assess the clinical efficacy of renal artery denervation (RAD) in treatment of patients with resistant arterial hypertension (RAH) compared to patients taking drug therapy (DT) at long-term follow-up and the possibility of RAD impact on target organs (heart, kidneys).

**Materials and methods.** 80 RAH patients were examined (mean age 54.30±10.19 years). Patients were divided in two groups: the basic group was comprised of 40 RAH patients taking antihypertensive DT, who underwent RAD (gr. 1) and comparison group was composed of 40 RAH patients taking only antihypertensive DT (gr. 2). Gender and age differences between groups were statistically insignificant ( $p>0.05$ ). Mean duration of AH was 18.63±8.96 years. The follow-up was carried out during one year.

**Results.** In RAD group there was confirmed decrease not only in the office, but also in the average day-time and night-time blood pressure (BP), changes were more significant in systolic BP (SBP) indicators: the overall daytime ΔSBP was 17.36±9.31 mmHg ( $p<0.001$ ), the average day-time ΔSBP was 17.18±10.53 mmHg ( $p<0.001$ ), the average night-time ΔSBP was 19.22±10.76 mmHg ( $p<0.001$ ). At the same time, in DT group changes in values of overall, maximum, minimum, average day-time and average night-time SBP and diastolic BP were not statistically significant in 12 months. RAD in RAH was accompanied by decrease in left ventricular hypertrophy with initial hypertrophy ( $p<0.05$ ), decrease in microalbuminuria ( $p<0.05$ ), decrease in velocity in segmental ( $p<0.05$ ) and interlobar renal arteries ( $p<0.01$ ).

**Conclusion.** RAD in patients with RAH had not only antihypertensive effect but also positive effect on target organs of AH (heart, kidneys).

**Keywords:** resistant arterial hypertension, renal artery denervation, target organs

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Гапон Людмила Ивановна – д-р мед. наук, проф., науч. рук. отд-ния артериальной гипертензии и коронарной недостаточности ТКНЦ – филиал ФГБНУ ТНИМЦ, засл. деят. науки РФ. E-mail: gapon@infarkta.net; ORCID: 0000-0002-3620-0659

Микова Екатерина Викторовна – мл. науч. сотр. отд-ния артериальной гипертензии и коронарной недостаточности ТКНЦ – филиал ФГБНУ ТНИМЦ. E-mail: MikovaEV@infarkta.net; ORCID: 0000-0002-3234-0350

<sup>✉</sup>Liudmila I. Gapon – D. Sci. (Med.), Prof., Tyumen Cardiology Research Center – branch of the Tomsk National Research Medical Centers. E-mail: gapon@infarkta.net; ORCID: 0000-0002-3620-0659

Ekaterina V. Mikova – Res. Assist., Tyumen Cardiology Research Center – branch of the Tomsk National Research Medical Center. E-mail: MikovaEV@infarkta.net. ORCID: 0000-0002-3234-0350

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных хронических заболеваний, поражающих более 1 млрд населения земного шара, при этом установлена линейная связь между уровнем артериального давления (АД) и риском сердечно-сосудистых событий. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения от осложнений АГ ежегодно погибает более 10 млн пациентов [1]. Несмотря на применение современных высокоэффективных препаратов для лечения АГ, результативность терапии этого заболевания во всем мире остается низкой. По итогам исследования ЭССЕ, в России только 14% мужчин и 30% женщин получают эффективное лечение АГ с достижением целевого уровня АД [2]. Согласно клиническим рекомендациям «АГ у взрослых», одобренным Научно-практическим советом Минздрава России, резистентная АГ (РАГ) диагностируется в случаях, когда назначение 3 антигипертензивных препаратов (включая диуретик) в оптимальных или максимально переносимых дозах не приводит к достижению целевого АД ниже 140 и/или 90 мм рт. ст. у приверженных лечению пациентов. При этом отсутствие контроля АД подтверждено измерением АД вне медицинского учреждения – суточное (СМАД) или домашнее мониторирование АД, а вторичные причины АГ исключены [3]. Распространенность РАГ изучена недостаточно, специальные эпидемиологические исследования отсутствуют, показатели зависят от профиля лечебного учреждения и диагностических возможностей. Однако в течение последнего десятилетия отмечается увеличение распространенности РАГ, обусловленное старением населения, увеличением частоты ожирения, сахарного диабета и заболеваний почек.

Препаратами 1-й линии для лечения АГ являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) в комбинации с диуретиками или антагонистами кальция (АК). При отсутствии эффекта больной должен получать трехкомпонентную терапию: ИАПФ (АРА) в сочетании с диуретиком и АК. Если пациент соблюдает мероприятия по изменению образа жизни, получает лечение с использованием оптимальных (или максимальных переносимых) доз 3 лекарственных препаратов и более, включая ИАПФ или АРА, АК, диуретик, и не достигает снижения систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) до значений <140 мм рт. ст. и/или <90 мм рт. ст. соответственно, то мы можем полагать наличие рефрактерной АГ, тогда 4-м препаратом должен быть антагонист альдостерона. Но прежде чем мы диагностируем рефрактерную АГ, необходимо подтвердить неадекватность

контроля АД с помощью СМАД и/или домашнего мониторирования АД, исключить причины псевдорезистентности и вторичной АГ, убедиться в приверженности пациента лечению [1, 3].

Лечение рефрактерной АГ представляется достаточно сложной проблемой. Несмотря на высокую эффективность и доступность всего спектра антигипертензивных препаратов основных групп, достижение целевого уровня АД является трудной задачей. С увеличением количества назначаемых препаратов снижается приверженность пациентов лечению, что в свою очередь способствует повышению осложнений заболевания. Все перечисленное привлекает внимание к немедикаментозным методам лечения АГ, одним из которых является высокочастотная денервация почечных артерий (ПА) [4–6].

