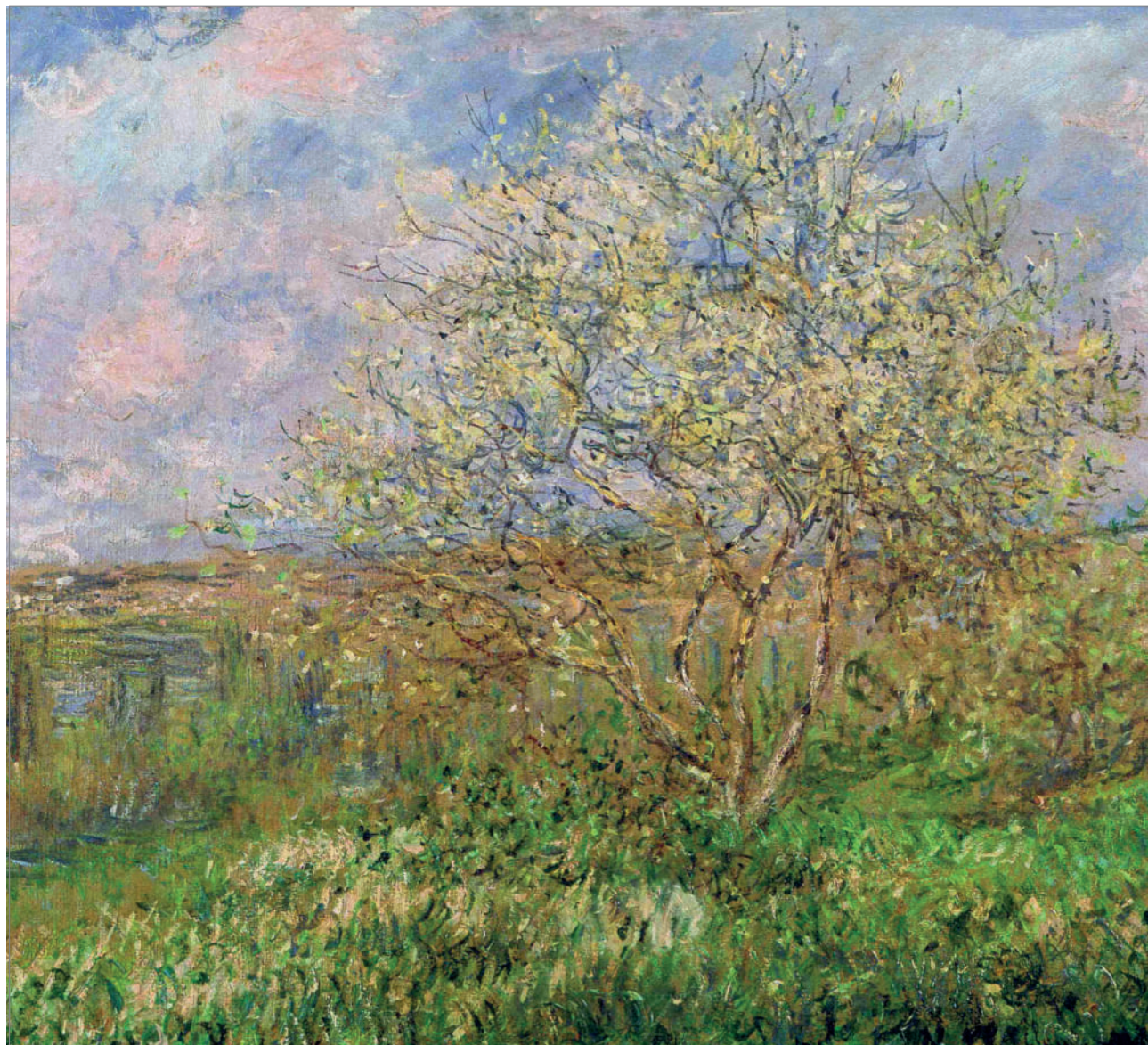


Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Systemic Hypertension

OFFICIAL JOURNAL OF THE RUSSIAN SOCIETY OF HYPERTENSION



Клод Моне (1840–1926)

Том 19 | №2 | 2022

Vol. 19 | No. 2 | 2022



Системные Гипертензии

syst-hypertension.ru

Том 19, №2, 2022

«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

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

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

Джумагулова Айнагуль Сексеналиевна, д.м.н., проф., Кыргызско-Российский славянский университет, Бишкек, Киргизия
Доминичак Анна Ф., д.м.н., проф., Университет Глазго, Глазго, Шотландия

Зелвеян Парунак 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

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

Перепеч 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 № ФС77-83917.

Периодичность: 4 раза в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ООО «ИнтерМедсервис»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 3 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 39212.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: syst-hypertension.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. 2022 г.

КОММЕРЧЕСКИЙ ОТДЕЛ

E-mail: reklama@syst-hypertension.ru

ИЗДАТЕЛЬСТВО

ООО «ИнтерМедсервис»

Адрес: 121069, Россия, г. Москва, Столовый пер., д. 6

E-mail: og@intermed.services

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 121552, Россия, г. Москва, ул. Оршанская, д. 5

Телефон: +7 [495] 414-62-70

E-mail: editor@syst-hypertension.ru

Выпускающий редактор: Гончарова Е.А.

Дизайн: ИП Рогов Сергей Владимирович

Типография: ООО «МедиаКолор»

127273, Россия, г. Москва, Сигнальный проезд, 19

Подписано в печать: 28.10.2022

Дата выхода в свет: 01.11.2022

Systemic Hypertension

syst-hypertension.ru

Vol. 19, No.2, 2022

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

Editor-in-Chief

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

Deputies Editor-in-Chief

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

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

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

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

Responsible Secretary

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

Editorial Board

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

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

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

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. Rogozha, 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 №ФЦ77-83917.

Publication frequency: 4 times per year.

FOUNDER: LLC «InterMedservis»

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

Circulation: 3 000 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 syst-hypertension.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. 2022.

SALES DEPARTMENT

E-mail: reklama@syst-hypertension.ru

PUBLISHING HOUSE:

«InterMedservis»

Address: 121069, Russia, Moscow,
Stolovy lane, 6

E-mail: og@intermed.services

EDITORIAL OFFICE

Address: 121069, Russia, Moscow,
Stolovy lane, 6

Phone: +7 (495) 414-62-70

E-mail: editor@syst-hypertension.ru

Editor of the issue: Goncharova E.A.

Design: Individual Entrepreneur

Rogov Sergey Vladimirovich

Printing House: LLC MediaKolor

127273, Russia, Moscow, Signal

passage, 19

Signed to print: 28.10.2022

Date of publication: 01.11.2022

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Медикаментозная терапия артериальной гипертензии: оценка базовых знаний студентов старших курсов. Финальные результаты проекта RHYSTARH

Бонцевич Р.А, Вовк Я.Р., Котлярова В.К., Батищева Г.А., Гончарова Н.Ю., Черенкова О.В., Кетова Г.Г., Барышева В.О., Биккинина Г.М.

5

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Возможности нового метода оценки эффективности работы миокарда у больных с РМЖ при антрациклинсодержащей химиотерапии

Саидова М.А., Авалян А.А., Ощепкова Е.В.

11

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Результаты российского, многоцентрового, открытого, проспективного исследования эффективности и безопасности препаратов Телмиста® и Телмиста®Н у пациентов с артериальной гипертензией 1 и 2 степени

Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени участников исследования, Звартау Н.Э., Загидуллин Н.Ш., Ксенева С.И., Трифонова О.Ю., Ерофеева С.Б.

17

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Возможности математического моделирования риска развития атеросклероза в популяции лиц возраста 30–49 лет славянской и корейской этнической принадлежности

Богданов Д. Ю., Невзорова В. А., Шахгельдян К. И., Мокшина М. В.

27

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Ассоциации пространственного угла QRS-T с клиническими, лабораторными и эхокардиографическими показателями у больных артериальной гипертензией

Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Юрасова Е.С., Айду Э.А.И., Трунов В.Г.

33

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Анализ немедикаментозных методов лечения и антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией и хронической болезнью почек (данные национального регистра)

Аксенова А.В., Ощепкова Е.В., Орловский А.А., Чазова И.Е.

39

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLE

Drug therapy of arterial hypertension: assessment of the senior students' basic knowledge.

Final results of the PHYSTARH project

Roman A. Bontsevich, Yana R. Vovk, Victoria K. Kotlyarova, Galina A. Batishcheva,
Natalia Y. Goncharova, Olga V. Cherenkova, Galina G. Ketova, Valeriya O. Barysheva,
Guzel M. Bikkinina

5

ORIGINAL ARTICLE

Possibilities of a new method for evaluating myocardial work in patients with breast cancer after anthracycline chemotherapy

Marina A. Saidova, *Ani A. Avalyan, Elena V. Oshchepkova

11

ORIGINAL ARTICLE

Results of a Russian multicenter open prospective study of the efficacy and safety of Telmista® and Telmista®H in patients with arterial hypertension 1 and 2 degrees

Irina E. Chazova, Yuliya V. Zhernakova on behalf of study participants, Nadezhda E. Zvartau,
Naufal' Sh. Zagidullin, Svetlana I. Kseneva, Olga Yu. Trifonova, Svetlana B. Erofeeva

17

ORIGINAL ARTICLE

Mathematical model possibility of the risk of developing atherosclerosis among 30-49 years old of Slavic and Korean population

Dmitrij Yu. Bogdanov, Vera A. Nevzorova, Karina I. Shahgeldyan, Margarita V. Mokshina

27

ORIGINAL ARTICLE

Associations of the spatial QRS-T angle with clinical, laboratory and echocardiographic parameters in patients with arterial hypertension

Tamara A. Sakhnova, Elena V. Blinova, Elena S. Yurasova, Eduard A.-I. Aidu, Vladimir G. Trunov

33

ORIGINAL ARTICLE

Analysis of lifestyle modifications and antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and chronic kidney disease (data from the national registry)

Aksenova A.V., Oshchepkova E.V., Orlovsky A.A., Chazova I.E.

39



Медикаментозная терапия артериальной гипертензии: оценка базовых знаний студентов старших курсов. Финальные результаты проекта RHYSTARH

*Бонцевич Р.А.^{1,2}, Вовк Я.Р.^{3,4}, Котлярова В.К.¹, Батищева Г.А.^{1,5}, Гончарова Н.Ю.⁵, Черенкова О.В.⁵, Кетова Г.Г.⁶, Барышева В.О.⁷, Биккинина Г.М.⁸

¹ ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д. 85, Белгород, 308015, Россия;

² ООО Детский медицинский центр «Азбука здоровья», ул. Щорса, д. 37А, Белгород, 308024, Россия;

³ ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», ул. Карла Маркса, д. 3, Курск, 305000, Россия;

⁴ ООО «МедЛайн», ул. Благодатная, д. 80, пос. Дубовое, Белгородская обл., 308501, Россия;

⁵ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, 394036, Россия;

⁶ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Воровского, д. 64, Челябинск, 454092, Россия;

⁷ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Москва, 115478, Россия;

⁸ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Ленина, д. 3, Башкортостан, Уфа, 450008, Россия

Аннотация

Обоснование. Артериальная гипертензия (АГ) является главной корректируемой причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний человека, приводящих к дисфункции многих органов, в том числе сердца, сосудов и почек. Отсутствие адекватного контроля за систолическими и/или диастолическими значениями артериального давления может приводить к жизнеугрожающим состояниям и летальному исходу.

Цель. Проанализировать знания студентов 5 и 6-х курсов медицинских вузов разных регионов России в базовых вопросах терапии АГ.

Материалы и методы. В статье представлены результаты I этапа многоцентрового исследования RHYSTARH (полное название проекта — Physicians' and undergraduates' knowledge in arterial hypertension treatment): анонимное анкетирование (фармакоэпидемиологический срез) среди 285 студентов старших курсов медицинских вузов из 4-х городов России. В данной работе проанализированы вопросы второй части анкеты.

Результаты. Средний уровень верных ответов по вопросам анкеты составил 57,7%. Минимальный уровень правильных ответов получен в вопросах, касаемых эффективности комбинированной терапии, а также — выбора абсолютных противопоказаний к применению гипотензивных препаратов. Максимальный уровень правильных ответов зарегистрирован в вопросе по определению принадлежности препарата к фармакологической группе.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о недостаточно высоком уровне знаний студентов в базовых вопросах терапии артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, анкетирование, фармакоэпидемиологический срез, уровень знаний студентов.

Финансирование. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 11.10.2022

Для цитирования: Бонцевич Р.А., Вовк Я.Р., Котлярова В.К., Батищева Г.А., Гончарова Н.Ю., Черенкова О.В., Кетова Г.Г., Барышева В.О., Биккинина Г.М. Медикаментозная терапия артериальной гипертензии: оценка базовых знаний студентов старших курсов. Финальные результаты проекта RHYSTARH. Системные гипертензии. 2022; 19(2):5–10. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-2-5-10>

Информация об авторах:

*Бонцевич Роман Александрович, канд. мед. наук, доц., доц. каф. фармакологии и клин. фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»); врач-терапевт, пульмонолог, клин. фармаколог, медицинский центр «Азбука здоровья». E-mail: bontsevich@bsu.edu.ru; адрес для переписки: каф. фармакологии и клинической фармакологии, НИУ БелГУ, ул. Победы, д. 85, Белгород, 308015, Россия; ORCID: 0000-0002-9328-3905

Вовк Яна Руслановна, ординатор кафедры внутренних болезней Института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»; врач-терапевт медицинского центра «МедЛайн»; ORCID: 0000-0002-7741-9745

Котлярова Виктория Константиновна, студент медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»); e-mail: kotlyarova66@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1869-375X

Батищева Галина Александровна, д-р мед. наук, проф., зав. каф. клин. фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»; ORCID: 0000-0003-4771-7466

Гончарова Наталья Юрьевна, канд. мед. наук, доц. каф. клин. фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»; ORCID: 0000-0002-4113-5206

Черенкова Ольга Владимировна, канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»; ORCID: 0000-0001-5320-2720

Кетова Галина Григорьевна, д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии и клин. фармакологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»; ORCID: 0000-0002-4678-6841

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

Биккинина Гузель Минираисовна, д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»; ORCID: 0000-0002-0116-5128



Drug therapy of arterial hypertension: assessment of the senior students' basic knowledge. Final results of the PHYSTARH project

*Roman A. Bontsevich^{1,2}, Yana R. Vovk^{3,4}, Victoria K. Kotlyarova¹, Galina A. Batishcheva^{1,5}, Natalia Y. Goncharova⁵, Olga V. Cherenkova⁵, Galina G. Ketova⁶, Valeriya O. Barysheva⁷, Guzel M. Bikkinina⁸

¹ Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia;

² LLC Children's medical center "Azбука zdorovya", 35A Shchorsa St., Belgorod, 308024, Russia;

³ Kursk State Medical University, 3 Karl Marx St., Kursk, 305000, Russia;

⁴ LLC "MedLine", 80 Blagodatnaya St., Belgorod, 308501, Russia;

⁵ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, 10 Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia;

⁶ South Ural State Medical University, 64 Vorovskogo St., Chelyabinsk, 454092, Russia;

⁷ The National Medical Research Center for Endocrinology, 11 Dm. Ulyanova St., Moscow, 117036, Russia;

⁸ Bashkir State Medical University, 3 Lenin St., Ufa, 450008, Russia

Abstract

Introduction. Arterial hypertension (AH) is the main correctable cause of the development of cardiovascular diseases, leading to dysfunction of many organs, including the heart, blood vessels and kidneys. Lack of adequate control of systolic and/or diastolic blood pressure can lead to life-threatening conditions and death. **The aim of study** is to analyze the senior medical students' knowledge from different regions of Russia in the basic issues of hypertension therapy.

Materials and methods. The article presents the results of the first stage of the PHYSTARH multicenter study (the full name of the project is Physicians' and undergraduates' knowledge in arterial hypertension treatment): an anonymous survey among 285 senior medical students from 4 cities of Russia. In this article, the authors analyzed the questions of the second part of the questionnaire.

Results. The average level of correct answers on the questionnaire was 57.7%. The minimum level of correct answers was obtained in questions about the effectiveness of combined therapy, as well as the choice of absolute contraindications to the use of antihypertensive drugs. The maximum level of correct answers was registered in the question about determining the drug to its pharmacological group.

Conclusion. The obtained results testify to the insufficient level of students' knowledge in the basic issues of arterial hypertension therapy.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive therapy, questioning, pharmacoepidemiological profile, students' level of knowledge.

Financing. The study was conducted without the participation of sponsors.