Десятилетний период применения ренальной денервации (РДН) в лечении РАГ подтвердил эффективность и безопасность метода не только в отдельных наблюдениях, но и в многоцентровых клинических исследованиях Symplicity HTN-1 и Symplicity HTN-2 [7, 8].

Первые в России процедуры РДН выполнили в середине декабря 2011 г. в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. Осложнений как со стороны области манипуляции, так и со стороны места пункции не зарегистрировали. По данным СМАД отмечалось выраженное снижение САД с  $174 \pm 12$  до  $145 \pm 10$  мм рт. ст. через 3 сут после вмешательства. Устойчивый гипотензивный эффект подтвердился результатами СМАД через 1 мес после денервации – уровень САД в среднем составил  $131 \pm 6$  мм рт. ст. Эти данные оказались сопоставимыми с данными исследования Symplicity HTN-1 [9].

Дальнейшие исследования подтвердили эффективность и безопасность метода РДН ПА в комбинированном лечении больных с рефрактерным течением АГ [10–12]. Однако данные многоцентрового проспективного слепого рандомизированного контролируемого исследования Symplicity HTN-3 не показали значимого различия в снижении АД у больных группы контроля и группы денервации [13]. Данный факт привел к снижению класса рекомендации и уровню доказательности в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества по гипертонии в 2018 г. Анализ последних исследований по РДН ПА с применением различных устройств представлен в обзоре литературы [14].

Хотя Европейские рекомендации по АГ (2018 г.) не предусматривают РДН в качестве рутинного лечения РАГ, но подчеркивают необходимость клинических исследований для получения дополнительных доказательств безопасно-

## Информация об авторах / Information about the authors

*Криночкин Дмитрий Владиславович* – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. инструментальной диагностики ТКНЦ – филиал ФГБУ ТНИМЦ. E-mail: [krin@infarkta.net](mailto:krin@infarkta.net); ORCID: 0000-0003-4993-056X

*Савельева Нина Юрьевна* – канд. мед. наук, доц., ст. науч. сотр. отд-ния артериальной гипертензии и коронарной недостаточности ТКНЦ – филиал ФГБУ ТНИМЦ. E-mail: [nkard@rambler.ru](mailto:nkard@rambler.ru); ORCID: 0000-0002-7146-8327

*Жержова Анна Юрьевна* – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния артериальной гипертензии и коронарной недостаточности ТКНЦ – филиал ФГБУ ТНИМЦ. E-mail: [zherzhova@me.com](mailto:zherzhova@me.com); ORCID: 0000-0002-3271-015X

*Александрович Екатерина Леонидовна* – мл. науч. сотр. отд-ния артериальной гипертензии и коронарной недостаточности ТКНЦ – филиал ФГБУ ТНИМЦ. E-mail: [gapon@infarkta.net](mailto:gapon@infarkta.net)

*Dmitrij V. Krinochkin* – Cand. Sci. (Med.), Tyumen Cardiology Research Center – branch of the Tomsk National Research Medical Center. E-mail: [krin@infarkta.net](mailto:krin@infarkta.net); ORCID: 0000-0003-4993-056X

*Nina Yu. Savelyeva* – Cand. Sci. (Med.), Docent, Tyumen Cardiology Research Center – branch of the Tomsk National Research Medical Center. E-mail: [nkard@rambler.ru](mailto:nkard@rambler.ru); ORCID: 0000-0002-7146-8327

*Anna Yu. Zherzhova* – Cand. Sci. (Med.), Tyumen Cardiology Research Center – branch of the Tomsk National Research Medical Center. E-mail: [zherzhova@me.com](mailto:zherzhova@me.com); ORCID: 0000-0002-3271-015X

*Ekaterina L. Aleksandrovich* – Res. Assist., Tyumen Cardiology Research Center – branch of the Tomsk National Research Medical Center. E-mail: [gapon@infarkta.net](mailto:gapon@infarkta.net)

сти и эффективности этого метода. Такие же позиции по лечению РАГ представлены в Российских рекомендациях по АГ (2020 г.).

Краткосрочный антигипертензивный эффект РДН в терапии РАГ не вызывает сомнений, однако требуют уточнения длительность клинического эффекта, определение факторов, обеспечивающих оптимальный антигипертензивный эффект, возможность органопротективного воздействия, безопасность процедуры по отношению к почкам.

**Цель исследования** – оценка клинической эффективности РДН в лечении больных РАГ по сравнению с группой сравнения в условиях длительного наблюдения и возможность воздействия РДН на органы-мишени (сердце, почки).

## Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Тюменского кардиологического научного центра, филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ» РАН. Протокол исследования одобрил этический комитет учреждения. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие. В исследование вошли 80 больных с установленным ранее диагнозом РАГ, возраст которых составил от 27 до 70 лет (средний возраст  $54,30 \pm 10,19$  года), из них в процентном соотношении мужчины – 50% испытуемых (20/40), как и женщины – 50% (20/40). Средний возраст исследуемых мужчин –  $50,85 \pm 11,28$  года, женщин –  $57,75 \pm 7,80$ . Методом стратификационной рандомизации исследуемых разделили на 2 группы: в основную группу (1-я) вошли 40 пациентов с РАГ на антигипертензивной терапии (АГТ), которым проводилась симпатическая радиочастотная денервация ПА, группу сравнения (2-я) составили 40 больных с РАГ только на АГТ. Различия между группами по полу и возрасту оказались статистически не значимы ( $p > 0,05$ ). Длительность АГ в среднем –  $18,63 \pm 8,96$  года. Обязательным условием являлась неизменяемая в течение всего периода исследования АГТ, которую составляли ИАПФ – у 25% пациентов, блокаторы рецепторов ангиотензина – 75%, диуретики – 97,5%, блокаторы кальциевых каналов – 92,5%, антагонисты альдостерона – 90%,  $\beta$ -адреноблокаторы – 87,5%, препараты центрального действия – 85%. Индекс массы тела пациентов в общей когорте в среднем –  $35,00 \pm 6,19$  кг/м<sup>2</sup>, без статистически значимых гендерных отличий.