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

For citation: Roman A. Bontsevich, Yana R. Vovk, Victoria K. Kotlyarova, Galina A. Batishcheva, Natalia Y. Goncharova, Olga V. Cherenkova, Galina G. Ketova, Valeriya O. Barysheva, Guzel M. Bikkinina. Drug therapy of arterial hypertension: assessment of the senior students' basic knowledge. Final results of the PHYSTARH project. *Systemic Hypertension*. 2022; 19 (2): 5–10. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-2-5-10>

Information about the authors:

***Roman A. Bontsevich**, Cand. Sci. (Med.), Belgorod State National Research University; medical center "Azбука zdorovya". E-mail: bontsevich@bsu.edu.ru; Address for correspondence: Pharmacology dept., Belgorod State National Research University, 85 Pobedy Street, Belgorod, 308015, Russia; ORCID: 0000-0002-9328-3905

Yana R. Vovk, Kursk State Medical University; medical center "MedLine"; ORCID: 0000-0002-7741-9745

Victoria K. Kotlyarova, student of the Medical Institute of the Belgorod State National Research University (Belgorod State University). e-mail: kotlyarova66@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1869-375X

Galina A. Batishcheva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Voronezh State Medical University; ORCID: 0000-0003-4771-7466

Natalia Y. Goncharova, Cand. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University; ORCID: 0000-0002-4113-5206

Olga V. Cherenkova, Cand. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University; ORCID: 0000-0001-5320-2720

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

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

Guzel M. Bikkinina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University; ORCID: 0000-0002-0116-5128

Введение

Ежегодно неинфекционные заболевания сердечно-сосудистой системы возглавляют список глобальных причин смертности по всему миру. В 2019 году ишемическая болезнь сердца (ИБС) унесла 8,9 миллионов жизней и заняла первое место в этом списке, вторым по частоте оказался инсульт

[1]. Артериальная гипертензия один из основных факторов развития таких состояний, как ИБС, сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, заболевания периферических артерий, хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий. При глобальном исследовании динамики распространенности гипертонии, опубликованном в журнале «The Lancet», было установлено, что с 1990 г. число лю-

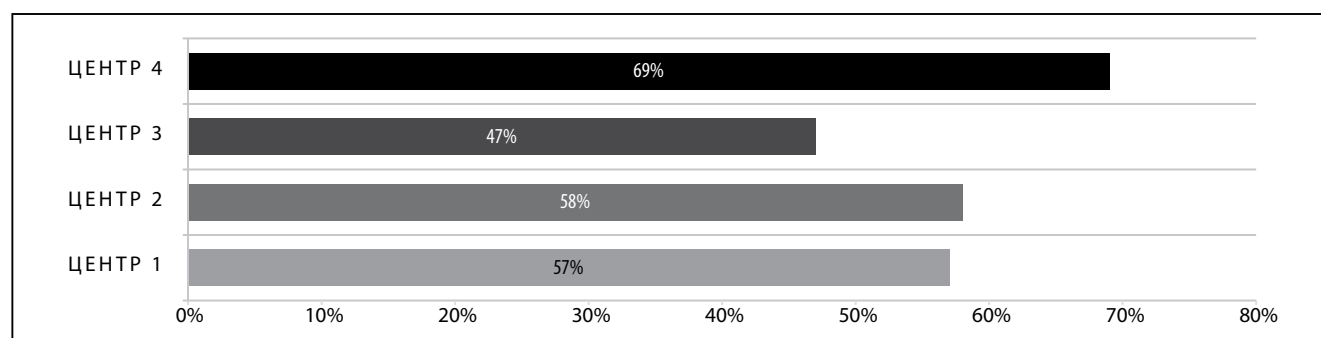


Рисунок 1. Средний уровень правильных ответов студентов исследуемых центров по вопросам второй части анкеты

Figure 1. The average level of correct answers of students of the studied centers on the questions of the second part of the questionnaire

дей в возрасте 30–79 лет с артериальной гипертензией удвоилось и достигло 1,28 млн по данным за 2019 г. [2].

Российская Федерация относится к странам с очень высоким риском развития фатальных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), глобальным предиктором этого является то, что почти половина населения страдает от повышенного артериального давления, и только меньшая часть получает эффективную антигипертензивную терапию.

Недооценка важности полученных знаний студентами по адекватной терапии артериальной гипертензии в дальнейшем приведет к затруднению решения проблем своевременной диагностики и адекватного лечения данной патологии.

Цель исследования — анализ знаний и предпочтений студентов старших курсов в разных регионах России в базовых вопросах терапии АГ.

Материалы и методы

Анонимное анкетирование было проведено в рамках многоцентрового исследования PHYSTARH (полное название проекта — Physicians' and undergraduates' knowledge in arterial hypertension treatment, название авторское, его регистрация в реестрах исследований не проводилась) [3–6], в данной работе проанализированы результаты I этапа, который проводился в 2017–2019 гг. в 4-х вузах России: Белгородский государственный национальный исследовательский университет (Белгород), Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко (Воронеж), Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск), Башкирский государственный медицинский университет (Уфа).

Для исследования была разработана оригинальная анкета, основанная на клинических рекомендациях Европейского кардиологического общества 2013 г. [10]. В связи со значительными изменениями в клинических рекомендациях Европейского кардиологического общества в 2018 г. и Российского кардиологического общества в 2019 г., I этап проекта завершен в сентябре 2019 г.

Анкета исследования содержала вопросы с предложенными вариантами ответов, а также вопросы, где респонденту предлагалось написать ответ самостоятельно. Каждый ответ оценивался от 0 (0%) до 1 балла (100%). При подсчете результатов, в зависимости от степени полноты, к категории «неверных» относили ответы, получившие от 0 до 0,25 балла (0–25%), «частично верных» — 0,25–0,75 (25–75%),

к «верным» — от 0,75 до 1 (75–100%). Среднее значение совокупности верных, частично верных и неверных ответов характеризовалось как «средний уровень полноты ответа» (СПО), эквивалентное понятие — «средний уровень правильности ответов».

В работе приводятся результаты анализа ответов второй части вопросов анкеты (результаты анализа ответов первой части анкеты опубликованы в журнале «Системные гипертензии» [6]).

Данные были обработаны с помощью программ Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 26. Формат исследования, методология, критерии оценки и статистические методики идентичны таковым из проведенного исследования с оценкой уровней знаний и предпочтений 425 врачей терапевтического профиля, они были подробно описаны в №1–2 журнала «Системные гипертензии» за 2021 г. [5], в этой работе дополнительно проведено сравнение полученных данных с результатами практикующих специалистов терапевтического профиля из 9 регионов России: Белгородской, Воронежской, Липецкой и Челябинской областей, Москвы, Краснодарского и Приморского краев, республик Адыгея и Татарстан. На базу данных исследования получено свидетельство о государственной регистрации¹.

Результаты и обсуждения

В анкетировании приняли участие 285 студентов 5–6-х курсов медицинских вузов из 4-х городов России (43,1% — из Белгорода, 39,9% — из Воронежа, 9% — из Челябинска, 8% — из Уфы). Средний уровень верных ответов по вопросам второй части анкеты составил 57,7% (от 47% до 69% в разных центрах, $p < 0,001$, V Крамера = 0,094), сведения представлены на рисунке 1. В аналогичном исследовании среди врачей из 9 регионов России (Белгородская, Воронежская, Московская, Липецкая и Челябинская области, Краснодарский и Приморский края, Республика Адыгея и Татарстан,) [5] на данные вопросы был получен статистически незначимо лучший уровень ответов — 60% ($z = 0,61$, $p > 0,05$).

Максимальный показатель СПО был зарегистрирован в вопросе по определению принадлежности препарата к фармакологической группе (вопрос №2) и он составил 82,7% (от 65% до 89% по центрам, $p < 0,001$, V Крамера = 0,147), статистически значимой разницы с врачами (BP) не было выявлено (СПО — 79%, $z = 1,24$, $p > 0,05$). Наибольшие затруднения возникли при указании фармаколо-

¹ Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2020620696, Российская Федерация. Артериальная гипертензия: определение, классификация, диагностика и лечение — уровень знаний студентов. Бонцевич Р.А., Вовк Я.Р., Гаврилова А.А.; правообладатель ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». №2020620696; заявл. 15.04.2020; зарегистрир. 20.04.2020.

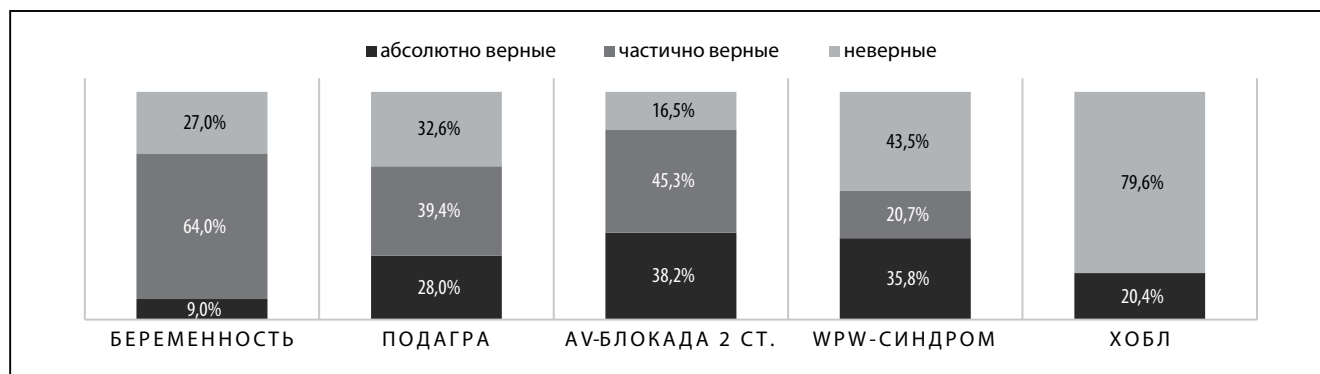


Рисунок 2. Распределение верных, неверных и частично верных ответов студентов на вопрос об абсолютных противопоказаниях к назначению антигипертензивных препаратов.

Figure 2. Distribution of correct, incorrect and partially correct answers of students to the question about absolute contraindications to prescribing antihypertensive drugs

гической группы для метилдопы и алискирена.

Ниже приводим результаты полученных верных ответов по каждому препарату, указанному в данном вопросе:

- Метопролол (бета-адреноблокатор (β -АБ)) — 95,8% (от 92% до 100% по центрам, $p=0,525$, V Крамера=0,088), ВР — СПО 92% ($z=2,14$, $p<0,05$);
- Периндоприл (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)) — 92,6% (от 79% до 100% по центрам, $p=0,036$, V Крамера=0,180), ВР — СПО 91% ($z=0,77$, $p>0,05$);
- Нифедипин (блокатор кальциевых каналов) — 91,2% (от 67% до 100% по центрам, $p=0,001$, V Крамера=0,280), ВР — СПО 89% ($z=0,97$, $p>0,05$);
- Индапамид (диуретик) — 87,7% (от 75% до 100% по центрам, $p=0,003$, V Крамера=0,211), ВР — СПО 89% ($z=0,52$, $p>0,05$);
- Верапамил (блокатор кальциевых каналов) — 89,8% (от 75% до 100% по центрам, $p=0,008$, V Крамера=0,203), ВР — СПО 88% ($z=0,75$, $p>0,05$);
- Лозартан (блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА)) — 84,9% (от 67% до 90% по центрам, $p=0,025$, V Крамера=0,184), ВР — СПО 87% ($z=0,78$, $p>0,05$);
- Алискирен (ингибитор ренина) — 67,0% (от 17% до 96% по центрам, $p<0,001$, V Крамера=0,367), ВР — СПО 54% ($z=3,52$, $p<0,05$);
- Метилдопа (альфа-адреномиметик) — 39,6% (от 23% до 59% по центрам, $p<0,001$, V Крамера=0,339), ВР — СПО 26% ($z=3,79$, $p<0,05$);
- Торасемид (диуретик) — 95,8% (от 88% до 100% по центрам, $p=0,183$, V Крамера=0,137), ВР — СПО 91% ($z=2,63$, $p<0,05$).

Минимальный уровень верных ответов зафиксирован в вопросах, касающихся эффективности и условий применения комбинированной антигипертензивной терапии, а также абсолютных противопоказаний к назначению отдельных гипотензивных препаратов.

В первом вопросе требовалось указать «лечебное вмешательство, при котором эффективность снижения АД становится примерно в 5 раз больше, чем при удвоении дозы исходного препарата». Доказано, что таким вмешательством является применение комбинированной терапии [7]. Суммарный показатель верных ответов по всем центрам составил 17,1% (от 4% до 21% по центрам, $p=0,148$, V Крамера=0,119). Врачи на данный вопрос отвечали значительно лучше — 34% ($z=5,18$, $p<0,05$).

При выборе условий, для которых рациональным будет

применение стартовой комбинированной терапии (пятый вопрос), СПО составил 18,5% (от 13% до 23% по центрам, $p=0,004$, V Крамера=0,262). Этот вопрос оказался сложным как для учащихся, так и для действующих врачей (СПО 16%, $z=0,67$, $p>0,05$). Большинство анкетированных предпочли оставить этот вопрос без ответа (37%), на втором месте (20,7%) по частоте выбора был вариант «ГБ II стадии, 1 степени, риск 2». Правильным вариантом является клинический случай с акцентом на высокий риск сердечно-сосудистых осложнений при отсутствии таких критериев для стартовой монотерапии как: низкий риск и АГ 1-й степени, очень пожилые пациенты (старше 80 лет) или ослабленные лица [8–10]. Отмечаем, что после внесения изменений в клинические рекомендации [8] в 2019 г., любая ГБ II стадии будет сопровождаться «риском ССО-3 или 4», что изменило бы содержание данного вопроса анкеты в настоящее время.

Девятый вопрос заключается в выборе абсолютных противопоказаний к назначению таких препаратов как: эналаприл, верапамил, бисопролол, гипотиазид, торасемид. Результаты распределения ответов на данный вопрос от абсолютно верных до неверных представлены на рисунке 2.

Беременность является достаточно частым противопоказанием к назначению лекарственных препаратов из-за риска тератогенного действия на плод. Абсолютно противопоказаны к применению при данном состоянии препараты эналаприл и торасемид [3,11]. СПО на этот вопрос составил 34,9% (от 16% до 43% по центрам, $p<0,01$, V Крамера=0,204), результат врачей незначительно лучше — 39%, ($z=1,11$, $p>0,05$). Ответ, включающий эналаприл и торасемид, выбрали всего 9% анкетированных студентов — это абсолютно правильный ответ. Доля частично верных ответов — 64%, полностью неверных — 27%.

Подагра — системное тофусное заболевание, ключевым звеном патогенеза которого является отложение солей мочевой кислоты в суставах при гиперурикемии. Гипотиазид — тиазидный диуретик, который задерживает выделение уратов из организма, поэтому при данной нозологии его применение абсолютно противопоказано [3]. СПО на данный вопрос составил 46,7% среди всех учащихся (от 39% до 48% по центрам, $p=0,564$, V Крамера=0,095), СПО врачей — 50% ($z=0,86$, $p>0,05$). При этом уровень абсолютно правильных ответов составил 28%, что равно показателю анкетированных врачей. Гипотиазид совместно с торасемидом выбрали 39,4% респондентов, этот ответ при анализе полученных данных был засчитан как «частично верный».

Атриовентрикулярная блокада 2 степени — это нарушение проводимости электрического импульса между желудочками и предсердиями, приводящее к снижению частоты сердечных сокращений ниже допустимого уровня. АВ-блокада 2 степени относится к неполным блокадам с характерными изменениями на электрокардиограмме. Препараты, снижающие ЧСС: бета-адреноблокаторы и негидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, противопоказаны к применению при 2-й и 3-й степени АВ-блокад. [3] Средний уровень правильных ответов 60,4% (от 32% до 87% среди центров, $p < 0,001$, V Крамера=0,282), в сравнении с действующими специалистами разница составила 6,6% (СПО 67%, $z=1,79$, $p > 0,05$) в пользу последних. Доля респондентов выбравших верапамил и бисопролол (абсолютно верный ответ) — 38,2%.

WPW-синдром (синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта) — состояние, при котором имеется дополнительный аномальный путь проведения, приводящий к преждевременному возбуждению желудочков и наджелудочковой тахикардии по механизму re-entry. При этом синдроме противопоказан верапамил, так как он может улучшить проводимость нервного импульса по дополнительному пучку, что приведет к фибрилляции желудочков и трепетанию предсердий [3]. СПО на данный вопрос среди студентов равен 45,6% (от 33% — 86% по центрам, $p < 0,001$, V Крамера=0,238); СПО врачей был достоверно выше — 55% ($z=2,47$, $p < 0,05$). Абсолютно правильных ответов среди анкетированных студентов получено 35,8%, а среди действующих специалистов — 44%.

Для хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в предложенном перечне абсолютно противопоказанных для применения препаратов не было. Это вызвало большие затруднения у респондентов, они «пытались придумать» противопоказания; показатель верных ответов составил 20,4% (от 0% до 25% по центрам, $p=0,036$, V Крамера=0,172), результат врачей был значимо лучше (СПО=27%, $z=2,05$, $p < 0,05$).

Далее представлены вопросы анкеты, которые по среднему уровню правильных ответов находятся в промежуточном диапазоне.

Вопрос номер три был посвящен рациональному применению аспирина при АГ. Ацетилсалициловую кислоту (АСК) следует применять у больных с контролируемой артериальной гипертензией, перенесшими сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака с учетом отсутствия риска кровотечений), а также с нарушениями функции почек или высоким сосудисто-сердечным риском [8, 10–13]. СПО по вопросу среди студентов равен 34,2% (от 24% до 85% по центрам, $p < 0,001$, V Крамера=0,251), около 45% от всех респондентов выбрали ответ, где указано, что следует назначать АСК при любом уровне АГ. При анкетировании действующих специалистов СПО составил 37% ($z=0,76$, $p > 0,05$).

В следующем вопросе (четвертый вопрос) были даны варианты комбинаций гипотензивных препаратов, и учащимся нужно было определить нерациональное взаимодействие. Авторами уже было отмечено, что именно комбинирование гипотензивных препаратов значительно повышает эффект терапии АГ.

Наибольшие преимущества дают такие комбинации как [14, 15]:

- ИАПФ + диуретик;
- БРА + диуретик;

- ИАПФ + антагонисты кальция;
- БРА + антагонисты кальция;
- дигидропиридиновый антагонист кальция + β -АБ;
- антагонист кальция + диуретик;
- β -АБ + диуретик.

Комбинация спиронолактона и ИАПФ может быть рассмотрена как нерациональная для больных, у которых исходно есть значимое снижение функции почек (СКФ ≤ 30 мл/мин) из-за риска возникновения гиперкалиемии. Однако эта комбинация может быть использована у больных с резистентной АГ, при сочетании АГ и фибрилляции предсердий, АГ и сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса [16–18]. За правильный ответ были засчитаны комбинации: БРА + ИАПФ; β -АБ + недигидропиридиновый антагонист кальция, спиронолактон + ИАПФ. СПО анкетированных студентов составил 35,7% (от 30% до 44% по центрам, $p < 0,001$, V Крамера=0,207). Ответы действующих специалистов на данный вопрос были статистически лучше — 56% ($z=5,34$, $p < 0,05$).

В шестом вопросе учащимся предстояло выбрать рациональный подход к лечению при данной клинической ситуации: больной М., 37 лет, ГБ I стадии, 2-й степени, риск 3. Исходя из клинических рекомендаций 2013, 2019 и 2020 годов, верным ответом был выбор комбинированной стартовой терапии (двухкомпонентным ЛС), коррекция дозы/схемы лечения при необходимости через 2 недели [8–10]. Такой вариант выбрали 34,1% обучающихся с разрывом между центрами от 23% до 89%, $p < 0,001$, V Крамера=0,278 (СПО врачей 37%, $z=0,78$, $p > 0,05$).

Следующий (седьмой) вопрос тоже был посвящен выбору тактики ведения пациента в возрасте 53 лет с ГБ II стадии, 1-й степени, риск ССО — 2. На момент анкетирования действующими клиническими рекомендациями считались от 2013 г., в которых монотерапия, с коррекцией дозы/схемы лечения при необходимости через 2 недели, считалась рациональным выбором [10]. Согласно этим данным, СПО среди студентов равен 24,4% (от 15% до 38%, $p=0,001$, V Крамера=0,249; СПО врачей 26%, $z=0,47$, $p > 0,05$). На сегодняшний день, согласно клиническим рекомендациям от 2020 года, в такой ситуации актуально использовать комбинированную стартовую терапию двухкомпонентными лекарственными средствами [9].

Последний вопрос для обсуждения — восьмой. В нем нужно выбрать препарат для купирования неосложненного гипертонического криза (ГК). Неосложненный гипертонический криз — это состояние, при котором цифры АД достигают $>180/120$ мм рт. ст., при этом органы-мишени не поражаются. Это острое состояние, которое требует немедленного медикаментозного вмешательства для недопущения перехода в осложненный ГК [10]. Согласно новым клиническим рекомендациям 2019 и 2020 годов — это состояние возможно купировать в амбулаторных условиях, поэтому термин «неосложненный ГК» теперь не рекомендован к использованию. Препарат выбора при данной ситуации: каптоприл, как альтернатива — нефидипин, моксонидин, клонидин, пропранолол [8,9]. Процент респондентов, выбравших каптоприл, составил 77,3% (от 70 до 96% по центрам, $p < 0,001$, V Крамера=0,184), СПО врачей на данный вопрос значимо лучше — 86% ($z=2,87$, $p < 0,05$).

На рисунке 3 представлены минимальные и максимальные показатели верных ответов (%) студентов, а также средние показатели правильных ответов студентов и врачей на вопросы второй части анкеты.

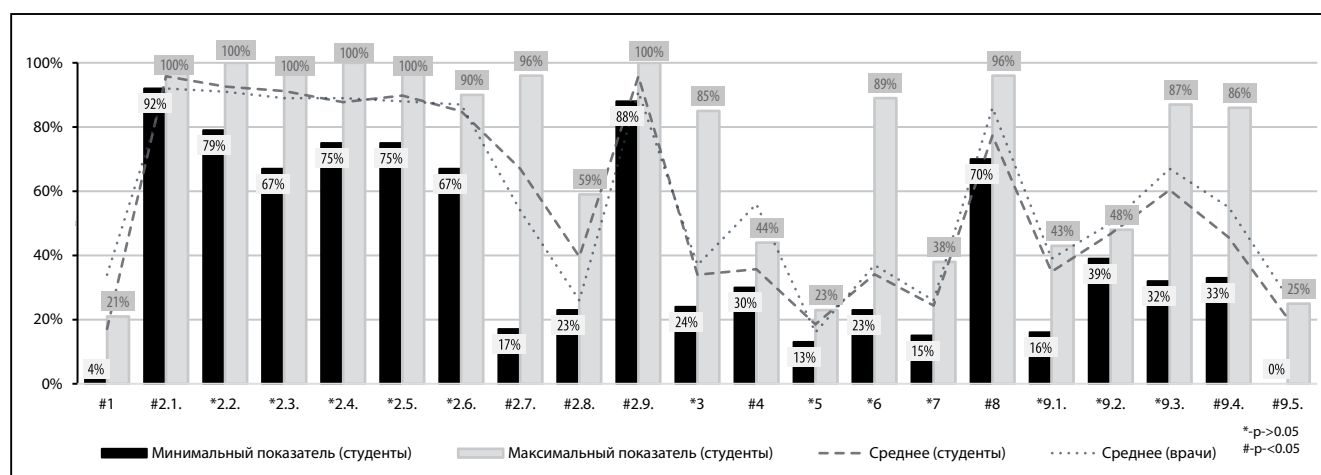


Рисунок 3. Уровни верных ответов (%) студентов и врачей на вопросы анкеты (II части) с учетом среднего, минимального и максимального значений (по всем центрам исследования)

Figure 3. The levels of correct answers (%) of students and doctors to the questionnaire considering the average, minimum and maximum values (for all research centers)

Заключение

В ходе анализа собранных данных среди студентов было установлено, что уровень усвоения теоретических основ и клинических подходов к ведению пациентов с АГ недостаточен. При сравнении с врачами, учащиеся показали хорошие результаты и незначительно уступали практикующим специалистам. Также следует отметить неравномерность

знаний студентов в данной патологии между медицинскими вузами городов России. Особые затруднения вызывали вопросы, посвященные комбинированной терапии АГ и противопоказаниям к фармакологическим препаратам.

Анкетирование помогает выявить пробелы в обучении будущих специалистов. На основании вышеизложенного авторами рекомендуют делать акцент на актуальные клинические рекомендации в образовании студентов старших курсов.

Литература/References

- Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability // THE GLOBAL HEALTH OBSERVATORY URL: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates> (дата обращения: 18.05.2021).
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet*. 2021; 398(10304):957-980. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1)
- Bontsevich R, Chernykh A, Leonova A, et al. Physicians' and undergraduates' knowledge of drugs contraindicated for arterial hypertension treatment. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(Suppl. 1):S28(EACPT1241). The Abstracts: 14th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT). 29 June — 2 July 2019, Stockholm, Sweden. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02685-2>
- Bontsevich RA, Vovk YaR, Gavrilova AA, et al. Physicians' and senior medical students' knowledge of drugs contraindicated for arterial hypertension treatment according to the PHYSTARH study. *Sys Rev Pharm*. 2020;11(6):26-30. <https://doi.org/10.31838/srp.2020.6.06>
- Бонцевич Р.А., Вовк Я.Р., Гаврилова А.А., Кириченко А.А., Кроткова И.Ф., Космачева Е.Д., Компаниец О.Г., Прокурова Г.Г., Невзорова В.А., Мартыненко И.М., Кетова Г.Г., Барышева В.О., Максимов М.Л., Осипова О.А. Медикаментозная терапия артериальной гипертензии: оценка базовых знаний врачей терапевтического профиля. Финальные результаты проекта PHYSTARH. Системные гипертензии. 2021;18(2):80-87. [Bontsevich R.A., Vovk Y.R., Gavrilova A.A., Kirichenko A.A., Krotkova I.F., Kosmacheva E.D., Companiets O.G., Prozorova G.G., Nevzorova V.A., Martynenko I.M., Ketova G.G., Barysheva V.O., Maksimov M.L., Osipova O.A. Drug therapy of arterial hypertension: assessment of the physicians' basic knowledge. Final results of the PHYSTARH project. *Systemic Hypertension*. 2021;18(2):80-87. (in Russ.)] <https://doi.org/10.26442/2075082X.2021.2.200884>
- Бонцевич Р.А., Вовк Я.Р., Гаврилова А.А., Батищева Г.А., Гончарова Н.Ю., Елизарова И.О., Кетова Г.Г., Барышева В.О., Биккинина Г.М., Мироненко Е.В. Знания студентов старших курсов в вопросах определения, классификации и подходов к лечению артериальной гипертензии. Финальные результаты проекта PHYSTARH. Системные гипертензии. 2021;18(4):169-174. [Bontsevich R.A., Vovk Y.R., Gavrilova A.A., Batishcheva G.A., Goncharova N.I., Elizarova I.O., Ketova G.G., Barysheva V.O., Bikkinina G.M., Myronenko O.V. Knowledge of senior students in the definition, classification, and approaches to the treatment of arterial hypertension. Final results of the PHYSTARH project. *Systemic Hypertension*. 2021;18(4):169-174. (in Russ.)] <https://doi.org/10.26442/2075082X.2021.4.200897>
- Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reduction blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009;122(3):290-300. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.038>
- 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 Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786 [Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al.; Task Force Members. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc>
- Bontsevich RA, Severinova OV, Chukhareva NA, et al. The successful clinical case of a severe arterial hypertension managed during preconcept and pregnancy. *Indo Am J P Sci*. 2018;5(10):10396-400. <https://doi.org/10.5281/zenodo.1467395>
- Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849-60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60503-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60503-1)
- Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(12):956-65. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.068>
- Kharina VI, Berezhnova TA. Evaluation of the effectiveness of pharmacotherapy for brain and heart diseases by monitoring the effects of drugs. *Research Results in Pharmacology*. 2020;6(2):43-55. <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.6.52300>
- Прибылов С.А., Шабанов Е.А., Алиуллин Р.В., Самосудова Л.В., Юдина Н.В. Эндотелиопротекторные и гемодинамические эффекты сартанов при сочетании артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких. Актуальные проблемы медицины. 2011;16(111). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/endotelioprotektornye-i-gemodinamicheskie-effekty-sartanov-pri-sochetanii-arterialnoy-gipertenzii-i-shemicheskoy-bolezni-serdtsa-i> (дата обращения: 08.05.2022). [Pribylov SA, Shabanov EA, Aliullin RV, et al. Endothelioprotective and hemodynamic effects of sartans in conjunction with arterial hypertension, coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Actual Problems of Medicine*. 2011;16(111). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/endotelioprotektornye-i-gemodinamicheskie-effekty-sartanov-pri-sochetanii-arterialnoy-gipertenzii-i-shemicheskoy-bolezni-serdtsa-i>. Accessed: 31.03.2021 (in Russ.)]
- Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al.; British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059-68. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00257-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00257-3)
- Liu L, Xu B, Ju Y. Addition of spironolactone in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39(3):257-63. <https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1246564>
- Wang C, Xiong B, Huang J. Efficacy and Safety of Spironolactone in Patients with Resistant Hypertension: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Heart Lung Circ*. 2016;25(10):1021-30. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2016.02.016>



Возможности нового метода оценки эффективности работы миокарда у больных с РМЖ при антрациклинсодержащей химиотерапии

Саидова М.А., *Авалян А.А., Ощепкова Е.В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация

Аннотация

Цель: изучить возможность новой эхокардиографической технологии оценки эффективности работы миокарда в выявлении кардиотоксичности у пациентов с РМЖ в зависимости от уровня АД при антрациклинсодержащей химиотерапии.

Материал и методы. В исследование включено 30 пациентов с тройным негативным РМЖ, из них 13 (43,3%) — с АГ. Всем больным проводилась стандартная трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) с оценкой систолической функции левого желудочка. Для оценки показателя глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS) в двумерном режиме применялся метод СТЭ. Также проводилась оценка эффективности работы миокарда.

Результаты. После химиотерапии у больных РМЖ в среднем по группе показатели ФВ ЛЖ оставались в пределах нормальных значений. Также отмечалось статистически значимое снижение показателя GLS в среднем по группе у пациентов РМЖ. В исследовании было показано, что параметры работы миокарда, по-видимому, лучше отражают механическую дисфункцию миокарда ЛЖ по сравнению с показателем GLS, особенно у пациентов с РМЖ и высоким уровнем АД на момент проведения ЭхоКГ.

Заключение. Первые результаты проведенного исследования показали, что у пациентов РМЖ, у которых на момент исследования регистрировались высокие цифры АД, показатели эффективности работы миокарда лучше отражают механическую дисфункцию миокарда ЛЖ, чем параметр GLS. метод оценки эффективности работы миокарда требует дальнейших исследований и изучения у онкологических пациентов при прохождении курсов химио- и лучевой терапии.

Ключевые слова: работа миокарда, кардиотоксичность, химиотерапия.

Финансирование. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.10.2022

Для цитирования: Саидова М.А., Авалян А.А., Ощепкова Е.В. Возможности нового метода оценки эффективности работы миокарда у больных с РМЖ при антрациклинсодержащей химиотерапии. Системные гипертензии. 2022;19(2):11-16. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-2-11-16>

Информация об авторах:

*Автор, ответственный за переписку: Авалян Ани Ашотовна, мл. науч. сотр. отд. УЗМИ, e-mail: ani_avalian@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0442-4495

Саидова Марина Абдулатиповна, д.м.н., проф., рук. отд. УЗМИ; ORCID: 0000-0002-3233-1862

Ощепкова Елена Владимировна, д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отд. гипертензии; ORCID: 0000-0002-3253-0669

Possibilities of a new method for evaluating myocardial work in patients with breast cancer after anthracycline chemotherapy

Marina A. Saidova, *Ani A. Avalyan, Elena V. Oshchepkova

Ye. I. Chazov National Research Medical Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3-ia Cherepkovskaia, 15a, Moscow 121552, Russian Federation

Abstract

Objective: to study the possibility of a new echocardiographic technology for assessing the effectiveness of myocardial work in detecting cardiotoxicity in patients with breast cancer, depending on the level of blood pressure during anthracycline chemotherapy.

Material and methods: 30 women with triple-negative breast cancer were enrolled, 13 of them (43.3%) had arterial hypertension (AH). All patients underwent standard transthoracic echocardiography with assessment of left ventricular systolic function. The STE method was used to estimate the LV global longitudinal strain (GLS) in a two-dimensional mode. The efficiency of myocardial work was also evaluated.

Results. After chemotherapy in patients with breast cancer the LVEF remained within normal values. After chemotherapy in breast cancer patients revealed a statistically significant decrease in GLS and myocardial work parameters. Also it has been shown that myocardial work parameters seem to better reflect the LV mechanical dysfunction compared to the GLS, especially in patients with breast cancer and high blood pressure.

Conclusion. The first results of the study showed that in breast cancer patients who had high blood pressure at the time of the study, myocardial work parameters better reflect of the LV mechanical dysfunction than the GLS parameter. A new method for evaluating the effectiveness of myocardial work requires further research and study in cancer patients undergoing chemotherapy and radiation therapy.



Key words: myocardial work, cardiotoxicity, chemotherapy.

Financing. The study was conducted without the participation of sponsors.

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

For citation: Marina A. Saidova, *Ani A. Avalyan, Elena V. Oshchepkova. Possibilities of a new method for evaluating myocardial work in patients with breast cancer after anthracycline chemotherapy. Systemic Hypertension. 2022;19(2):11-16. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-2-11-16>

Information about the authors:

*Author responsible for correspondence: Avalyan Ani Ashotovna, Junior Researcher, Department of Ultrasound Diagnostics, e-mail: ani_avalian@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0442-4495

Saidova Marina Abdulatipovna, Ph.D., Head of Ultrasound Diagnostics Department; ORCID: 0000-0002-3233-1862

Oshchepkova Elena Vladimirovna, MD, prof., Chief Scientist, Department of Hypertension; ORCID: 0000-0002-3253-0669

Введение

Эхокардиография (ЭхоКГ) является одним из основных методов оценки кардиотоксического воздействия химиотерапии на сердце. Перед началом, после завершения, а также в промежутках между курсами химиотерапии рекомендовано проведение ЭхоКГ с оценкой систолической функции ЛЖ [1]. Однако было показано, что фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) недостаточно чувствительна для выявления ранних нарушений сократительной функции миокарда [1, 2]. В связи с чем в последние годы большое внимание уделялось технологии спекл-трекинг эхокардиографии (СТЭ) с определением параметров деформации. Глобальная продольная деформация левого желудочка (GLS) по данным технологии СТЭ зарекомендовала себя как надежный, более объективный метод оценки систолической функции ЛЖ, способный выявить незначительные нарушения сократимости ЛЖ даже при сохраненной ФВ ЛЖ [1, 7]. Была продемонстрирована высокая чувствительность показателя GLS в выявлении субклинической кардиотоксичности у онкологических пациентов [1, 3]. По данным литературы, технология СТЭ позволила получить больше информации о механике работы сердца по сравнению с ФВ ЛЖ, однако недавние исследования продемонстрировали зависимость деформации миокарда ЛЖ от пред- и постнагрузки [4].

В настоящее время активно изучается и внедряется в практику новый метод неинвазивной оценки систолической функции ЛЖ — работа миокарда (MW) [4, 7]. Оценка работы миокарда включает в себя как анализ деформации, так и анализ изменений пред- и постнагрузки в зависимости от уровня артериального давления (АД). Таким образом, новый метод оценки работы миокарда преодолевает ограничения GLS и ФВ ЛЖ и обеспечивает независимую от нагрузки оценку работоспособности миокарда [4, 5, 7]. На сегодняшний день данный метод применяется в диагностике ишемической болезни сердца (ИБС), дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), также у пациентов с сердечной недостаточностью (СН), которым показана ресинхронизирующая терапия (CRT) [5].

Из вышеуказанного следует, что в случаях изменения постнагрузки оценка работы миокарда позволяет изучить механику ЛЖ, которая может быть расценена ошибочно, если полагаться только на параметр глобальной продольной деформации (GLS) [4, 6].

Цель исследования: изучить возможность новой эхокардиографической технологии оценки эффективности работы миокарда в выявлении кардиотоксичности у пациентов с РМЖ в зависимости от уровня АД при антрациклинсодержащей химиотерапии.

Материалы и методы

В исследование включено 30 пациентов с тройным негативным РМЖ, из них 13 (43,3%) — с АГ. Всем пациентам проводилось трехкратное измерение клинического АД методом Короткова с интервалом 1–2 минуты в положении сидя. У пациентов РМЖ с АГ до начала химиотерапии были скорректированы дозы антигипертензивной терапии (АГТ) либо была назначена АГТ лекарствами из 5 рекомендованных классов антигипертензивных препаратов (в случае, если ранее не проводилась АГТ).

Пациенты получали комбинированную химиотерапию: доксорубицин, паклитаксел и цисплатин. Продолжительность химиотерапии составила 8 курсов.

Всем пациентам проводилась трансторакальная ЭхоКГ с использованием стандартных эхокардиографических доступов. Исследование выполнялось на ультразвуковом приборе Vivid E9 (GE Healthcare) с использованием датчика M5S-D в положении пациента лежа на левом боку с синхронной записью ЭКГ. Далее исследование сохранялось в цифровом формате и проводился анализ изображений на рабочей станции EchoPac PC (GE Healthcare).

Для оценки показателя глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS) в двумерном режиме применялся метод СТЭ. Проводилась запись двумерных изображений из апикальной позиции в режиме четырех, двух и трех камер с последующей обработкой на рабочей станции (EchoPac). После обработки оценка GLS проводилась программным обеспечением автоматически и представляло топографию всех 17 проанализированных сегментов ЛЖ в виде так называемого “бычьего глаза”.

Для оценки эффективности работы миокарда оценивались следующие показатели (рис. 1):

GWl — индекс глобальной работы (мм рт. ст. %)

GCW — глобальная конструктивная работа (мм рт. ст. %)

GWw — глобальная потерянная работа (мм рт. ст. %)

GWE — эффективность глобальной работы (%),

$GWE = GCW / (GCW + GWw)$.