Операция катетерной денервации ПА осуществлялась в рентген-операционной с применением низкопрофильного катетера с электродом на конце с использованием высокочастотного генератора устройства Symplicity RDN system (Medtronic, США). При мощности воздействия 8 Вт и температуре 60°C среднее число аппликаций на обе ПА составило  $12,85 \pm 2,27$ . Длительность процедуры симпатической денервации в среднем –  $68,00 \pm 10,93$  мин.

Уровень офисного АД у пациентов обеих групп оценивали исходно и через 1, 3, 6, 12 мес. Исходно и через 12 мес после РДН ПА проводили СМАД, определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD, уровень суточной микроальбуминурии (МАУ) на аппарате Clima MC-15 и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) на аппарате Philips IE 33. ММЛЖ рассчитывали по формуле R. Devereux:  $\text{ММЛЖ} = 0,8 \times [1,04 \times (\text{МЖП} + 3\text{СЛЖ} + \text{КДР})^3 - \text{КДР}^3] + 0,6$  (г/м). ИММЛЖ вычислялся как процентное отношение ММЛЖ к площади поверхности

тела (BSA), где  $\text{BSA (м}^2) = 0,0001 \times (71,84) \times (V)^{0,425} \times (R)^{0,725}$  (V, кг; R, см). Наличие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) устанавливали при величине ИММЛЖ, превышающей 115 г/м<sup>2</sup> для мужчин и 95 г/м<sup>2</sup> у женщин (Российское кардиологическое общество, 2013). У пациентов группы сравнения выполняли аналогичные исследования.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics 21.0. Результаты представлены в виде  $M \pm SD$  (среднее  $\pm$  среднее квадратичное отклонение). Значимость различий непрерывных величин устанавливали при помощи непарного двухвыборочного t-критерия Стьюдента при нормальном распределении переменных либо непараметрического U-критерия Манна-Уитни при ненормальном распределении. Для сопоставления 2 парных (связанных) выборок использовался непараметрический статистический критерий Вилкоксона. Для всех видов анализа отличия считались статистически значимыми при двустороннем уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Офисное АД традиционно является основным критерием клинической эффективности терапии АГ. По данным нашего исследования, результаты офисного измерения АД через 1 год показали выраженный антигипертензивный эффект только в группе РДН. Установлено статистически значимое ( $p < 0,001$ ) снижение уровня как САД ( $\Delta = -33,56 \pm 23,23$  мм рт. ст.), так и ДАД ( $\Delta = -18,97 \pm 14,37$  мм рт. ст.) в группе РДН. Через 12 мес у 89,7% (35/39) пациентов по САД и у 82% (32/39) по ДАД в группе РДН отмечалась динамика снижения АД. В группе медикаментозной терапии (МТ) через 1 год только у 52,5% (21/40) больных по САД и у 30% (12/40) по ДАД отмечалась положительная динамика АД.

Подобные результаты получены в аналогичных по дизайну исследованиях. В работе сотрудников Тюменского кардиологического научного центра наблюдался выраженный антигипертензивный эффект проведенной абляции со снижением офисного САД на 29,1 мм рт. ст. и ДАД на 14,8 мм рт. ст. [15]. В проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании SPYRAL NTH-ON MED доказано снижение офисного САД на 9,4 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) и офисного ДАД на 5,2 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) в отличие от группы сравнения, в которой изменения уровня АД были статистически не значимы [16].

Результаты СМАД у больных РАГ через 1 год после РДН ПА и группы сравнения представлены в табл. 1.

В группе РДН установлено статистически значимое снижение среднесуточного САД через 1 год на 6,2% ( $p < 0,001$ ) и среднесуточного ДАД на 6,3% ( $p < 0,001$ ). Между среднесуточными показателями отмечалась статистически значимая динамика уменьшения САД через 12 мес после проведения процедуры РДН на 6% ( $p < 0,001$ ) и ДАД на 5,9% ( $p < 0,001$ ). Среднедневные показатели САД и ДАД в группе РДН также статистически значимо снизились через 12 мес на 7,7 и 9% соответственно.

По всем показателям дневных и ночных максимальных и минимальных САД через 12 мес в группе РДН выявилась положительная динамика уменьшения САД в отличие от показателей дневного максимального ДАД, где отсутствовало снижение АД. В группе РДН подтверждается снижение как дневного, так и ночного уровня АД, хотя изменения оказа-

**Таблица 1. Показатели САМД исходно и в динамике при РАГ, М±SD**  
**Table 1. Characteristics of ABPM at baseline and in dynamics in RAH, M±SD**

Показатель, мм рт. ст.	РДН		МТ	
	исходно	через 12 мес	исходно	через 12 мес
САД среднесуточное	161,10±16,91	150,74±17,65***	157,55±19,96	155,40±17,02
ДАД среднесуточное	95,60±11,80	89,54±11,60***	91,60±12,01	90,93±11,19
САД среднедневное	164,98±17,41	154,92±17,18***	161,48±18,90	157,35±17,36
ДАД среднедневное	99,05±12,43	93,18±11,15***	94,85±10,82	92,95±11,64
САД средненочное	151,78±19,47	140,10±21,41***	144,68±23,18	147,80±19,83
ДАД средненочное	87,45±12,52	80,44±14,46***	80,60±17,76	83,00±12,16
САД дневное максимальное	198,03±21,40	189,26±20,81*	189,38±19,79	189,75±22,35
ДАД дневное максимальное	121,75±15,77	119,13±15,35	120,68±13,64	114,60±15,29
САД ночное максимальное	173,95±22,34	160,67±22,66***	166,30±24,82	165,65±25,05
ДАД ночное максимальное	103,63±14,26	95,54±14,40**	97,63±15,08	97,43±16,70
САД дневное минимальное	136,28±17,02	125,23±17,89***	129,98±13,48	130,15±16,64
ДАД дневное минимальное	78,95±12,90	69,62±13,87**	73,83±12,52	72,90±12,48
САД ночное минимальное	133,63±20,20	123,46±21,98**	128,43±22,79	129,73±18,15
ДАД ночное минимальное	73,63±13,34	68,79±15,93*	69,70±14,37	69,50±12,26

Здесь и далее в табл. 4: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ ; различия в группах в динамике статистически значимы; критерий Вилкоксона; различия между группами РДН и МТ статистически значимы, двусторонний критерий Манна–Уитни.