Также исходно и после 8 курсов ХТ проводилась оценка уровня высокочувствительного (в.ч.) тропонина Т с помощью набора Troponin Ths (Roche).

Статистический анализ данных. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica, версия 10 (StatSoft, США), Medcalc, версия 5,0.

Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. При нормальном распределении между собой данные сравнивали с помощью критерия Стьюдента. Если выборки не соответствовали нормальному распределению, использовали U-тест по методу Манна-Уитни или критерий Вилкоксона. Оценку корреляционных связей меж-

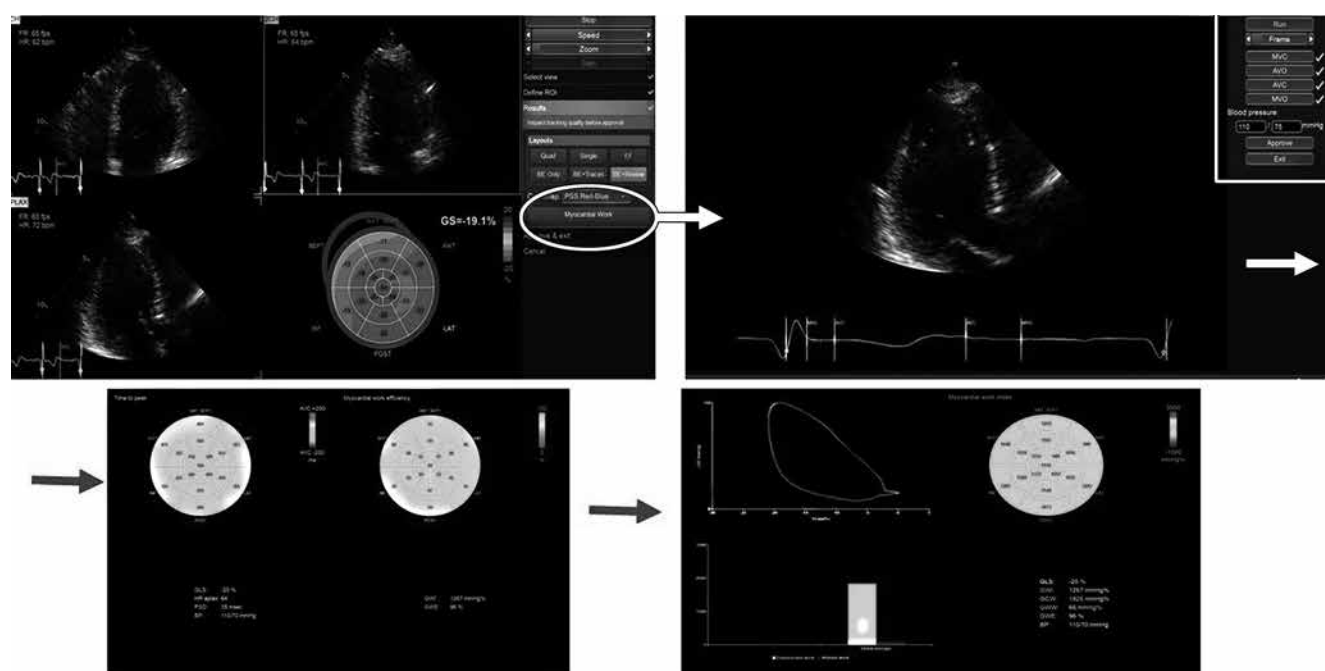


Рисунок 1. Метода оценки эффективности работы миокарда

Figure 1. Method for assessing the effectiveness of myocardial work

ду парами количественных признаков осуществляли с использованием непараметрического рангового коэффициента Спирмена.

Результаты исследования

Средний возраст пациентов РМЖ составил 48 [43,2; 53] лет.

Уровень клинического АД исходно и после 8 курсов химиотерапии представлен в таблице 1.

После химиотерапии у больных РМЖ в среднем по группе отмечалось снижение ФВ ЛЖ, однако ее показатели оставались в пределах нормальных значений ($64,2 \pm 0,8\%$ до $60,1 \pm 0,5\%$, $p < 0,05$).

При оценке показателя GLS отмечалось статистически значимое снижение данного параметра в среднем по группе у пациентов РМЖ (рис. 2). У 30% (9/30) пациентов отмечалось снижение $GLS \geq 15\%$ от исходного уровня, что соответствует критерию развития субклинической кардиотоксичности.

В данной работе у пациентов с тройным негативным фенотипом РМЖ при проведении антрациклинсодержащей химиотерапии впервые был применён новый способ неинвазивной оценки сократительной функции ЛЖ — анализ параметров работы миокарда.

У пациентов РМЖ в среднем по группе отмечалось статистически значимое снижение GWE (эффективность глобальной работы), GWI (индекс глобальной работы) и GCW (глобальная конструктивная работа), в то время как значе-

ния GWW (глобальная потерянная работа) достоверно повышались (табл. 2).

Следует отметить, что у пациентов РМЖ с АГ параметры работы миокарда существенно не отличались от аналогичных показателей у пациентов с нормотонзией (табл. 3).

Также была проанализирована внутриоператорская и межоператорская воспроизводимость параметров сократимости миокарда ($n=20$) (табл. 4).

На следующем этапе была проведена оценка уровня высокочувствительного тропонина Т как маркера кардиотоксичности. Так, после химиотерапии у пациентов РМЖ в среднем по группе отмечалось статистически значимое повышение уровня в.ч. тропонина Т, что свидетельствует о развитии кардиотоксичности (рис. 3).

Далее был проведён корреляционный анализ в.ч. тропонина Т с показателем GWI у больных РМЖ после антрациклинсодержащей химиотерапии, который показал статистически значимую, отрицательную корреляционную связь ($r = -0,6397$; $p < 0,05$) (рис. 4).

Далее мы приводим клинические примеры по оценке работы миокарда у пациентов с РМЖ.

Пример 1. Пациентка А., 70 лет, с РМЖ и АГ, длительно 3 года. Пациентка находилась на подобранной антигипертензивной терапии с достижением целевого уровня АД.

До химиотерапии АД при осмотре составило 110/75 мм рт. ст., глобальная продольная деформация ЛЖ (GLS) = $-19,0\%$, GWI = 1562 мм рт. ст.%, GCW = 1905 мм рт. ст.%, GWW = 56

Таблица 1. Уровень клинического АД исходно и после 8 курсов химиотерапии

Table 1. Level of clinical BP at baseline and after 8 cycles of chemotherapy

	Больные РМЖ с АГ		Больные РМЖ с нормотонзией	
	До ХТ	после ХТ	До ХТ	после ХТ
САД, мм рт.ст. (клин.)	130 [110;135]	140 [120;142,5]	110 [110;119]	102,5 [91,3;105,8]
ДАД, мм рт.ст. (клин.)	75 [70;85]	85 [75;92,5]	70 [70;80]	65 [60;68,8]

Примечание (Note): Данные представлены в виде медианы и значений 25% и 75% квартилей (Data are presented as median and 25% and 75% quartile values). САД — систолическое артериальное давление (SBP is systolic blood pressure), ДАД — диастолическое артериальное давление (DBP is diastolic blood pressure).

Таблица 2. Параметры работы миокарда у пациентов с тройным негативным фенотипом РМЖ до и после химиотерапии
Table 2. Parameters of myocardial function in patients with triple negative breast cancer phenotype before and after chemotherapy

Параметр	До ХТ	После ХТ	p
GWE, %	95 [93;97]	93[92;95]	<0,05
GWI, мм рт. ст. %	1629[1395,8;1822,5]	1461[1206;1637]	<0,05
GCW, мм рт. ст. %	2044[1794;2300]	1794[1570;2073]	<0,05
GWW, мм рт. ст. %	85,0[54;154,8]	121[69;132]	<0,05

Примечание (Note): GWE (global work efficiency) — эффективность глобальной работы, GWI (global work index) — индекс глобальной работы, GCW (global constructive work) — глобальная конструктивная работа, GWW (global wasted work) — глобальная потерянная работа. Данные представлены в виде медианы [нижний квартиль; верхний квартиль] (Data are presented as median [lower quartile; top quartile]).

Таблица 3. Динамика ЭхоКГ-показателей у пациентов РМЖ с АГ и нормотонзией
Table 3. Dynamics of echocardiographic parameters in breast cancer patients with hypertension and normotension

Показатель	Пациенты РМЖ с АГ			Пациенты РМЖ с нормотонзией		
	До ХТ	После ХТ	p	До ХТ	После ХТ	p
GWE, %	94 [93;96]	92 [89; 93]	<0,05	96 [94;97]	94 [91;96]	<0,05
GWI, мм рт. ст. %	1582 [1455,5; 1907,5]	1415 [1214; 1635]	<0,05	1671 [1533; 1822]	1477 [1410; 1700]	<0,05
GCW, мм рт. ст. %	2136 [1631; 2264]	1793 [1525; 2017]	<0,05	2027 [1861,5; 2322,5]	1794 [1706; 2073]	<0,05
GWW, мм рт. ст. %	91 [78; 158,5]	142 [120; 219]	<0,05	70 [48,8; 135]	94 [69; 168]	<0,05
GLS, %	-19,3 [-19,8; -17,0]	-16,4 [-18,5; -14,7]	<0,05	-21,3 [-21,9; -20,1]	-18,5 [-20,3; -17,8]	<0,05

Примечание (Note): GWE (global work efficiency) — эффективность глобальной работы, GWI (global work index) — индекс глобальной работы, GCW (global constructive work) — глобальная конструктивная работа, GWW (global wasted work) — глобальная потерянная работа, GLS (global longitudinal LV myocardial deformity) — глобальная продольная деформация миокарда ЛЖ. Данные представлены в виде медианы [нижний квартиль; верхний квартиль] (Data are presented as median [lower quartile; top quartile]).

мм рт. ст.%, GWE= 96% (рис. 5). Высокочувствительный тропонин Т составил 5,8 пг/мл (норма до 10 пг/мл).

Пациентке были назначены 8 курсов антрациклинсодержащей химиотерапии. После курсов химиотерапии на осмотре АД 140/70 мм рт. ст., GLS = -16,5%, GWI = 1526 мм рт. ст.%, GCW = 1944 мм рт. ст.%, GWW= 122 мм рт. ст.%, GWE=92% (рис. 5). Высокочувствительный тропонин Т составил 12,3 пг/мл.

Пример 2. Пациентка 3., 63 года, с РМЖ и АГ, длительно — 10 лет. Пациентка находилась на антигипертензивной терапии (монотерапия) без достижения целевого уровня АД.

До химиотерапии АД при осмотре составило 150/90 мм рт. ст., GLS = -16,0%, GWI = 1582 мм рт. ст.%, GCW = 2204 мм рт. ст.%, GWW= 137 мм рт. ст.%, GWE= 93% (рис. 6). Высокочувствительный тропонин Т составил 6,3 пг/мл (норма до 10 пг/мл).

Пациентке была назначена 8 курсов антрациклинсодержащей химиотерапии. Перед прохождением курсов химиотерапии в ФГБУ «НМИЦК кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» была скорректирована антигипертензивная терапия с достижением целевого уровня АД.

После курсов химиотерапии на осмотре АД составило

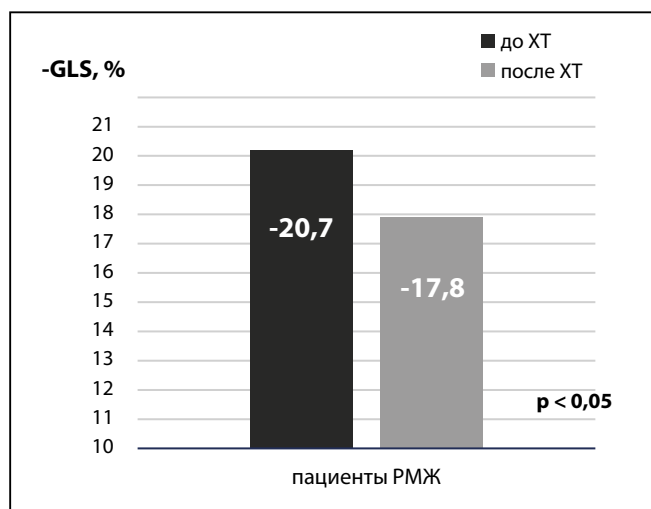


Рисунок 2. Показатель глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS) по данным 2D-СТЭ у пациентов РМЖ до и после ХТ
Figure 2. Index of global longitudinal LV strain (GLS) according to 2D-STE in breast cancer patients before and after chemotherapy

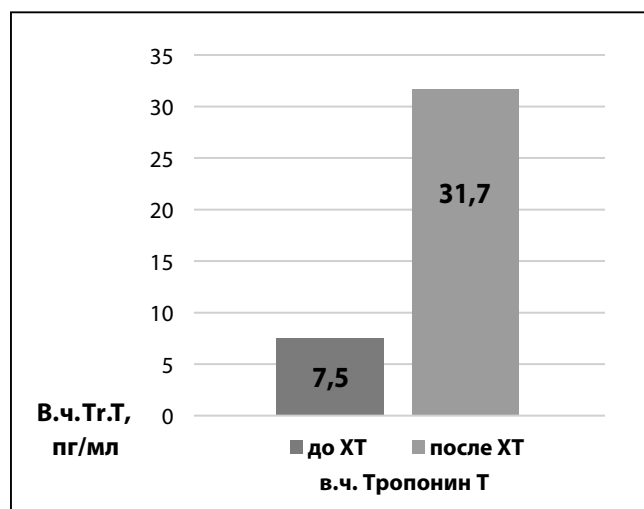


Рисунок 3. Содержание в крови в.ч. тропонина Т исходно и после ХТ у пациентов с РМЖ
Figure 3. Blood content of v.h. troponin T at baseline and after chemotherapy in patients with breast cancer

130/85 мм рт. ст. глобальная продольная деформация ЛЖ (GLS) = -11,2%, GWI = 1492 мм рт. ст.%, GCW = 853 мм рт. ст.%, GWW = 320 мм рт. ст.%, GWE = 82% (рис. 6). Высокочувствительный тропонин Т составил 40,2 пг/мл при норме до 10 пг/мл.

Таким образом, параметры эффективности работы миокарда, по-видимому, лучше отражают механическую дисфункцию миокарда ЛЖ по сравнению с показателем GLS, особенно у пациентов с РМЖ и высоким уровнем АД на момент проведения ЭхоКГ.

Обсуждение

На сегодняшний день оценка систолической функции ЛЖ является неотъемлемой частью любого эхокардиографического исследования [11]. Благодаря широкому распространению наиболее часто используемым маркером оценки систолической функции ЛЖ при многих сердечных заболеваниях является ФВ ЛЖ, которая, однако, имеет свои ограничения в оценке ранней кардиотоксичности у онкологических пациентов [1; 8]. В проведенном исследовании у пациентов с тройным негативным РМЖ было установлено, что после химиотерапии в среднем по группе значения ФВ ЛЖ оставались в пределах допустимых показателей. При оценке глобальной продольной деформации ЛЖ было показано, что после химиотерапии в среднем по группе отмечалось статистически значимое снижение данного показателя, более выраженное у пациентов с АГ. Полученные нами данные согласуются с данными литературы. Так, в работах ряда авторов было показано, что одним из маркеров оценки субклинической кардиотоксичности является полуавтоматическая оценка показателя GLS, которая является более объективным параметром в оценке систолической функции ЛЖ у пациентов со злокачественными новообразованиями по сравнению с ФВ ЛЖ [2, 9, 10].

В проведенной нами работе была использована современная технология оценки сократительной функции миокарда — исследование работы миокарда ЛЖ. У пациентов РМЖ в среднем по группе отмечалось статистически значимое снижение эффективности глобальной работы (GWE), индекса глобальной работы (GWI) и глобальной конструктивной работы (GCW), в то же время отмечалось статистически значимое повышение глобальной потерянной работы (GWW). Наши данные согласуются с работой Jingyuan Guan с соавт., в котором авторами было продемонстрировано снижение показателей работы миокарда после химиотерапии. Авторами было сделано предполо-

Таблица 4. Воспроизводимость показателей сократительной функции миокарда ЛЖ

Table 4. Reproducibility of indicators of contractile function of the LV myocardium

Показатель	Воспроизводимость	
	Внутриоператорская	Межоператорская
ФВ, %	10%	12%
GLS, %	9%	10%
GWI, мм рт. ст. %	8%	9%

Примечание (Note): ФВ — фракция выброса (по Симпсону), GLS (global longitudinal LV myocardial deformity) — глобальная продольная деформация; GWI (global work index) — индекс глобальной работы.

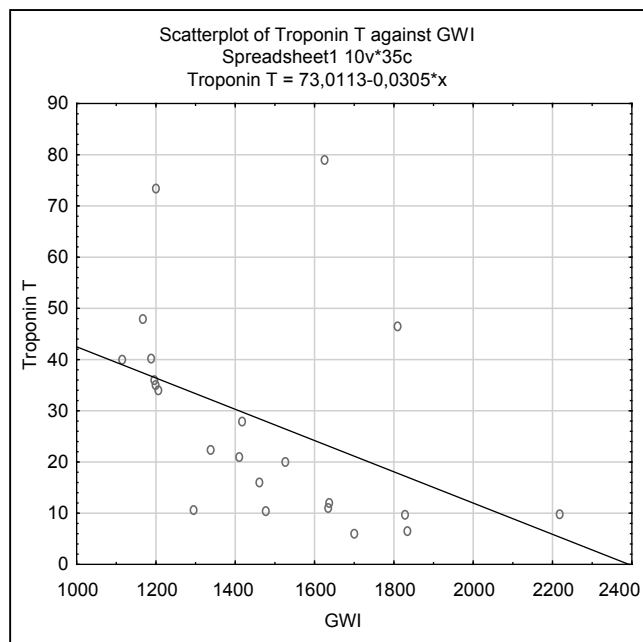


Рисунок 4. Корреляционный анализ между показателем GWI и уровнем тропонина Т (в.ч.) после ХТ у пациентов с РМЖ

Figure 4. Correlation analysis between GWI and troponin T (v.p.) levels after chemotherapy in patients with breast cancer

жение, что у онкологических пациентов с небольшими изменениями АД в оценке ранней дисфункции миокарда предпочтительнее применять показатель GLS [12].

Следует отметить, что в проведенном нами исследовании после химиотерапии не было выявлено достоверных

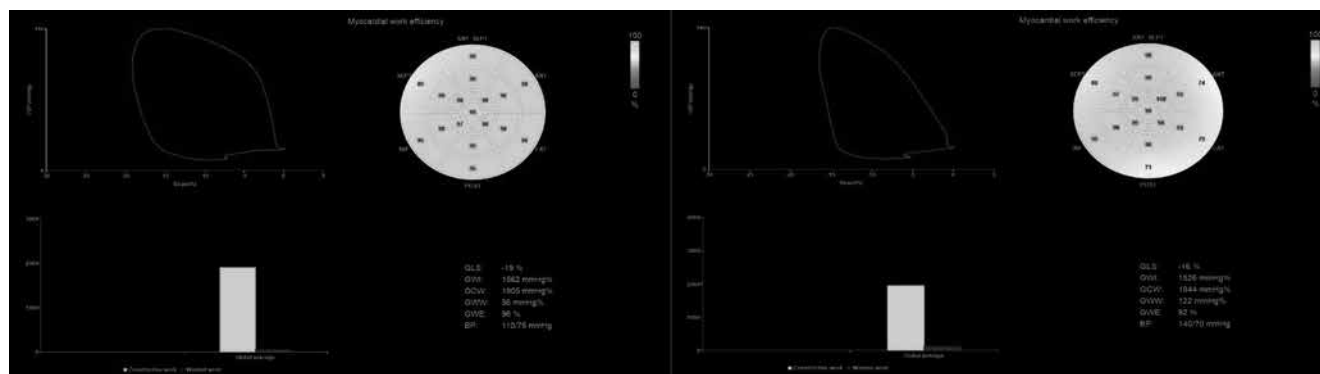


Рисунок 5. На рисунке представлены изображения петли «давление-деформация» у пациентки РМЖ и АГ до (слева) и после химиотерапии (справа)

Figure 5. The figure shows images of the "pressure-deformation" loop in a patient with breast cancer and hypertension before (left) and after chemotherapy (right)

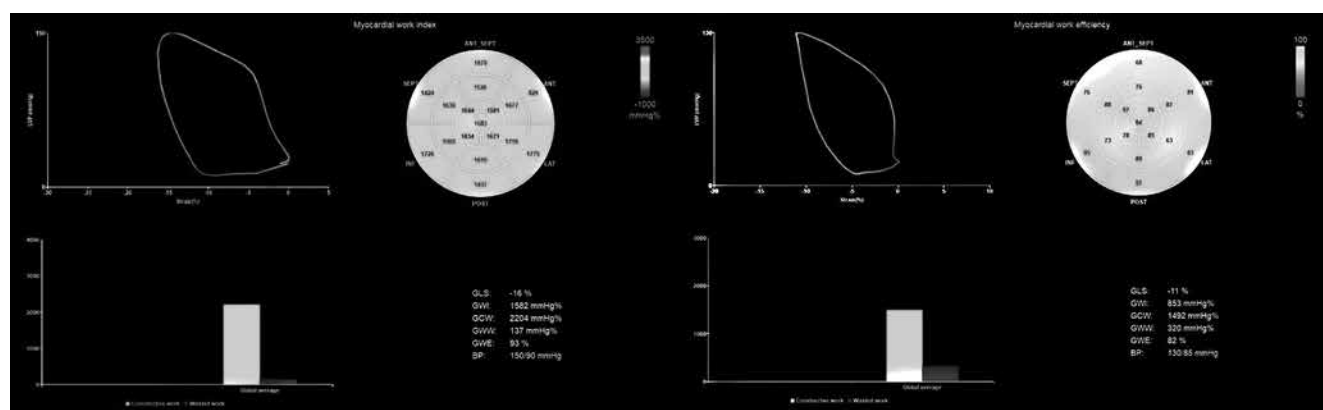


Рисунок 6. На рисунке представлены изображения петли «давление-деформация» у пациентки РМЖ и АГ до (слева) и после химиотерапии (справа)

Figure 6. The figure shows images of the "pressure-deformation" loop in a patient with breast cancer and hypertension before (left) and after chemotherapy (right)

различий в работе миокарда у пациентов с АГ и нормотонзией, в то время как показатель GLS у пациентов с АГ был ниже. В то же время на клинических примерах была продемонстрирована зависимость уровня АД на момент исследования со значением продольной деформации. За независимый критерий нами был выбран высокочувствительный тропонин Т, который по данным рекомендаций является одним из маркеров кардиотоксичности [1, 2, 8]. Таким образом, по-видимому, метод оценки работы миокарда имеет меньшую зависимость от постнагрузки по сравнению с показателем глобальной деформации миокарда ЛЖ у пациентов с АГ [5, 7].

Важно подчеркнуть, что в доступной нам литературе найдены единичные работы по оценке работы миокарда у пациентов с РМЖ [12]. Таким образом, результаты данного исследования являются актуальными и перспективными, однако требуют дальнейших исследований.

Закключение

Первые результаты проведенного исследования показали, что у пациентов РМЖ, у которых на момент исследования регистрировались высокие цифры АД, показатели эффективности работы миокарда лучше отражают механическую дисфункцию миокарда ЛЖ, чем параметр GLS. Установлена высокая отрицательная (обратная) корреляционная связь показателей оценки эффективности работы миокарда с уровнем тропонина Т (в.ч.) рекомендованного европейскими и отечественными рекомендациями по кардиоонкологии в качестве одного из маркеров кардиотоксичности. Новый метод оценки эффективности работы миокарда требует дальнейших исследований и изучения у онкологических пациентов при прохождении курсов химио- и лучевой терапии.

Литература/References

- Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatment and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J.* 2016 Sep 21;37(36):2768-2801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>
- Plana J.C. et al. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014 Sep;27(9):911-39. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.07.012>
- Ciro Santoro et al. 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: a balance with feasibility. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017 May 1;18(8):930-936. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex033>
- R. Manganaro, S. Marchetta, R. Dulgheru et al. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: results from the EACVI NORRE study. *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging.* 2019 May 1;20(5):582-590. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jey188>
- Добровольская С.В., Саидова М.А., Сафуллина А.А., Ускач Т.М., Терещенко С.Н. Оценка эффективности терапии хронической сердечной недостаточности с использованием устройства, модулирующего сердечную сократимость, по данным нового неинвазивного метода анализа работы миокарда. *Кардиология.* 2021;61(12) стр. 31-40. [Dobrovolskaya S.V., Saidova M.A., Safullina A.A., Uskach T.M., Tereshchenko S.N. Evaluation of the effectiveness of the chronic heart failure therapy using the device cardiac contractility modulation according to the new non-invasive method of the myocardium work analysis]. *Kardiologia.* 2021 Dec 31;61(12):31-40. (in Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.12.n1849>
- Dawud Abawi et al. The non invasive assessment of myocardial work by pressure strain analysis: clinical applications. *Heart Failure Reviews.* 2022 Jul;27(4):1261-1279. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10119-4>
- Federica Ilardi, Antonello D'Andrea et al. Myocardial Work by Echocardiography: Principles and Applications in Clinical Practice. *J. Clin. Med.* 2021, 2021 Sep 29;10(19):4521. <https://doi.org/10.3390/jcm10194521>
- Curigliano G, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020 Feb;31(2):171-190. <https://doi.org/10.1016/jannonc.2019.10.023>
- Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Early Detection and Prediction of Cardiotoxicity in Chemotherapy-Treated Patients. *Am J Cardiol.* 2011;107(9):1375-80. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.01.006>
- Boyd A, Stoodley P, Richards D, et al. Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study. *PLoS One.* 2017 Apr 13;12(4):e0175544. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175544>
- Papadopoulos, K.; OzdenTok, Ö.; Mitrousi, K.; Ikonomidis, I. Myocardial Work: Methodology and Clinical Applications. *Diagnostics.* 2021 Mar 22;11(3):573. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030573>
- Guan J, Bao W, Xu Y, Yang W, Li M, Xu M, Zhang Y and Zhang M (2021) Assessment of Myocardial Work in Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Analysis of CTRCD Prediction by Echocardiography. *Front. Pharmacol.* 2021 Nov 11;12:770580. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.770580>



Результаты российского, многоцентрового, открытого, проспективного исследования эффективности и безопасности препаратов Телмиста® и Телмиста® Н у пациентов с артериальной гипертензией 1 и 2 степени

Чазова И.Е.¹, Жернакова Ю.В.¹ от имени участников исследования, Звартау Н.Э.², Загидуллин Н.Ш.³, Ксенева С.И.⁴, Трифонова О.Ю.⁴, Ерофеева С.Б.⁵

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация;

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург 197341, Российская Федерация;

³ ФГБОУ высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Заки Валиди, д. 47, г. Уфа 450008, Республика Башкортостан, Российская Федерация;

⁴ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга», пр. Ленина, д. 3, Томск 634028, Российская Федерация;

⁵ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, ул. Щепкина, 61/2, Москва 129110, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Доля блокаторов рецепторов к ангиотензину значительно возросла среди назначаемых антигипертензивных средств. В немалой степени этому способствует появление новых качественных генерических препаратов, доступных самому широкому кругу пациентов.

Цель исследования стала оценка эффективности и безопасности препаратов Телмиста® (телмисартан 40 мг, 80 мг, таблетки, АО «КРКА, д.д., Ново место», Словения) и Телмиста® Н (гидрохлоротиазид + телмисартан 12,5 мг + 40 мг, 12,5 мг + 80 мг, 25 мг + 80 мг, таблетки, АО «КРКА, д.д., Ново место», Словения) у пациентов с артериальной гипертензией 1 и 2 степени.

Материалы и методы. Включено 50 пациентов, 25 мужчин и 25 женщин с артериальной гипертензией 1–2 степени. Всем пациентам оценивалось офисное АД, проводилось суточное мониторирование АД (СМАД), определялся уровень общего ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ, креатинина, уровень глюкозы, инсулина и гликированного гемоглобина, рассчитывался индекс НОМА, определялся микроальбумин мочи, оценивались масса миокарда ЛЖ и ИММЛЖ по данным ЭХОКГ исходно и на протяжении проведения исследования. АД повторно измерялось через 4, 8, 12, 16, 20, 24 недели терапии, СМАД — через 16 недель, остальные перечисленные обследования — через 24 недели.

Результаты. На фоне терапии препаратами Телмиста® и Телмиста® Н 89% пациентов с АГ 1–2 степени достигли целевого уровня АД, что сопровождалось улучшением метаболического профиля, снижением ИММЛЖ и микроальбумина мочи (у 50% пациентов) наряду с улучшением качества жизни уже через 24 недели лечения. Таким образом, препараты Телмиста® и Телмиста® Н ввиду высокой антигипертензивной и органопротективной эффективности, отличной переносимости и доступности могут быть препаратами выбора у больных АГ особенно с метаболическими нарушениями для максимального снижения сердечно-сосудистого риска у данной категории пациентов.

Ключевые слова: КОНТРОЛЬ 24, российское клиническое исследование, артериальная гипертензия, фиксированные комбинации, телмисартан, гидрохлоротиазид.

Конфликт интересов. Публикация подготовлена при информационной и финансовой поддержке компании АО «КРКА, д.д., Ново место», Словения, что не повлияло на мнение авторов.

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.09.2022

Для цитирования: Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени участников исследования, Звартау Н.Э., Загидуллин Н.Ш., Ксенева С.И., Трифонова О.Ю., Ерофеева С.Б. Результаты российского, многоцентрового, открытого, проспективного исследования эффективности и безопасности препаратов Телмиста® и Телмиста® Н у пациентов с артериальной гипертензией 1 и 2 степени. Системные гипертензии. 2022;19(2):17–26. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-2-17-26>

Информация об авторах:

***Автор, ответственный за переписку:** Жернакова Юлия Валерьевна, учёный секретарь Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. Академика Е.И. Чазова» Минздрава России; 121552, Москва ул. 3-я Черепковская, 15-А; тел.: +7(495) 414-63-00; email: juli001@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7895-9068>

Чазова Ирина Евгеньевна, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, рук. отдела гипертензии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. Академика Е.И. Чазова» Минздрава России; 121552, Москва ул. 3-я Черепковская, 15-А; тел.: +7(495) 415-52-05; email: c34h@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9822-4357>

Звартау Надежда Эдвиновна, канд. мед. наук, доцент, зам. ген. директора по работе с регионами, начальник управления по реализации федеральных проектов; ORCID: 0000-0001-6533-5950

Загидуллин Науфаль Шамилевич, д-р мед. наук, проф., врач-кардиолог, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней Башкирского государственного медицинского университета, e-mail: znaufal@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2386-6707

Ксенева Светлана Игоревна, д-р мед. наук, гл. врач, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ; ORCID: 0000-0002-5448-3752



Трифоновна Ольга Юрьевна, д-р мед. наук, врач-кардиолог, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ; ORCID: 0000-0001-9425-5765

Ерофеева Светлана Борисовна, к.м.н., врач клинический фармаколог, руководитель отдела экспериментальных и клинических исследований ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; ул. Щепкина, 61/2, Москва 129110; e-mail: erofsb@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6317-2868

Results of a Russian multicenter open prospective study of the efficacy and safety of Telmista® and Telmista® H in patients with arterial hypertension 1 and 2 degrees

Irina E. Chazova¹, Yuliya V. Zhernakova¹ on behalf of study participants, Nadezhda E. Zvartau², Naufal' Sh. Zagidullin³, Svetlana I. Kseneva⁴, Olga Yu. Trifonova⁴, Svetlana B. Erofeeva⁵

¹ E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15 a, Moscow 121552, Russian Federation;

² Almazov National Medical Research Centre, st. Akkuratova, 2, St. Petersburg 197341, Russian Federation;

³ Bashkir State Medical University, st. Zaki Validi, 47, Ufa 450008, Republic of Bashkortostan, Russian Federation;

⁴ E.D. Goldberga Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk national research medical center, Lenin Ave., 3, Tomsk 634028, Russian Federation;

⁵ M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, st. Shchepkina, 61/2, Moscow 129110, Russian Federation

Abstract

Relevance. The proportion of angiotensin receptor blockers has increased significantly among prescribed antihypertensive agents. To a large extent, this is facilitated by the emergence of new high-quality generic drugs available to the widest range of patients.

Study objectives. Evaluation of effectiveness and safety of Telmista® (Telmisartan 40 mg, 80 mg, tablets, JSC Krka, d.d., Novo Mesto, Slovenia) and Telmista® H (hydrochlorothiazide + telmisartan 12.5 mg + 40 mg, 12.5 mg + 80 mg, 25 mg + 80 mg, tablets, JSC «Krka, dd, Novo Mesto», Slovenia) in patients with arterial hypertension of 1 and 2 degrees.

Materials and methods. The study included 50 patients, 25 men and 25 women with arterial hypertension of 1–2 degrees. All patients underwent office blood pressure assessment, 24-hour blood pressure monitoring (ABPM), total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, TG, creatinine, glucose, insulin and glycated hemoglobin levels, HOMA index was calculated, urine microalbumin was determined, LV myocardial mass and LVMI were assessed according to ECHOCG at baseline and throughout the study. BP was re-measured after 4, 8, 12, 16, 20, 24 weeks of therapy, ABPM – after 16 weeks, the rest of the listed examinations – after 24 weeks.

Results. During therapy with Telmista® and Telmista® H, 89% of patients with grade 1–2 AH achieved the target BP level, which was accompanied by an improvement in the metabolic profile, a decrease in LVMI and urinary microalbumin (in 50% of patients), alongside with an improvement in the quality of life after 24 weeks treatment. Thus, due to high antihypertensive and organoprotective efficacy, excellent tolerability and availability, Telmista® and Telmista® can be the drugs of choice in hypertensive patients, especially those with metabolic disorders, to maximize the reduction of cardiovascular risk in this category of patients.

Key words: CONTROL 24, Russian clinical trial, arterial hypertension, fixed combinations, telmisartan, hydrochlorothiazide.

Financing. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of interests. Manuscript was prepared with JSC Krka, d.d., Novo Mesto, Slovenia informational and financial support that didn't impact on author's opinion.

For citation: Irina E. Chazova, Yuliya V. Zhernakova on behalf of study participants Nadezhda E. Zvartau, Naufal' Sh. Zagidullin, Svetlana I. Kseneva, Olga Yu. Trifonova, Svetlana B. Erofeeva. Results of a Russian multicenter open prospective study of the efficacy and safety of Telmista® and Telmista® H in patients with arterial hypertension 1 and 2 degrees. Systemic Hypertension. 2022;19(2):17–26. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-2-17-26>

Information about the authors:

***Corresponding author:** Yuliya V. Zhernakova, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Scientific Secretary of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya street, 15a, Moscow 121552, Russian Federation, Phone: +7(495) 495-414-63-00, Email: juli001@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7895-9068

Irina E. Chazova, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Academician of RAS, Deputy General Director for Scientific and Expert Work, Head of Hypertension Department, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Phone: +7(495) 415-52-05, email: c34h@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1576-4877

Nadezhda E. Zvartau, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy General Director for Work with the Regions, Head of the Department for the Implementation of Federal Projects; ORCID: 0000-0001-6533-5950

Naufal' Sh. Zagidullin, Prof., Dr. of Sci. (Med.), prof., cardiologist, head of the department of propaedeutics of internal diseases, Bashkir State Medical University, e-mail: znaufal@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2386-6707

Svetlana I. Kseneva, Dr. of Sci. (Med.), Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk national research medical center, Lenin Ave., 3 Tomsk 634028, Russian Federation; ORCID: 0000-0002-5448-3752

Olga Yu. Trifonova, Dr. of Sci. (Med.), Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk national research medical center, Lenin Ave., 3 Tomsk 634028, Russian Federation; ORCID: 0000-0001-9425-5765

Svetlana B. Erofeeva, Cand. of Sci. (Med.), Clinical Pharmacologist, Head of the Department of Experimental and Clinical Research, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, st. Shchepkina, 61/2, Moscow 129110, Russian Federation; e-mail: erofsb@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6317-2868

Во всем мире, как в развитых странах, так и в странах с невысоким экономическим доходом, основной причиной смерти являются сердечно-сосудистые осложнения, ассоциированные с артериальной гипертензией [1, 2]. По данным анализа базы данных NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC), включавшей 1201 популяционное исследование и 104 млн. участников, за последние 30 лет (с 1990 г. по 2019 г.) число лиц с артериальной гипертензией (АГ) удвоилось: с 331 (95% ДИ 306–359) млн. до 626 (95% ДИ 584–668) млн. среди женщин и с 317 (95% ДИ 292–344) млн. до 652 (95% ДИ 604–698) млн. среди мужчин [3]. В 2019 году глобальная стандартизированная по возрасту распространенность АГ у взрослых в возрасте 30–79 лет составила 32% у женщин и 34% у мужчин. В некоторых странах распространенность АГ превышает 50%. Традиционно наблюдается более высокая распространенность АГ в старших возрастных группах, однако недавние эпидемиологические исследования показали увеличение частоты АГ среди лиц молодого возраста. В Российской Федерации по данным ЭССЕ РФ АГ страдают около 43% мужчин и женщин [4]. Данные по осведомленности, получению антигипертензивной терапии (АГТ) и контролю АГ в российской популяции, полученные в ходе исследования ЭССЕ РФ, близки к мировым трендам [4]. Осведомленность о своем диагнозе демонстрируют 59% женщин и 49% мужчин, а 47% женщин и 38% мужчин сообщают, что получают лечение. Контроль АГ (достижение целевых уровней АД среди всех лиц с АГ) в исследовании ЭССЕ РФ составил 30% среди женщин и 14% среди мужчин.