лись более выраженными среди показателей САД:  $\Delta$ САД дневного среднесуточного – 17,36±9,31 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ),  $\Delta$ САД среднедневного – 17,18±10,53 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ),  $\Delta$ САД средненочного – 19,22±10,76 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). При этом в группе МТ значения общих, максимальных, минимальных, среднедневных и средненочных САД и ДАД через 12 мес статистически значимо не изменились.

АД свойственны определенные колебания значений в течение суток (вариабельность АД), которые могут быть выявлены только при САМД. Повышение вариабельности АД сопровождается увеличением частоты обнаружения атеросклеротических изменений сонных артерий, микрососудистых патологий глазного дна, эхокардиографических признаков ГЛЖ [17, 18]. А так как по данным литературы вариабельность АД четко коррелирует с поражением органов-мишеней и риском сердечно-сосудистых осложнений [19, 20], то следующим изучаемым показателем стала вариабельность АД. Согласно полученным результатам число пациентов с повышенной вариабельностью АД между исследуемыми группами статистически значимо не отличалось. У большинства (67,5%) пациентов исходно в обеих исследуемых группах наблюдалась повышенная вариабельность АД, в большей степени связанная с SD САД в дневное время. Следует отметить, что в группе РДН через 12 мес после оперативного вмешательства отмечалась тенденция к снижению количества пациентов с колебаниями АД, превышающими физиологические значения, но динамика оказалась статистически не значимой ( $p > 0,05$ ). Отсутствие существенных изменений показателей вариабельности в динамике, возможно, связано с очень высоким сердечно-сосудистым риском у пациентов с РАГ и/или длительностью АГТ.

Для успешного лечения АГ важно не только снижение АД, но и положительное влияние на органы-мишени. Наиболее значимыми с позиции прогноза жизни и развития осложнений являются изменения морфофункциональных

параметров сердечно-сосудистой системы (ССС). В обзоре О.Д. Остроумовой собраны исследования, посвященные взаимосвязи повышенного тонуса симпатической нервной системы с наличием ГЛЖ [21]. Существует взаимосвязь между увеличением ММЛЖ и интенсивностью высвобождения норадреналина из симпатических нервных волокон сердца [22]. Если рассматривать почечную денервацию как метод терапии больных РАГ, то возникает вопрос о возможной положительной динамике деформации ЛЖ в продольном направлении при снижении симпатической активности. С другой стороны, остается неясным, как будет изменяться гемодинамика сердца в ответ на повышение вагусной активности как ответной реакции на снижение активности симпатических нервов.

Наши исследования показали, что размеры и геометрия сердца, как и гемодинамические параметры деятельности сердечной мышцы, исходно и через 12 мес в обеих группах статистически значимо не отличались. У 75% (30/40) пациентов в группе РДН и 85% (34/40) в группе МТ установили ГЛЖ, различий между группами не выявлено (двусторонний точный критерий Фишера). Через 12 мес ГЛЖ обнаружили в группе РДН у 77,5% (31/40) и 87,5% (35/40) в группе МТ, различий между группами не установлено (двусторонний точный критерий Фишера). У всех пациентов, принимавших участие в исследовании, была сохранная систолическая функция сердца в начале исследования и в контрольной точке через 12 мес. Нами проведено дополнительное разделение обеих групп на когорты пациентов, имеющих исходно ГЛЖ и с нормальными показателями структурных параметров сердца. Полученные данные представлены в табл. 2.

Результаты позволили установить, что РДН при проспективном наблюдении сопровождается регрессом ГЛЖ за счет, по всей видимости, положительного влияния на гемодинамические параметры ССС. Такое же разделение группы МТ не привело к снижению ГЛЖ, характеризова-

**Таблица 2. Динамика основных структурно-функциональных показателей сердца у больных РАГ с наличием ГЛЖ после РДН, М±SD****Table 2. Dynamics of the main structural and functional parameters of the heart in patients with RAH and LVH after RD, M±SD**

Показатель	Группа РДН с ГЛЖ, n=30		Группа РДН без ГЛЖ, n=10	
	исходно	через 12 мес	исходно	через 12 мес
ММЛЖ, г	265,70±66,25	261,09±53,72	214,77±36,23 <sup>^</sup>	241,04±53,35*
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	129,70±20,94	124,49±21,32*	98,21±7,71 <sup>^^</sup>	108,25±16,99

\* $p < 0,05$ , различия в группах в динамике статистически значимы, критерий Вилкоксона; <sup>^</sup> $p < 0,05$ ; <sup>^^</sup> $p < 0,001$ , различия между группами РДН и МТ статистически значимы, двусторонний критерий Манна–Уитни.

**Таблица 3. Динамика показателей выделительной функции почек у пациентов с РАГ после РДН, М±SD****Table 3. Dynamics of renal excretory function parameters in patients with RAH after RD, M±SD**

Показатель	Группа РДН, n=40		Группа МТ, n=40	
	исходно	через 12 мес	исходно	через 12 мес
СКФ (MDRD), мл/мин	98,19±18,75	89,31±22,07**	90,50±21,52	81,38±18,16**
Креатинин, мкмоль/л	69,45±16,43	74,08±15,29**	75,96±15,51	81,95±17,06 <sup>^</sup>
Мочевина, ммоль/л	5,8±1,09	6,32±1,60	6,62±1,59	6,46±2,32

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; различия в группах в динамике статистически значимы, критерий Вилкоксона; <sup>^</sup> $p < 0,05$ ; различия между группами РДН и МТ статистически значимы, двусторонний критерий Манна–Уитни.