АГ часто связана с большим количеством факторов риска (ФР), таких как ожирение, дислипидемия, инсулинорезистентность и сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа). АГ является основным фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ), фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности (СН) и внезапной сердечной смерти (ВСС). Поэтому основной целью АГТ является предупреждение развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых катастроф. Достижение этой цели осуществляется несколькими способами. Прежде всего поддержанием АД ниже 140/90 мм рт. ст. у большинства пациентов [5–7], применением антигипертензивных препаратов, обладающих органопротективными свойствами и коррекцией всех имеющихся модифицируемых факторов риска. Для АГТ используются пять основных классов антигипертензивных препаратов: блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), диуретики, β -блокаторы и блокаторы кальциевых каналов (БМКК) в качестве стартовой и поддерживающей терапии. БРА применяются с 1995 года и, как известно, являются эффективными антигипертензивными средствами с отличным профилем переносимости. Кроме того, БРА доказали своё влияние на смертность и заболеваемость при сердечной недостаточности, хронической болезни почек, особенно у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) является одним из ключевых механизмов контроля АД, и неудивительно, что четыре различных класса антигипертензивных препаратов реализуют свои эффекты именно через этот путь: иАПФ, БРА, β -блокаторы и антагонисты альдостерона. Важность контроля именно этого пути повышения АД обусловлена не только до-

стижением высокой антигипертензивной эффективности в результате его блокады, но и возможностями устранения негативных воздействий ангиотензина II на различные органы и системы, включая сердечно-сосудистую систему, почки, поджелудочную железу, жировую ткань, углеводный, липидный обмены и т.д. [8, 9]. Исследования доказывают участие ангиотензина II в развитии провоспалительного, протромботического состояний, а также контроле роста жировой ткани, развитии фиброза поджелудочной железы и стимуляции глюконеогенеза. В отличие от иАПФ основной антигипертензивный эффект БРА осуществляется через блокаду ангиотензиновых рецепторов 1 типа (AT1), которая приводит к расслаблению гладкой мускулатуры сосудов, снижению активности альдостерона, уменьшению реабсорбции натрия в проксимальных канальцах, БРА также замедляют высвобождение катехоламинов из мозгового слоя надпочечников и нервных окончаний, вызывая снижение гиперактивности симпатической нервной системы. Роль ангиотензиновых рецепторов 2 типа (AT2) до сих пор обсуждается, однако доказано, что их стимуляция может ингибировать рост гладкомышечных клеток, дифференцировку клеток, апоптоз и вызывать вазодилатацию. Исследования на животных показывают, что стимуляция AT2 рецепторов улучшает функцию сердца и предотвращает ремоделирование ЛЖ после инфаркта миокарда. Возможность воздействия на AT2 при помощи БРА является несомненным преимуществом данного класса препаратов [10, 11].

В современной клинической практике доступно 8 молекул из группы БРА, однако не все сартаны обладают одинаковыми фармакологическими свойствами. Четыре молекулы БРА (кандесартан, олмесартан и азилсартан, лозартан) являются пролекарствами и требуют активации в желудочно-кишечном тракте и печени до их активных форм. Эпросартан, ирбесартан, телмисартан и валсартан не являются пролекарствами и не требуют метаболической активации. Биодоступность телмисартана — одна из самых высоких среди БРА. Высокое сродство и выраженная афинность к AT1, по сравнению с другими препаратами данной группы, обуславливают способность телмисартана длительно стабилизировать AT1 в неактивном состоянии, снижая риск гипертрофии миокарда ЛЖ (ГЛЖ) [12, 13]. Телмисартан является самым длительно действующим БРА на рынке, со средним периодом полувыведения 24 часа и началом действия около 0,5–1,0 часа. В исследовании Zhu JR и соавт. было обнаружено, что принудительное титрование телмисартана с 40 до 80 мг/день является более эффективным в снижении АД, чем у сартана сравнения, в дозе 50 и 100 мг/день [14]. Крупные контролируемые исследования показали, что телмисартан 80 мг/день превосходит препарат сравнения (сартан в дозировке 160 мг/день) по антигипертензивной эффективности [15]. Кроме того, телмисартан в дозе 80 мг/день при однократном назначении лучше удерживал как систолическое, так и диастолическое АД в течение последних 6 часов [15].

БРА также различаются возможностью активировать рецепторы пролиферации пероксисом γ подтипа (PPAR- γ). Эти рецепторы повышают выработку адипонектина и оказывают противовоспалительное и антипролиферативное действие на сосудистую стенку, оказывая таким образом ангиопротективный эффект. Благодаря таким свойствам телмисартан является одним из немногих (азилсартан,

ирбесартан) «метаболическим сартаном». Метаболические свойства телмисартана описаны в исследованиях TRANSCEND и PROfESS. В данных исследованиях на фоне терапии телмисартаном, отмечалось снижение риска развития СД 2 типа на 16% [16, 17]. По результатам мета-анализа 11 рандомизированных клинических исследований (РКИ), на фоне приёма телмисартана был зафиксирован рост уровня адипонектина на 16% в сравнении с группами пациентов, принимавших другие БРА [18].

В 2016 г. G. Joо Choi, H. Min Kim и соавт. выполнили мета-анализ нескольких РКИ, оценивающих метаболические эффекты телмисартана, и установили его влияние на массу тела, а также распределение жира в организме. По результатам анализа было выявлено снижение объёма висцеральной ЖТ на 18% в группе пациентов, находившихся на терапии телмисартаном, по сравнению с группой контроля ($p < 0,0001$). Площадь подкожной ЖТ была аналогичной в обеих группах. Не было выявлено различий между группами по показателям ИМТ и окружности талии. Также отмечались значительные различия в уровне общего холестерина. Среди пациентов, принимавших телмисартан, уровень общего холестерина снизился на 0,24% ($p = 0,03$). Значения ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ не выявили различий между группами [19].

В 2010 г. Kinouchi K., Ichihara A. et. al. провели сравнительное исследование, оценивающее влияние телмисартана и дигидропиридиновых антагонистов кальциевых каналов на жесткость сосудистой стенки и уровень АД у пациентов с АГ. Результаты исследования показали, что терапия телмисартаном способствовала большему снижению САВИ, чем лечение антагонистами кальциевых каналов. Кроме того, у пациентов, получавших телмисартан, был отмечен лучший контроль диастолического АД [20]. В 2014 г. Yamaguchi K., Wakatsuki T. et. al. провели исследование, в результате которого выявили способность телмисартана увеличивать толщину фиброзной покрышки АСБ. Это открыло ещё одно преимущество препарата, заключающееся в стабилизации «нестабильных» АСБ, наличие которых связано с развитием острого коронарного синдрома (ОКС) [21].

В Российской Федерации при поддержке компании КРКА было проведено многоцентровое, открытое, проспективное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности препаратов Телмиста® (телмисартан 40 мг, 80 мг, таблетки, АО «КРКА, д.д., Ново место», Словения) и Телмиста® Н (гидрохлоротиазид + телмисартан 12,5 мг + 40 мг, 12,5 мг + 80 мг, 25 мг + 80 мг, таблетки, АО «КРКА, д.д., Ново место», Словения) у пациентов с артериальной гипертензией 1 и 2 степени.

Дизайн исследования

Исследование было запланировано и проведено в качестве пострегистрационного исследования эффективности и безопасности препарата Телмиста® (телмисартан 40 мг, 80 мг) и двухкомпонентного комбинированного препарата Телмиста® Н с фиксированными дозами телмисартан + гидрохлоротиазид (гидрохлоротиазид + телмисартан 12,5 мг + 40 мг, 12,5 мг + 80 мг, 25 мг + 80 мг). Первичной конечной точкой эффективности был выбран процент пациентов, достигших целевого уровня офисного АД через 16 недель терапии (предполагаемый срок окончания подбора терапии у большинства пациентов с 1 и 2 степенью АГ).

Вторичные конечные точки эффективности были выбраны для подтверждения антигипертензивного эффекта, а также оценки влияния исследуемых препаратов на углеводный обмен, инсулинорезистентность, липидный профиль, уровень альбуминурии, показатели функции миокарда левого желудочка, антропометрические параметры (окружность талии, масса тела, ИМТ) и для пациентов из подгруппы с дополнительными обследованиями — влияние на жёсткость артериальной стенки по показателю скорости распространения пульсовой волны.

Оценка эффективности и безопасности проводилась во время визитов пациентов в исследовательские центры, а также во время дистанционных визитов, осуществлявшихся во время пандемии COVID-19. Безопасность оценивали на основании данных о нежелательных явлениях. Все нежелательные явления документировали и разделяли на лекарственные (нежелательные реакции) и явления, не связанные с исследуемым препаратом. В рамках исследования были предусмотрены оценка и анализ следующих критериев безопасности лечения: общая частота нежелательных реакций; частота встречаемости нежелательных реакций, стратифицированных по типам; частота случаев досрочного выбывания пациентов из-за причин, связанных с безопасностью лечения. Безопасность оценивали с помощью опроса и физического обследования. В каждой точке пациента спрашивали о его ощущениях или других симптомах.

Пациенты были отобраны с помощью стандартных критериев включения, применяемых в клинических исследованиях по аналогичным показаниям.

Критерии включения: лица мужского и женского пола с эссенциальной АГ 1 или 2 степени ранее не леченные или не достигшие целевого уровня АД на монотерапии препаратами, влияющими на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему; возраст не менее 18 лет; соблюдение на протяжении всего исследования адекватного метода контрацепции.

Критерии не включения: вторичная АГ (обусловленная поражением крупных артерий или хроническими заболеваниями почек, реноваскулярная АГ, эндокринная АГ, либо медикаментозно-неконтролируемая АГ; тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, стенокардия III-IV ФК, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность, тяжелые нарушения сердечного ритма и проводимости, острый инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 месяцев); СД, требующий лечения инсулином, либо неконтролируемый СД с уровнем гликированного гемоглобина более 9%; тяжелая недостаточность функции печени, острые заболевания печени, превышение уровня трансаминаз в 2 раза и более, обструктивные заболевания желчевыводящих путей; лечение сопутствующих заболеваний препаратами с гипотензивным эффектом; сопутствующее лечение, способное повлиять на окончательный терапевтический эффект исследуемых препаратов: глюкокортикостероиды, оральные контрацептивы, симпатомиметики, минералокортикоиды, альфа-адреномиметики, и т.д.; почечная недостаточность (клиренс креатинина < 60 мл/мин), либо клинически значимые отклонения показателей сывороточного уровня креатинина; патологическое клиническое состояние, которое может препятствовать оценке эффективности и безопасности или не позволяет принять уча-

стие в исследовании (системные иммунные или онкологические заболевания, тяжелые острые или хронические заболевания органов дыхания, мочевыделительной системы, желудочно-кишечного тракта, психиатрические или неврологические заболевания, травмы, хирургические вмешательства и др.); беременность или кормление грудью; повышенная чувствительность к действующим веществам или вспомогательным компонентам исследуемых препаратов или другим производным сульфонида; неспособность пациента соблюдать требования протокола исследования вне зависимости от причин; участие в другом клиническом исследовании в течение предшествующих 30 дней; злоупотребление наркотическими препаратами либо психотропными лекарственными средствами; отказ пациента сотрудничать с исследователем.

Пациент считался включенным в исследование после того как он подписывал информированное согласие и получал заполненный полис обязательного страхования жизни и здоровья пациентов, участвующих в исследовании. Включение в группу лечения происходило после того как определялось, что пациент соответствует всем критериям включения, у него нет критериев не включения, пациент хочет и может участвовать в исследовании.

В исследовании приняли участие 50 пациентов мужского и женского пола в возрасте 18 лет и старше с АГ 1 или 2 степени. Пациенты были распределены в соответствующую группу терапии в зависимости от степени АГ:

- пациенты с артериальной гипертонией 1 степени, которым на начальном этапе назначалась терапия препаратом Телмиста® 40 мг;
- пациенты с артериальной гипертонией 2 степени, которым на начальном этапе назначалась терапия препаратом Телмиста® 80 мг или препаратом Телмиста® Н 40 мг + 12,5 мг.

Общая длительность лечения составила приблизительно 24 недели. Визиты проходили с интервалом 28 ± 3 дня. В течение исследования каждый пациент должен был пройти визит скрининга (Визит 0), 6 контрольных визитов в клинический центр (Визиты 1-6), визит для установки прибора СМАД за 1-2 дня перед Визитом 5, завершающий Визит 7. Пациенты принимали исследуемые препараты 1 раз в день утром приблизительно в одно и то же время (± 3 часа). В дни контрольных визитов пациенты не должны были принимать исследуемые препараты до тех пор, пока им не будет измерено артериальное давление.

Всем пациентам, включенным в исследование, было проведено:

- сбор анамнеза (в том числе семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям, аллергоанамнеза, курения, избыточном употреблении алкоголя), регистрация проводимой терапии,
- физикальное обследование, измерение массы тела, роста, окружности талии, расчет ИМТ,
- измерение офисного АД и ЧСС,
- общий анализ крови натощак (гемоглобин, эритроциты, СОЭ, гематокрит, лейкоциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты),
- биохимический анализ натощак (глюкоза, калий, креатинин, мочевиная кислота, АСТ, АЛТ, креатинфосфокиназа), липидный профиль (общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, ТАГ),
- расчет СКФ по формулам Cockcroft-Gault,

- тест на гликированный гемоглобин, определение уровня инсулина, расчет индекса НОМА-IR (Индекс НОМА-IR рассчитывают по формуле: $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$),
- анализ мочи для количественного определения уровня альбумина,
- анализ мочи с использованием тест-полосок на ХГЧ для женщин с сохраненной детородной функцией,
- проведение перорального теста толерантности к глюкозе (тест не проводится пациентам с установленным диагнозом сахарный диабет),
- регистрация ЭКГ,
- установка прибора для проведения СМАД (суточное мониторирование артериального давления) и возврат прибора в исследовательский центр после проведения СМАД,
- оценка качества жизни (заполнение пациентами Анкет оценки качества жизни SF36),
- проведение эхокардиографии (ЭХО-КГ).

Статистическая обработка

Статистическая обработка данных проводилась в программной среде пакета IBM SPSS Statistics 20, предназначенной для статистического анализа данных. Все регистрируемые характеристики пациентов до и после исследования представлены в таблицах в статистическом отчете в виде частотных и/или процентных показателей или при помощи среднего, стандартного отклонения, медианы, минимума и максимума, верхнего и нижнего квартилей, в зависимости от типа переменной. Таблицы представлены для популяции ITT в связи с досрочным завершением исследования. Сравнительная статистика с исходным состоянием была представлена при помощи t-критерия Стьюдента (для интервальных показателей с нормальным распределением в исследуемой популяции) и критерия χ^2 (для качественных признаков). Для оценки динамики интервальных показателей эффективности (вторичных параметров) был использован дисперсионный анализ ANOVA (при условии нормального распределения и равенстве дисперсий) или соответствующий непараметрический аналог (в случае ненормального распределения и/или отсутствия равенства дисперсий). Уровни значимости и доверительные интервалы рассчитаны, как двусторонние, и статистическая значимость различий была по умолчанию двусторонней с уровнем значимости 0,05 (если не указано дополнительно). При нахождении статистически значимых различий между группами терапии была произведена оценка величины различий при помощи доверительных интервалов. Оценка безопасности была основана на анализе возникновения, интенсивности и типа НЯ и клинически значимых изменениях в результатах физикального осмотра пациента, жизненно важных симптомах и клинически значимых лабораторных результатах. Все НЯ были оценены с помощью описательной статистики. Жизненно важные показатели и лабораторные измерения представлены с помощью описательной статистики по визитам. Наблюдаемые значения и изменения по сравнению с исходным состоянием были обобщены.

Этические аспекты

Совет по этике министерства здравоохранения Российской Федерации одобрил проведение исследования

по результатам этической экспертизы (выписка из протокола заседания №171 от 19 июня 2018 г., №194 от 18 июня 2019 г., №224 от 26 мая 2020 г.). Исследование проводилось согласно протоколу, в соответствии с Конституцией Российской Федерации; положениями Хельсинкской декларации в последней редакции, общими этическими принципами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP) и другими применимыми требованиями законодательства Российской Федерации. Участие пациентов в клиническом исследовании было добровольным. Пациент имел право отказаться от участия в проводимом исследовании на любой его стадии. До включения пациента в исследование исследователь или со-исследователь объяснял ему полную информацию по процедурам исследования, отвечал на все вопросы и получал письменное информированное согласие от каждого пациента на участие и предоставление обезличенных персональных данных для последующей обработки результатов проекта и их целевого использования.

Исследование проводилось в условиях нестабильной эпидемиологической обстановки во время пандемии COVID-19, которая помимо увеличения риска для здоровья пациентов привела к отклонениям от протокола и пролонгации сроков проведения исследования, что повлияло на поставленные цели. Исследование было завершено последним включенным пациентом 22.10.2021, после чего досрочно был прекращен набор пациентов.