**Таблица 4. Динамика основных скоростных показателей на разных уровнях ПА-кровотока у пациентов РАГ после РДН, М±SD****Table 4. Dynamics of basic velocity indices at different levels of RA blood flow in patients with RAH after RD, M±SD**

Показатель	Группа РДН исходно, n=40		Группа РДН через 12 мес, n=40		
	правая	левая	правая	левая	
V макс. брюшной аорты, см/с	71,13±11,29		67,62±11,65*		
Ствол ПА	Диаметр, мм	4,49±0,72	4,51±0,76	4,54±0,72	4,56±0,75
	V систолическая, см/м	105,51±29,37	106,97±35,18	111,85±41,62	103,15±30,89
	V к.д., см/м	32,85±11,12	33,00±12,99	33,54±15,43	32,67±13,30
	ИЦС, см/с	0,68±0,06	0,69±0,06	0,70±0,05	0,69±0,7
	RAR, см/с	1,56±0,55	1,63±0,91	1,68±0,65	1,49±0,5
Сегментарные артерии	V систолическая, см/м	62,28±9,90	61,77±10,52	60,33±7,40	59,28±6,76
	V к.д., см/м	21,05±5,75	21,51±5,93	20,10±5,38*	20,13±5,36*
	ИЦС, см/с	0,66±0,07	0,65±0,07	0,67±0,07	0,66±0,07
	RAR, см/с	0,92±0,25	0,91±0,26	0,91±0,12	0,89±0,12
Междолевые артерии	V систолическая, см/м	41,91±6,29	41,33±6,49	40,33±6,50	40,67±6,35
	V к.д., см/м	13,72±3,22	13,72±3,35	12,62±3,61**	12,87±3,43
	ИЦС, см/с	0,67±0,07	0,66±0,08	0,69±0,07	0,68±0,07
	RAR, см/с	0,62±0,17	0,61±0,16	0,61±0,11	0,61±0,12

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ ; различия в группах в динамике статистически значимы, критерий Вилкоксона.

**Примечание.** V систолическая – систолическая скорость кровотока; RAR – ренально-аортальное соотношение; ИЦС (RI) – индекс циркуляторного сопротивления.

лось увеличением толщины задней стенки ЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ, что подтверждает утверждение о том, что гипертрофия миокарда является компенсаторной реакцией сердечной мышцы на стабильно высокие значения АД вопреки длительной АГТ. Следует подчеркнуть, что, несмотря на повышение средних значений ИММЛЖ в группе пациентов исходно с нормальной геометрией ЛЖ (+10,22%), полученные результаты нельзя считать статистически значимыми по причине малой исследуемой выборки.

Согласно данным литературы, в крупных международных и отечественных исследованиях фиксируются неоднозначные результаты динамики структурно-функциональных изменений сердца после РДН. Регресс ГЛЖ

отмечен после РДН и не связан с динамикой АД [23–26]. В то же время другие авторы в аналогичном по дизайну исследовании не определили какую-либо статистически значимую динамику показателей ГЛЖ [27]. Возможно, отсутствие выраженного кардиопротективного эффекта в нашем исследовании РДН объясняется недостаточностью периода наблюдения и/или наличием исходно выраженной гипертрофии миокарда ЛЖ, длительностью основного заболевания.

Нефропротективный эффект РДН изучен недостаточно. В экспериментальных исследованиях показано, что при полной денервации ПА вазодилататорный эффект приводит к мгновенным эффектам у крыс в виде повышения

натрийуреза, диуреза и увеличения СКФ, возможна остановка прогрессирования почечной недостаточности [28]. Клинические данные показали не только безопасность РДН ПА у больных РАГ, но и положительное влияние процедуры на почечный кровоток [29]. Имеются единичные сведения о снижении уровня МАУ, креатинина и протеинурии [30], в том числе после развития хронической почечной недостаточности [31].

СКФ как параметр является универсальным индикатором поражения почек на разных стадиях: ранние, промежуточные и более поздние. Динамика СКФ не характеризуется однонаправленным вектором изменений. На ранних стадиях поражения выделительной системы при АГ скорость фильтрации в почках увеличивается, а на более поздних стадиях происходит ее снижение. Более того, установлена обратная корреляционная связь между параметрами СКФ и МАУ. Снижение СКФ является независимым предиктором развития различных осложнений и поражений органов-мишеней в условиях АГ. СКФ – также достоверный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [32].

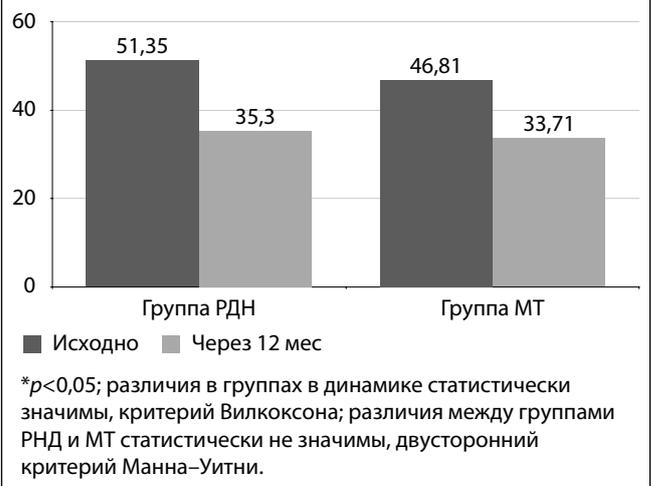
Проведенный нами анализ выделительной функции почек представлен в табл. 3.

Из представленных результатов следует, что в течение 1 года и в группе РДН, и группе МТ наблюдалось постепенное повышение уровня креатинина, более выраженное во 2-й ( $p < 0,05$ ). СКФ снижалась в обеих группах исследования ( $p < 0,01$ ). Возможно, такая динамика выделительной функции почек обусловлена развитием у больных нефроангиосклероза на фоне длительно протекающей АГ, наличием нефропатической макроангиопатии и другими структурно-функциональными изменениями почек, а также поражениями других органов-мишеней при АГ. В то же время показатель уровня мочевины в крови в исследуемой когорте пациентов оставался неизменным.

Общепринятая концепция кардиоренальных взаимоотношений, подразумевающая общность механизмов формирования и прогрессирования поражения ССС и почек при некоторых распространенных в общей популяции заболеваниях (эссенциальная АГ, метаболический синдром, хроническая сердечная недостаточность, распространенный атеросклероз), в настоящее время является основанием для применения многих терапевтических стратегий, эффективных прежде всего с прогностической точки зрения [1]. Особую актуальность в связи с этим приобретает поиск маркеров, достоверно описывающих нарушения кардиоренальных взаимоотношений и их динамику при применении соответствующих методов лечения. К числу таковых относят МАУ, представления о диагностическом значении которой претерпели в последние годы значительные изменения. В настоящий момент многочисленными экспериментальными исследованиями установлено, что наиболее ранним признаком поражения клубочков почек (в том числе в фазе функциональных изменений) является МАУ. Тесная связь МАУ с сердечно-сосудистыми заболеваниями определяет большой научно-исследовательский интерес к роли этого показателя как важного фактора общего и сердечно-сосудистого риска [32]. В многонациональном рандомизированном исследовании HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation) убедительно показано, что уровень МАУ имеет прямую корреляцию сильной силы с риском развития клинических проявлений ишемической

**Рис. 1. Динамика показателя суточной МАУ мочи у пациентов с РАГ после РДН,  $M \pm SD$ .**

**Fig. 1. Dynamics of daily MA in patients with RAH after RD,  $M \pm SD$ .**



болезни сердца, смертью и развитием сердечной недостаточности [33].

Наши результаты по влиянию РДН ПА на уровень МАУ представлены на рис. 1.

На рис. 1 показана динамика МАУ: в группе РДН через 12 мес установлено статистически значимое снижение уровня альбумина в суточной моче на 31,26% ( $p < 0,05$ ), в группе МТ – без статистически значимых изменений.

Одним из основных механизмов прогрессирования заболеваний почек и склеротических процессов является нарушение внутривисочечной гемодинамики в связи с развитием внутривисочечной гипертензии, которая приводит к повышению проницаемости базальных мембран капилляров клубочков и гломерулосклерозу. Ультразвуковая доплерография сосудов почек – метод визуальной оценки, позволяющий характеризовать особенности внутривисочечного кровотока, при помощи этого метода определяются расчетные индексы.

В оценке показателей внутривисочечной гемодинамики важная роль принадлежит индексу резистентности (ИР), который характеризует состояние микроциркуляторного русла и комплекс сосудистых факторов, таких как пульсовое давление, артериальная жесткость, а не только почечное сосудистое сопротивление [34]. Ранее установлена двойная роль ИР: с одной стороны, уменьшаясь со временем, он препятствует повреждению клубочков почек, а с другой, при его увеличении формируется ишемическое повреждение ткани почек. Также известно, что ИР находится в прямой корреляционной взаимосвязи с возрастом и в среднем ежегодно повышается на 0,002 усл. ед. за 1 год. В нефрологических исследованиях на достаточно большой выборке ( $n=202$ ) пациентов с гломерулонефритом и поражением интерстициальной ткани показано, что ИР почечных сосудов коррелирует с выраженностью склероза клубочков [35]. Показана связь между склерозом клубочков, интерстициальной тканью и ростом ИР [36]. Имеются данные о наличии прямой корреляционной взаимосвязи ИР с креатинином сыворотки и обратной связи со скоростными параметрами функции почек, что свидетельствует об измененной перфузии почек и, возможно, связано со снижением АД [37, 38].

Известно, что скоростные показатели кровотока и ИР сосудов уменьшаются по направлению от магистральной ПА к мелким интраартерным сосудам, что отражает особенность микроциркуляторного русла: в капиллярах скорость кровотока минимальна и не изменяется по фазам сердечного цикла, что обеспечивает обмен веществ [38].

Нами проведено изучение почечной гемодинамики при помощи метода импульсно-волновой доплерографии, оценены скоростные показатели: максимальная ( $V_{\text{макс}}$ ), конечно-диастолическая ( $V_{\text{к.д.}}$ ), средняя скорость кровотока ( $V_{\text{ср.}}$ ), а также определены ИР, пульсовой индекс (ПИ) и систоло-диастолическое отношение (СДО) на уровнях основной ПА, междолевых и междольковых артерий. Полученные результаты представлены в табл. 4.

Представленные результаты показывают, что максимальная систолическая скорость кровотока брюшной аорты снизилась через 12 мес на 4,91% ( $p < 0,05$ ), что, возможно, связано с уменьшением системного АД после проведения РДН. При этом установлено снижение скоростных показателей в области сегментарных ( $p < 0,05$ ) и междолевых артерий ( $p < 0,01$ ), что доказывает положительное влияние интервенционного лечения на сосуды малого диаметра почек. Интегрально об этом свидетельствует уменьшение соотношения максимальной скорости в ПА и брюшной аорте ( $p < 0,05$ ).