Результаты исследования

К моменту досрочного окончания исследования для обработки были доступны данные 50 пациентов (50% женщин, 50% мужчин), средний возраст которых составил $50,32 \pm 13,2$ лет. Половина пациентов были моложе 50 лет; средняя длительность АГ составила приблизительно 7,0 лет. Индекс массы тела (ИМТ) в среднем составил $30,56 \pm 5,28$ кг/м², ОТ — $102,00 \pm 13,0$ см. У большинства включенных в исследование пациентов были зарегистрированы метаболические нарушения. Среди них наиболее часто встречающимися состояниями были нарушения питания в виде ожирения и избыточной массы тела, нарушения ли-

пидного обмена, нарушения углеводного обмена, нарушения пуринового обмена в виде гиперурикемии.

До начала исследования большая часть пациентов уже принимали антигипертензивную терапию, в основном блокаторы РААС, однако целевого уровня достигнуто не было. Все включенные в исследование пациенты, которые принимали статины, сахароснижающие и другие препараты, продолжили их принимать без изменения терапии до окончания исследования.

Включенные в исследование пациенты с 1 и 2 степенью АГ (данные для анализа которых были доступны) в 89% случаев (39 пациентов из 44) достигли целевого уровня АД (САД ≤ 139 мм рт. ст., ДАД ≤ 89 мм рт. ст. для пациентов без СД; ≤ 84 мм рт. ст. для пациентов с СД) к 16 неделе терапии независимо от принимаемой дозировки Телмиста® или Телмиста® Н. Современные рекомендации диктуют достижение более жестких целевых значений АД (< 130 и 80 мм рт. ст.) для большинства пациентов при хорошей переносимости, что сопровождается улучшением прогноза у больных АГ, особенно в отношении инсульта. В настоящем исследовании целевых значений АД $\leq 129/80$ мм рт. ст. через 16 недель терапии достигли 32% пациентов, к окончанию исследования (24 недели) — 50%, что говорит о высокой антигипертензивной эффективности препарата.

При анализе динамики САД и ДАД были зарегистрированы статистически значимые различия относительно исходных значений в обеих группах ($p \leq 0,05$), и САД и ДАД достоверно снизились уже ко 2 визиту (табл. 1, табл. 2). К последнему визиту (24 недели) САД в среднем снизилось на $26,8 \pm 12,5$ мм рт. ст., что составило 21,3%, ДАД — на $10,9 \pm 8,94$ мм рт. ст., что составило 14,5%. В среднем САД снизилось со $154,82 \pm 11,14$ мм рт. ст. до $126,7941 \pm 5,37$ мм рт. ст. ($p \leq 0,05$) и ДАД с $91,02 \pm 10,79$ мм рт. ст. до $76,9 \pm 5,89$ мм рт. ст. ($p \leq 0,05$) (рис. 1).

При анализе данных суточного профиля АД на фоне терапии препаратами Телмиста® и Телмиста® Н зарегистрировано снижение средних значений САД и ДАД в дневные и ночные часы ($p \leq 0,05$). В среднем по данным СМАД в дневные часы САД снизилось на $11,1 \pm 14,5$ мм рт. ст., ДАД — на $5,7 \pm 8,76$ мм рт. ст., что составило 9% и 7,8%, соответственно, в ночные часы САД снизилось на $9,4 \pm 16,6$ мм рт. ст.,

Таблица 1. Динамика систолического АД относительно исходных значений у лиц с АГ 1 и 2 степени на фоне терапии Телмиста® и Телмиста® Н, Δ мм рт. ст.

Table 1. Dynamics of systolic blood pressure relative to baseline in patients with AH 1 and 2 degrees during therapy with Telmista® and Telmista® H, Δ mm Hg

Δ САД, мм рт. ст.	Визит 2 (4 недели)	Визит 3 (8 недели)	Визит 4 (12 недель)	Визит 5 (16 недель)	Визит 6 (20 недель)
Среднее	-18,5417	-20,7872	-25,5000	-24,6136	-25,4359
Средне квадратичное отклонение (δ)	12,61873	12,39729	11,27189	14,17042	12,98135
p	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$

Таблица 2. Динамика диастолического АД относительно исходных значений у лиц с АГ 1 и 2 степени на фоне Телмиста® и Телмиста® Н, Δ мм рт. ст.

Table 2. Dynamics of diastolic blood pressure relative to baseline in patients with AH 1 and 2 degrees during therapy with Telmista® and Telmista® H, Δ mm Hg. Art.

Δ САД, мм рт. ст.	Визит 2 (4 недели)	Визит 3 (8 недели)	Визит 4 (12 недель)	Визит 5 (16 недель)	Визит 6 (20 недель)
Среднее	-6,7708	-8,7447	-11,6087	-10,0455	11,1026
Средне квадратичное отклонение (δ)	9,40176	10,15204	9,02214	10,77239	10,54014
p	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$

ДАД — на $4,5 \pm 8,68$ мм рт. ст., что составило 8,8% и 7,4%, соответственно, через 16 недель терапии. Уже к 5 визиту (16 недель) нормализация суточного профиля АД (по показателям САД и ДАД) в дневные часы наблюдалась у 46,7% пациентов, в ночные часы у 44,8% пациентов, по данным среднесуточных показателей СМАД — САД и ДАД в пределах нормальных значений имели 43% пациентов, что достоверно больше по сравнению с началом терапии ($p \leq 0,05$).

Способность телмисартана влиять на метаболические показатели также была подтверждена в настоящем исследовании. На фоне терапии препаратами Телмиста® и Телмиста® Н наблюдалась тенденция к снижению глюкозы и инсулина, измеренных натощак, индекса инсулинорезистентности НОМА, а также зарегистрировано снижение уровня гликированного гемоглобина на $0,05 \pm 0,41\%$, что составило 0,8%.

Показатели липидного обмена у больных АГ на фоне приема препаратов Телмиста® и Телмиста® Н существенно не изменились, однако наблюдалась динамика к снижению общего холестерина, холестерина ЛПНП. Уровень холестерина ЛПНП в процессе лечения снизился на $0,07 \pm 0,71$ ммоль/л, что составило 2,5%.

Предыдущими исследованиями установлена способность телмисартана влиять на массу тела и распределение жировой ткани. В настоящем исследовании у больных АГ на фоне терапии препаратами Телмиста® и Телмиста® Н также зарегистрировано достоверное снижение массы тела на $2,2 \pm 7,19$ кг, что составило 1,9% ($p \leq 0,05$) и ИМТ — на $0,72 \pm 2,31$ кг/м², что составило 2% ($p \leq 0,05$).

Важной задачей исследования была оценка влияния терапии телмисартаном на состояние органов-мишеней. Органопротективные свойства АГТ являются одной из основных характеристик, влияющих на выбор того или иного средства. Улучшение функции почек в процессе лечения препаратами Телмиста® и Телмиста® Н нашло отражение в снижении уровня микроальбумина (является самым ранним маркером нарушения функции почек). Положительная динамика уровня микроальбумина мочи зарегистрирована у 50% пациентов с АГ, включенных в анализ.

Помимо функции почек были оценены маркеры гипертрофии ЛЖ — ИММЛЖ и ММЛЖ. Через 24 недели лечения препаратами Телмиста® и Телмиста® Н отмечалось снижение ИММЛЖ на $0,53 \pm 10,55$ г/м², что составило 0,8% и ММЛЖ на $2,6 \pm 21,06$ г/м², что составило 0,06%.

В современной кардиологии крайне важное значение имеет оценка влияния назначаемых препаратов на качество жизни пациентов. От этого параметра зависит комплаентность пациентов к принимаемой АГТ, а значит эффективность лечения. Лечение препаратами Телмиста® и Телмиста® Н привело к улучшению качества жизни более чем у трети больных (36,4%), что отражалось в повышении ролевого функционирования (RP), определяемого влиянием физического состояния на работу, выполнение будничной деятельности, социального функционирования (SF), определяемого степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение), улучшении психологического здоровья (MH), выражающегося в повышении самооценки психического здоровья и настроения (отсутствие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций).

На фоне применения препаратов Телмиста® и Телмиста® Н не отмечалось существенной динамики показателей креатинина, АСТ и АЛТ. Абсолютное большинство больных отметили отличную переносимость препаратов и отсутствие нежелательных явлений (НЯ) при их назначении. Безопасность

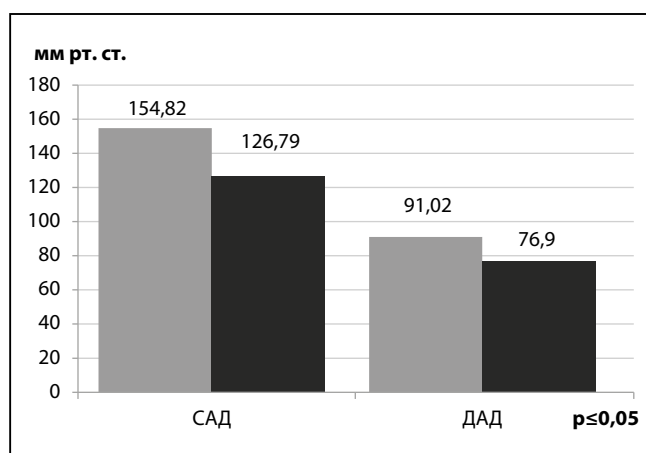


Рисунок 1. Динамика САД и ДАД у лиц с АГ 1 и 2 степени на фоне 24 недель терапии препаратами Телмиста® и Телмиста® Н

Figure 1. Dynamics of SBP and DBP in patients with AH 1 and 2 degree during 24 weeks of treatment with Telmista® and Telmista® H

была проанализирована у всех 50 пациентов, включенных в группу лечения и принявших хотя бы одну дозу препарата. Всего было зарегистрировано 8 НЯ у 6 пациентов (12%). Связь с приемом препарата была классифицирована как «вероятная» для 1 НЯ, «возможная» — для 1 НЯ, «сомнительная» — для 1 НЯ, «условная» — для 4 НЯ, «не связано» — для 1 НЯ. 6 НЯ были классифицированы как легкой степени тяжести, 2 НЯ — средней. Во время исследования серьезные нежелательные явления или случаи смерти не зарегистрированы.

Обсуждение полученных результатов

Несмотря на существенный арсенал современных средств для лечения АГ, проблема эффективного контроля АД остается актуальной [3, 4]. Как уже упоминалось выше, целевых значений АД достигает не более 50% пациентов, а учитывая требования последних рекомендаций придерживаться целевого диапазона 120–130/70–80 мм рт. ст. у большинства больных, задача представляется еще более сложной. К такому положению вещей приводит несколько причин. В большинстве случаев неконтролируемая или плохо контролируемая АГ обусловлена низкой приверженностью пациентов к лечению, неадекватным подбором антигипертензивной терапии или другими возможными причинами. Кроме того, отмечается тенденция к увеличению продолжительности жизни населения, доля пациентов старше 60 лет составляет большую часть популяции больных АГ, а сочетание АГ с другими состояниями и заболеваниями у «возрастных» пациентов еще больше осложняет контроль АД. К сожалению, актуальность этой проблемы со временем может только возрастать.

В связи с этим к современным антигипертензивным препаратам предъявляются строгие требования. Высокая антигипертензивная эффективность на протяжении не менее чем 24 часов, наряду с высокой органопротективной эффективностью, однократный прием препарата, переносимость сравнимая с плацебо. В настоящем исследовании телмисартан продемонстрировал высокую антигипертензивную эффективность как в режиме монотерапии, так и в комбинации с гидрохлоротиазидом (препараты Телмиста®, Телмиста® Н), в среднем САД снизилось на 27 мм рт. ст., ДАД на 11 мм рт. ст., что согласуется с результатами других исследований. В программе PROTECTION, включавшей

данные исследований PRISMA I и II, SMOOTH, ATHOS и PROBE, также была продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность телмисартана в различных режимах назначения. В исследованиях PRISMA I и II (Prospective, Randomized Investigation of the Safety and efficacy of MicardisR versus ramipril using ABPM) участвовали 1613 больных АГ 1-й и 2-й степени высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска [22, 23]. Больных рандомизировали на 2 группы: 1-я группа получала телмисартан в дозе 80 мг, 2-я — рамирил в дозе 10 мг. Достижение целевых уровней АД происходило достоверно чаще у больных, принимавших телмисартан. Частота развития побочных эффектов при приёме телмисартана была достоверно ниже, чем при лечении рамирилом. Что касается комбинации телмисартана с гидрохлоротиазидом, на сегодня доступны результаты крупных исследований, включая мета-анализы, подтверждающие превосходство комбинации телмисартана с тиазидными диуретиками над подобными сочетаниями других представителей АГТ. В исследовании ATHOS (A comparison of Telmisartan plus HCTZ with amlodipine plus HCTZ in Older patients with predominantly Systolic hypertension) комбинация телмисартан/гидрохлоротиазид (80/12,5 мг) достоверно лучше снижала САД, чем комбинация амлодипин/гидрохлоротиазид (10/12,5 мг) [24]. Neutel JM и соавт. [25] показали, что комбинация телмисартана 40–80 мг с гидрохлоротиазидом 12,5 мг демонстрирует более выраженный контроль как САД, так и ДАД в течение суток, включая последние 6 часов действия, чем препарат сравнения (сартан в дозе 50 мг), принимаемый совместно с гидрохлоротиазидом 12,5 мг.

Антигипертензивная эффективность препаратов Телмиста® и Телмиста® Н в настоящем исследовании была также подтверждена результатами суточного мониторинга АД. Нормализация суточного профиля АД (САД и ДАД) через 16 недель терапии наблюдалась почти у половины больных, включенных в исследование, в том числе у 45% пациентов наблюдалась нормализация АД в ночные часы. Известно, что недостаточное или чрезмерное снижение АД в ночные часы является значимым фактором риска сердечно-сосудистых катастроф.

Метаболические эффекты телмисартана, в том числе в сочетании с гидрохлоротиазидом, в настоящем исследовании были продемонстрированы в отношении уровня гликированного гемоглобина и липидов (ХС ЛПНП, триглицериды). На сегодняшний день нет оснований ставить под сомнение метаболическую нейтральность малых доз тиазидных диуретиков (12,5–25 мг), особенно в сочетании с блокаторами РААС [25–29]. Особенно актуально сочетание так называемых «метаболических сартанов» с тиазидными или тиазидоподобными диуретиками, активирующими PPAR-γ рецепторы. В исследованиях установлено, что на фоне стимуляции PPAR-γ рецепторов происходит повышение чувствительности тканей к инсулину, снижение концентрации триглицеридов в крови, уменьшение риска возникновения и прогрессирования атеросклероза, стимуляция вазодилатации, а также реализуются процессы кардио- и ангиопротекции. Результаты мета-анализа, посвященного метаболическим эффектам телмисартана включали 10 РКИ с общим числом пациентов 546 человек. Объединенный анализ показал достоверное снижение уровня глюкозы натощак, гликированного гемоглобина и инсулина, а также достоверное увеличение уровня адипонектина в группах, рандомизированных к приёму телмисартана по сравнению с группами, где проводилась

контрольная терапия [30]. В двойном слепом рандомизированном исследовании Derosa и соавт. [31] у пациентов с СД 2 типа и метаболическим синдромом (n=188), телмисартан в сочетании с росиглитазоном, привёл к большему улучшению гликемического и липидного контроля и метаболических параметров по сравнению с ирбесартаном в сочетании с росиглитазоном. Было зарегистрировано статистически значимое снижение уровня гликемии и гликированного гемоглобина, уменьшение концентрации свободного инсулина в крови и индекса инсулинорезистентности HOMA, а также провоспалительных маркеров, таких как αTNF (p<0,05).

Способность сартанов вызывать регресс ГЛЖ определяется их способностью подавлять активность РААС, которая играет центральную патогенетическую роль в развитии поражения органов-мишеней (ПОМ). Кроме того, последние исследования подтверждают роль жировой ткани (эктопических жировых депо) вызывать ПОМ не зависимо от РААС. Способность телмисартана влиять на активность РААС и жировую ткань делает его уникальным в отношении органопротекции у лиц с АГ и избыточной массой тела или ожирением.

В настоящем исследовании терапия препаратами Телмиста® и Телмиста® Н сопровождалась снижением ИММЛЖ на фоне снижения ИМТ (p<0,05) и массы тела пациентов (p<0,05). Многочисленные экспериментальные и клинические данные подтверждают возможность телмисартана существенно влиять на регресс ГЛЖ. Вторичный анализ результатов исследований TRANSCEND и ONTARGET был посвящён оценке влияния препарата на развитие и регресс ГЛЖ. В исследовании TRANSCEND риск развития новых случаев ГЛЖ в группе телмисартана оказался на 37% ниже, чем у больных в группе плацебо (p<0,001) [16]. В исследовании ONTARGET сартаны окончательно доказали свои равные с иАПФ права по влиянию на сердечно-сосудистый риск. Телмисартан наравне с рамирилом снижал частоту первичной комбинированной конечной точки (нефатальный инсульт, нефатальный инфаркт, сердечно-сосудистая смерть). При этом в сравнении с монотерапией рамирилом монотерапия телмисартаном привела к статистически значимо (p=0,002) большему регрессу ИММЛЖ [32].

В одном из мета-анализов, включавшем 15 РКИ, аналогично нашему исследованию, была продемонстрирована возможность телмисартана влиять на массу тела и распределение жировой ткани [19]. Площадь висцерального жира была значительно меньше в группе телмисартана, чем в контрольной группе ($\Delta = -18,13 \text{ см}^2$, 95% ДИ: 27,16–9,11, p=0,019) при одинаковой площади подкожного жира. Наблюдалась тенденция к снижению массы тела и ИМТ.

Применение препаратов, блокирующих РААС, способствует регрессу поражения почек у пациентов с АГ посредством снижения давления в почечных клубочках, активности воспаления и окислительного стресса. В настоящем исследовании терапия, основанная на телмисартане, сопровождалась регрессом микроальбуминурии у 50% больных. Оценке влияния телмисартана на функцию почек была посвящена программа PROTECTION, которая включала в себя исследования: INNOVATION (INcipientNt to OvERt: Angiotensin II receptor blocker, Telmisartan, Investigation On type II diabetic Nephropathy), DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril), VIVALDI (a trial to investigate the efficacy of telmisartan 80 mg versus VALsartan 160 mg in hypertensive type-2 Diabetic patients with overt nephropathy),

AMADEO (A trial to compare telMisartan 40 mg titrated to 80 mg versus losArtan 100 mg in hypertensive type-2 DiabEtic patients with Overt nephropathy) и TRENDY (Telmisartan versus Ramipril in renal ENdothelial DysfunctIon). В этих исследованиях телмисартан доказал способность замедлять снижение СКФ и уменьшать микро- и макропротеинурию у пациентов с АГ [33-39]. Причём он имел превосходство не только в сравнении с плацебо, но и в сравнении с иАПФ и другими БРА.