## Заключение

Применение РДН ПА у больных РАГ оказывает антигипертензивный эффект со снижением как офисного, так и среднесуточного, среднедневного и средненочного АД по сравнению с пациентами с РАГ на сопоставимой многокомпонентной гипотензивной терапии в течение 1 года наблюдения. Оказывает ли РДН ПА органопротективное действие? Хотя достоверное снижение ГЛЖ после РДН ПА отмечено не у всех пациентов, а только у больных с наличием исходной ГЛЖ, мы можем говорить о кардиопротективном действии применяемого метода. В пользу нефропротективного эффекта свидетельствует более медленное нарастание креатинина в плазме крови у пациентов после РДН при сопоставимом снижении СКФ по сравнению с группой МТ, достоверное уменьшение МАУ и снижение скорости почечного кровотока в сегментарных и междолевых артериях. Положительным моментом является наличие стабильных показателей ИР в стволе ПА, в сегментарных и междолевых артериях, что позволяет предположить отсутствие нарастания склероза клубочков, усиливает позицию нефропротекции.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## 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 and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041.
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4-14 [Boitsov SA, Balanova IA, Shalnova SA, et al. Arterialnaia gipertoniia sredi lits 25–64 let: rasprostranennost, osvedomlennost, lechenie i kontrol. Po materialam issledovaniia ESSE. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2014;13(4):4-14 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
- Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. М.: Российское кардиологическое общество, 2020 [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines. Moscow: Russian Society of Cardiology, 2020 (in Russian)].
- Sakakura K, Ladich E, Cheng Q. A. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(7):635-43.
- Григин В.А., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Радиочастотная денервация почечных артерий. Миф или реальность? *Системные гипертензии*. 2015;12(3):39-44 [Grigin VA, Danilov NM, Matchin YuG, Chazova IE. Radiofrequency denervation of the renal arteries. Myth or Reality? *Systemic Hypertension*. 2015;12(3):39-44 (in Russian)].
- Данилов Н.М., Елфимова Е.М., Савченко А.П., Чазова И.Е. Реноваскулярная артериальная гипертензия, диагностика и лечение. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2010;3:32-41 [Danilov NM, Elfimova EM, Savchenko AP, Chazova IE. Renovaskuliarnaia arterialnaia gipertenzia, diagnostika i lechenie. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. 2010;3:32-41 (in Russian)].
- Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet*. 2014;383(9917):622-96.
- Symplicity HTN-2 Investigators; Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:1903-9.
- 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. Endovaskuliarnaia radiochastotnaia denervatsiia pochechnykh arterii – innovatsionnyi metod lecheniia refrakternoi arterialnoi gipertonii. Pervyi opyt v Rossii. *Angiologiya i sosudistaia khirurgiia*. 2012;18(1):51-4 (in Russian)].
- Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., и др. Симпатическая денервация почечных артерий для лечения резистентной гипертензии, ультразвуковой контроль безопасности метода. *Артериальная гипертензия*. 2013;19(2):2-8 [Ripp TM, Mordovin VF, Pekarskii SE, et al. Simpaticheskaia denervatsiia pochechnykh arterii dlia lecheniia rezistentnoi gipertenzii, ultrazvukovoi kontrol bezopasnosti metoda. *Arterialnaia gipertenzia*. 2013;19(2):2-8 (in Russian)].
- Звартану Н.Э., Зверев Д.А., Конради А.О. Ренальная денервация при резистентной артериальной гипертензии – быть или не быть? *Артериальная гипертензия*. 2014;20(2):155-6 [Zvartanu NE, Zverev DA, Konradi AO. Renalnaia denervatsiia pri rezistentnoi arterialnoi gipertenzii – byt ili ne byt? *Arterialnaia gipertenzia*. 2014;20(2):155-6 (in Russian)]. DOI:10.18705/1607-419x-2014-20-2-125-126
- Звартану Н.Э., Конради А.О. Интервенционные подходы к лечению артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(5):450-8 [Zvartanu NE, Konradi AO. Interventsionnye podkhody k lecheniiu arterialnoi gipertenzii. *Arterialnaia gipertenzia*. 2015;21(5):450-8 (in Russian)]. DOI:10.18705/1607-419x-2015-21-5-450-458
- Pocock SJ, Bakris G, Bhatt DL, et al. Regression to the Mean in SYMPPLICITY HTN-3: Implications for Design and Reporting of Future Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(18):2016-25.
- Агаева Р.А., Данилов Н.М., Щелкова Г.В., и др. Новые возможности ренальной денервации. *Терапевтический архив*. 2020;92(6):84-8 [Agaeva RA, Danilov NM, Schelkova GV, et al. New possibilities of renal denervation. *Terapevticheski Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(6):84-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.06.000588
- Личикаки В.А., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., и др. Гипотензивная эффективность ренальной денервации и ее влияние на изменение степени выраженности гипертрофии левого желудочка. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2016;31(2):15-8 [Lichikaki VA, Mordovin VF, Pekarskii SE, et al. Gipotenzivnaia effektivnost renalnoi denervatsii ee vliianie na izmenenie stepeni vyrazhennosti gipertrofii levogo zheludochka. *Sibirskii zhurnal klinicheskoi i eksperimentalnoi meditsiny*. 2016;31(2):15-8 (in Russian)]. DOI:10.29001/2073-8552-2016-31-2-15-18
- Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al; SPYRAL HTN-ON MED Trial Investigators. SPYRAL. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018;391:2346-55. DOI:10.1016/S0140-6736(18)30951-6
- Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Остроумова Т.М., Кочетков А.И. Вариабельность артериального давления в течение суток: прогностическое значение, методы оценки и влияние антигипертензивной терапии. *Кардиология*. 2017;57(12):62-72 [Ostroumova OD, Borisova EV, Ostroumova TM, Kochetkov AI. Variabelnost arterialnogo davleniia v tchenie sutok: prognosticheskoe znachenie, metody otsenki i vliianie antigipertenzivnoi terapii. *Kardiologiya*. 2017;57(12):62-72 (in Russian)].
- Родионов А.В. Высокая вариабельность артериального давления – дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020;16(1):94-8 [Rodionov AV. Vysokaia variabelnost arterialnogo davleniia – dopolnitelnyi faktor riska serdечно-sosudistykh oslozhenii. *Ratsionalnaia farmakoterapiia v kardiologii*. 2020;16(1):94-8 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-02
- Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, et al. Day-by-Day Variability of Blood Pressure and Heart Rate at Home as a Novel Predictor of Prognosis. The Ohasama Study. *Hypertension*. 2008;52(6):1045-50. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.104620
- Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i4098. DOI:10.1136/bmj.i4098
- Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Лопухина М.В., Павлеева Е.Е. Гиперсимпатикотония в развитии гипертрофии левого желудочка и возможности бета-блокаторов для регресса. *Российский кардиологический журнал*. 2018;9(7):77-88 [Ostroumova OD, Kochetkov AI, Lopukhina MV, Pavleeva EE. Gipersimpatikotonia v razvitiu gipertrofii miokarda levogo zheludochka i vozmozhnosti beta-blokatorov dlia regreсса. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2018;9(7):77-88 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-9-77-88
- Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E, et al. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2003;108:560-5. DOI:10.1161/01.CIR.0000081775.72651.86
- Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(10):901-9. DOI:10.1016/j.jacc.2011.11.034.24
- Schirmer SH, Sayed MM, Reil JC, et al. Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(18):1916-23. DOI:10.1016/j.jacc.2013.10.073.25

25. Сулимов В.А., Родионов А.В., Светанкова А.А. Ренальная денервация за пределами лечения резистентной артериальной гипертензии: перспективы применения. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(5):468-76 [Sulimov VA, Rodionov AV, Svetankova AA. Renalnaia denervatsiia za predelami lecheniia rezistentnoi arterialnoi gipertenzii: perspektivy primeneniia. *Arterialnaia gipertenzia*. 2015;21(5):468-76 (in Russian)]. DOI:10.18705/1607-419X-2015-21-5-468-476
26. Ситкова Е.С., Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., и др. Положительное влияние ренальной денервации на гипертрофию и субэндокардиальное повреждение миокарда. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(1):46-59 [Sitkova ES, Mordovin VF, Ripp TM, et al. Polozhitelnoe vliianie renalnoi denervatsii na gipertrofiu i subendokardialnoe povrezhdenie miokarda. *Arterialnaia gipertenzia*. 2019;25(1):46-59 (in Russian)]. DOI:10.18705/1607-419X-2019-25-1-46-59
27. Сулимов В.А., Родионов А.В., Светанкова А.А. Ренальная денервация в лечении резистентной артериальной гипертензии: результаты одногодичного исследования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(3):304-8 [Sulimov VA, Rodionov AV, Svetankova AA. Renalnaia denervatsiia v lechenii rezistentnoi arterialnoi gipertenzii: rezultaty odnogodichnogo issledovaniia. *Ratsionalnaia farmakoterapiia v kardiologii*. 2015;11(3):304-8 (in Russian)].
28. Salman IM, Sattar MA, Abdullah NA, et al. Renal functional & haemodynamic changes following acute unilateral renal denervation in Sprague Dawley rats. *Indian J Med Res*. 2010;131:76-82.
29. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф. Ренальная денервация: взгляд кардиолога. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2017;2(13):31-8 [Ripp TM, Mordovin VF. Renalnaia denervatsiia: vzgliad kardiologa. *Kardiologiya: novosti, mneniia, obuchenie*. 2017;2(13):31-8 (in Russian)].
30. Ott C, Mahfoud F, Schmid A, et al. Improvement of albuminuria after renal denervation. *Int J Cardiol*. 2014;173(2):311-5.
31. Zhang ZH, Yang K, Jiang FL, et al. The effects of catheter-based radiofrequency renal denervation on renal function and renal artery structure in patients with resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(8):599-605.
32. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2014;8(112):7-37 [Serdechno-sosudisty risk i khronicheskaia bolezнь pochek: strategii kardio-nefroproteksii. Natsionalnye rekomendatsii. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2014;8(112):7-37 (in Russian)].
33. Pearce JD, Craven TE, Edwards MS, et al. Associations between renal duplex parameters and adverse cardiovascular events in the elderly: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(2):281-90. DOI:10.1053/j.ajkd.2009.10.044
34. Hanamura K, Tojo A, Kinugasa S, Pontremoli R. The resistive index is a marker of renal function, pathology, prognosis, and responsiveness to steroid therapy in chronic kidney disease patients. *Int J Nephrol*. 2012;2012:139565-74. DOI:10.1097/hjh.0b013e328365b29c
35. Мартынов С.А., Швецов М.Ю., Кутырина И.М., и др. Роль ультразвуковой доплерографии с использованием острой фармакологической пробы с каптоприлом в оценке почечной гемодинамики при хроническом гломерулонефрите. *Терапевтический архив*. 2003;75(6):41-6 [Martynov SA, Shvetsov MYu, Kutyrina IM, et al. The role of Doppler ultrasound using an acute pharmacological test with captopril in the assessment of renal hemodynamics in chronic glomerulonephritis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2003;75(6):41-6 (in Russian)].
36. Bruno RM, Salvati A, Barzacchi M, et al. Predictive value of dynamic renal resistive index (DRIN) for renal outcome in type 2 diabetes and essential hypertension: a prospective study. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:63. DOI:10.1186/s12933-015-0227
37. Prejbisz A, Warchoł-Celińska E, Florczak E, et al. Renal resistive index in patients with true resistant hypertension: results from the RESIST-POL study. *Kardiol Pol*. 2016;74(2):142-50.
38. Змитрович О.А. Ультразвуковая диагностика в цифрах: справочно-практическое руководство. 3-е изд. СПб.: СпецЛит, 2017 [Zmitrovich OA. Ultrasound diagnostics in numbers: a reference and practical guide. 3rd ed. Saint Petersburg: SpetsLit, 2017 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.09.2021



OMNIDOCTOR.RU