Одним из самых главных преимуществ БРА является их переносимость сравнимая с плацебо. Лечение телмисартаном сопровождается не только сохранением качества жизни ввиду отсутствия нежелательных побочных явлений, но и улучшением психологического здоровья на фоне изменения физического самочувствия, что было продемонстрировано в настоящем исследовании.

Заключение

Таким образом, препараты Телмиста® и Телмиста® Н показали высокую антигипертензивную эффективность у 89% пациентов с АГ 1-2 степени. Нормализация показате-

телей суточного профиля АД сопровождалась улучшением некоторых метаболических параметров и снижением ИМТ у пациентов, включенных в исследование. Блокада РААС с улучшением периферического кровотока на фоне снижения общего периферического сосудистого сопротивления и частичная активация PPAR-γ рецепторов висцеральной жировой ткани с уменьшением поступления в кровь свободных жирных кислот приводят к повышению чувствительности периферических тканей к инсулину и улучшению функции адипоцитов. Кроме того, снижение ИММЛЖ в результате лечения телмисартаном и его комбинацией с тиазидным диуретиком свидетельствует о высоких органопротективных свойствах данного вида терапии, применение которой также сопровождалось улучшением функции почек уже через 24 недели лечения. Высокие антигипертензивные и органопротективные свойства препаратов Телмиста® и Телмиста® Н сочетаются с возможностью улучшать качество жизни пациентов, что делает их препаратами выбора у пациентов с АГ, особенно с ожирением и метаболическими нарушениями для максимального снижения сердечно-сосудистого риска у данной категории пациентов.

Литература/References

- Olsen MH, Angell SY, Asma S, et al. A call to action and a life course strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *Lancet* 2016; 388:2665-2712. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31134-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31134-5)
- Zhou B, Perel P, Mensah GA, Ezzati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2021; published online May 28. 2021 Nov;18(11):785-802; <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00559-8>
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957-980. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1)
- 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. [Boytsov S.A. et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovasc Ther Prev*. 2014;13(4):4-14]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>
- Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Xavier D, Avezum A, Leiter LA, Piegas LS, Parkhomenko A, Keltai M, Keltai K, Sliwa K, Chazova I, Peters RJ, Held C, Yusuf K, Lewis BS, Jansky P, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Accini JL, McKelvie R, Pogue J, Jung H, Liu L, Diaz R, Dans A, Dagenais G, HOPE-3 Investigators. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2032-2043. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1600177>
- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии 2019;16(1):6-31. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6-31]. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>
- Appel GB, Appel AS. Angiotensin II Receptor Antagonists: Role in Hypertension, Cardiovascular Disease, and Renoprotection. *Prog Cardiovasc Dis*. 2004;47:105-115. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2004.04.005>
- Weir MR, Dzau VJ. The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management. *Am J Hypertens*. 1999;12(12 Pt 3):2055-2135. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(99\)00103-x](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(99)00103-x)
- Burnier M. Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers. *Circulation*. 2001;103:904-912. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.6.904>
- Lauer D, Slavic S, Sommerfeld M, et al. Angiotensin type 2 receptor stimulation ameliorates left ventricular fibrosis and dysfunction via regulation of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1/matrix metalloproteinase 9 axis and transforming growth factor β1 in the rat heart. *Hypertension*. 2014;63:e60-7. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.113.02522>
- Kakuta H, Sudoh K, Sasamata M, et al. Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: Comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers. *Int. J Clin Pharmacol Res*. 2005;25(1):41-6. PMID: 15864875
- Stangier J, Su CA, Roth W. Pharmacokinetics of Orally and Intravenously Administered Telmisartan in Healthy Young and Elderly Volunteers and in Hypertensive Patients. *J Int Med Res*. 2000;28(4):149-67. <https://doi.org/10.1177/14732300000280040>
- Zhu JR, Bai J, Cai NS, Tang B, Fan WH, Guo JZ, Ke YN, Guo JX, Sheng LH, Lu ZY, Cheng NN. Efficacy and safety of telmisartan vs. losartan in control of mild-to-moderate hypertension: a multicentre, randomised, double-blind study. *Int J Clin Pract Suppl*. 2004;(145):46-9. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2004.00410.x>, PMID: 15617459.
- Lacourcière Y, Krzesinski JM, White WB, et al. Sustained antihypertensive activity of telmisartan compared with valsartan. *Blood Press Monit* 2004;9(4):203-10. <https://doi.org/10.1097/00126097-200408000-00005>
- Yusuf S, Teo K, Anderson C, et al. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9644):1174-83. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61242-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61242-8)
- Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):875-84. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70198-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70198-4)
- Taguchi I, Inoue T, Kikuchi M, et al. Pleiotropic effects of ARB on dyslipidemia. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011;9(2):129-35. <https://doi.org/10.2174/157016111794519336>
- Choi GJ, Kim HM, Kang H, Kim J. Effects of telmisartan on fat distribution: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2016; 32(7):1303-9. <https://doi.org/10.1185/03007995.2016.1171204>
- K. Kinouchi, A. Ichihara, M. Sakoda, A. Kurauchi-Mito, K. Murohashi-Bokuda, and H. Itoh. Effects of telmisartan on arterial stiffness assessed by the cardio-ankle vascular index in hypertensive patients. *Kidney Blood Press. Res*. 2010;33(4):304-312. <https://doi.org/10.1159/000316724>
- K. Yamaguchi et al. Effects of telmisartan on inflammatory cytokines and coronary plaque component as assessed on integrated backscatter intravascular ultrasound in hypertensive patients. *Circ. J*. 2014; 78(1): 240-247. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-13-0741>
- Williams B, Gosse P, Lowe L, PRISMA I Study Group. The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA I). *J Hypertens* 2006; 24:193-200. <https://doi.org/10.1097/01.jjh.0000194364.11516.ab>
- Williams B, Lacourcière Y, Schumacher H et al. Antihypertensive efficacy of telmisartan vs ramipril over the 24-h dosing period, including the critical early morning hours: a pooled analysis of the PRISMA I and II randomized trials. *J Hum Hypertens* 2009; 23 (9): 610-9. <https://doi.org/10.1038/jhh.2009.4>
- Neldam S, Edwards C, ATHOS Study Group. Telmisartan plus hydrochlorothiazide compared with amlodipine plus hydrochlorothiazide in older patients with systolic hypertension: Results from a large ABPM study. *Am J Geriatr Cardiol* 2006; 15(3):151-60. <https://doi.org/10.1111/1.1076-7460.2006.05219.X>
- Neutel JM, Littlejohn TW, Chrysant SG, et al. Telmisartan/hydrochlorothiazide in comparison with losartan/hydrochlorothiazide in managing patients with mild-to-moderate hypertension. *Hypertens Res*. 2005;28:555-563. <https://doi.org/10.1291/hyprres.28.555>

26. 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. <https://10.1093/eurheartj/ehy339>
27. Wakino S., Ronald E. L., Hsueh W.A. Vascular protective effects by activation of nuclear receptor PPAR γ . *Journal of Diabetes and its Complications*. 2002;16(1):46-9. [https://10.1016/S1056-8727\(01\)00197-0](https://10.1016/S1056-8727(01)00197-0)
28. Hsueh W.A., Law R. The central role of fat and effect of peroxisome proliferator-activated receptor γ on progression of insulin resistance and cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2003;92(4A):3J-9J. [https://10.1016/S0002-9149\(03\)00610-6](https://10.1016/S0002-9149(03)00610-6)
29. Schiffrin E.L., Amiri F., Benkirane K., et al. Peroxisome proliferator-activated receptors. *Hypertension*. 2003;42(4):664-668. <https://10.1161/01.HYP.0000084370.74777.B6>
30. Takagi H, Niwa M, Mizuno Y, et al. ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. Telmisartan as a metabolic sartan: the first meta-analysis of randomized controlled trials in metabolic syndrome. *J Am Soc Hypertens*. 2013;7(3):229-35. <https://10.1016/j.jash.2013.02.006>
31. Derosa, G., Cicero, A., D'angelo, A. et al. Telmisartan and Irbesartan Therapy in Type 2 Diabetic Patients Treated with Rosiglitazone: Effects on Insulin-Resistance, Leptin and Tumor Necrosis Factor- α . *Hypertens Res* 29, 849-856. <https://doi.org/10.1291/hypres.29.849>
32. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M et al.; on behalf of the ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372 (9638):547-553. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61236-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61236-2)
33. Makino H et al. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1577-8. <https://doi.org/10.2337/dc06-1998>
34. Barnett A et al. Angiotensin-receptor blockade versus convertingenzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952-61. <https://doi.org/10.1056/nejmoa042274>
35. Barnett AH. Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) study. *Acta Diabetol* 2005; 42(Suppl. 1):S42-9. <https://doi.org/10.1007/s00592-005-0180-4>
36. Galle J, Schwedhelm E, Pinnetti S et al. Antiproteinuric effects of telmisartan versus valsartan in patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2008; 23(10):3174-83. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn230>
37. Bakris G, Burgess E, Weir M et al. on behalf of the AMADEO Study Investigators. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2008; 74(3):364-9. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.204>
38. Stehouwer CD. Microalbuminuria is associated with impaired brachial artery, flow-mediated vasodilation in elderly individuals without and with diabetes: further evidence for a link between microalbuminuria and endothelial dysfunction—the Hoorn Study. *Kidney Int Suppl* 2004; 66:S42-4. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.09211.x>
39. Schmieder RE, Delles C, Mimran A et al. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(6):1351-6. <https://doi.org/10.2337/dc06-1551>



Возможности математического моделирования риска развития атеросклероза в популяции лиц возраста 30–49 лет славянской и корейской этнической принадлежности

*Богданов Д. Ю.^{1,3}, Невзорова В. А.¹, Шахгельдян К. И.², Мокшина М. В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет», ул. Острякова 2, Владивосток 690000, Российская Федерация;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Владивостокский государственный университет экономики и сервиса», институт информационных технологий, ул. Гоголя, 41, Владивосток 690014, Российская Федерация;

³ Краевое государственное учреждение здравоохранения «Владивостокская клиническая больница №1», ул. Садовая, д. 22, Владивосток 690078, Российская Федерация

Аннотация

Цель исследования. Разработка математической модели прогнозирования риска наличия атеросклероза сонных артерий у лиц молодого возраста 30–49 лет славянской и корейской этнической принадлежности.

Материал и методы. Проведено обследование 136 условно здоровых лиц славянской (n=84) и корейской этнической принадлежности (n=52). Обследование проведено согласно дизайну исследования ЭСЦЕ-РФ. Проведено дуплексное сканирование сонных артерий.

Построение прогностической модели выполнялось при помощи метода логистической регрессии.

Результаты. Этнические группы не различались между собой по возрасту, распространенности курения и половой принадлежности ($p>0,05$). В КЭГ выявлено превышение уровня апоВ содержащих липопротеидов (уровень ХСнЛПВП в КЭГ составил $5,0 \pm 1,1$ ммоль/л против $4,0 \pm 0,9$ ммоль/л в СЭГ ($p<0,001$), показатели ХС ЛПВП и апоА не различались между группами ($p>0,05$). Частота выявления атеросклероза СА составила 28,6% в СЭГ и 32,7% в КЭГ ($p>0,05$). В КЭГ выявлялся в среднем более выраженный атеросклеротический процесс в СА — суммарный % стеноза в СЭГ 40 [20; 50]% против 51 [29; 59]% в КЭГ, $p=0,044$, а средний % стенозов 22,5 [20; 25]% против 25,5 [24,6; 29]%, соответственно, $p=0,029$. Методом бинарной логистической регрессии разработана прогностическая модель для определения риска развития атеросклероза сонных артерий, площадь под ROC-кривой составила $0,848 \pm 0,040$ с 95% ДИ: 0,769–0,927. Модель была статистически значимой, $p < 0,001$.

Заключение. Полученная модель позволяет с высокой точностью оценить риск развития атеросклероза сонных артерий в условиях стандартного диспансерного приема.

Ключевые слова: атеросклероз, сердечно-сосудистый риск, SCORE, SCORE2.

Конфликт интересов. Нет.

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.10.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.10.2022

Для цитирования: Богданов Д. Ю., Невзорова В. А., Шахгельдян К. И., Мокшина М. В. Возможности математического моделирования риска развития атеросклероза в популяции лиц возраста 30–49 лет славянской и корейской этнической принадлежности. Системные гипертензии. 2022;19(2):27–32. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-2-27-32>

Информация об авторах:

Автор, ответственный за переписку: Богданов Дмитрий Юрьевич, асс. института терапии и инструментальной диагностики, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», 690000, Россия, Владивосток, ул. Острякова, 2; врач-кардиолог отд. неотложной кардиологии, Краевое государственное учреждение здравоохранения «Владивостокская клиническая больница №1», mity03@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8388-5566

Невзорова Вера Афанасьевна, д.м.н., проф., дир. института терапии и инструментальной диагностики, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», г. Владивосток; ул. Острякова, 2; ORCID: 0000-0002-0117-0349

Шахгельдян Карина Иосифовна, д.т.н., дир. института информационных технологий, ФГБОУ ВО «Владивостокский государственный университет экономики и сервиса», институт информационных технологий. Владивосток; ORCID: 0000-0002-4539-685X

Мокшина Маргарита Вадимовна, к.м.н., доц. института терапии и инструментальной диагностики, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», г. Владивосток; ул. Острякова, 2; ORCID: 0000-0003-3663-1560



Mathematical model possibility of the risk of developing atherosclerosis among 30–49 years old of Slavic and Korean population

*Dmitrij Yu. Bogdanov^{1,3}, Vera A. Nevzorova¹, Karina I. Shahgeldyan², Margarita V. Mokshina¹

¹ Pacific State Medical University, st. Ostryakova 2, Vladivostok 690000, Russian Federation;

² Vladivostok State University of Economics and Service, Institute of Information Technologies, st. Gogol, 41, Vladivostok 690014, Russian Federation;

³ Vladivostok Clinical Hospital No. 1, st. Sadovaya, 22, Vladivostok 690078, Russian Federation

Abstract

The research purpose: development of a mathematical model for predicting the risk of carotid atherosclerosis in young adults 30–49 years old of Slavic and Korean ethnicity.

Materials and methods. 136 conditionally healthy people of Slavic (n=84) and Korean ethnicity (n=52) were evaluated. The survey was conducted according to the design of ESSE-RF study. A carotid arteries duplex scan has been conducted. The predictive model was developed using the logistic regression method.

Results. Ethnic groups did not differ among themselves in terms of age, smoking prevalence and gender ($p > 0.05$). In KEG increased levels of apoB containing lipoproteins was revealed (level non-HDL-C in KEG was 5.0 ± 1.1 mmol/l versus 4.0 ± 0.9 mmol/l in SEG ($p < 0.001$), HDL and apoA did not differ between groups ($p > 0.05$).

The prevalence atherosclerosis of the CA was 28.6% in SEG and 32.7% in KEG ($p > 0.05$). In average KEG had more pronounced atherosclerotic process in the CA—the total percentage of stenosis in the SEG 40 [20; 50] % vs 51 [29; 59] % in KEG, $p = 0.044$, and the average % of stenoses is 22.5 [20; 25] % versus 25.5 [24.6; 29] % respectively, $p = 0.029$.

Binary logistic regression method was used for developing a predictive model for determine the risk of developing carotid atherosclerosis, the area under the ROC curve was 0.848 ± 0.040 with 95% CI: 0.769–0.927. The model was statistically significant, $p < 0.001$.

Conclusion. Above referenced model makes it possible to evaluate with high accuracy the risk of developing carotid atherosclerosis on a standard dispensary appointment basis.

Key words: atherosclerosis, cardiovascular risk, SCORE, SCORE2.

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest and funding for the article. no.

For citation: Dmitrij Yu. Bogdanov, Vera A. Nevzorova, Karina I. Shahgeldyan, Margarita V. Mokshina. Mathematical model possibility of the risk of developing atherosclerosis among 30–49 years old of Slavic and Korean population. *Systemic Hypertension*. 2022;19(2):27–32. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-2-27-32>

Information about the authors:

*Corresponding author: Dmitrij Yu. Bogdanov, Asst. at the Institute of Therapy, State Medical University, Vladivostok, Russian Federation, mity03@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0117-0349

Vera A. Nevzorova, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Director of the Institute of Therapy, State Medical University, Vladivostok, Russian Federation; ORCID: 0000-0002-0117-0349

Karina I. Shahgeldyan, Prof., Dr. of Sci. (Eng.), Director of the Institute of Information Technologies, Vladivostok State University of Economics and Service, Institute of Information Technologies, Vladivostok, Russian Federation; ORCID: 0000-0002-4539-685X

Margarita V. Mokshina, Cand. of Sci. (Med.), Asst., Professor at the Institute of Therapy, State Medical University, Vladivostok, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-0117-0349

Введение

Сохранение на протяжении последних десятилетий на приоритетной позиции в структуре смертности взрослого населения болезней системы кровообращения (БСК) актуализирует разработку действенных мер по их первичной профилактики. Одним из эффективных методов индивидуальной профилактики является концепция высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР), сосредоточенная на раннем выявлении лиц данной категории риска, у которых профилактические мероприятия будут наиболее результативными [1].

Для реализации данной стратегии в странах Европы с 2021 года внедрена новая система оценки ЦСР SCORE2 [2].

В Российской Федерации в настоящее время для широкого использования рекомендована система SCORE [3], хотя рядом отечественных профессиональных сообществ проводится работа по внедрению шкалы SCORE2, которая более адаптирована к оценке ЦСР в современных условиях [4]. При этом несмотря на произошедшие изменения в оценке ЦСР с помощью SCORE2, прежде всего касающихся оценки уровня холестерина невысокой плотности в отличие от общего холестерина, включенного в систему SCORE и ее модификации для лиц старше 70 лет SCORE2-OP, ее использование не позволяет оценить ЦСР у лиц моложе 40 лет и не дает дополнительных возможностей в дифференцированной оценке ЦСР у лиц различной этнической принадлежности.

Несмотря на использование концепции первичной профилактики для лиц высокого и очень высокого риска, следует признать, что наибольшее количество сердечно-сосудистых событий происходит среди наиболее многочисленной популяции лиц низкого и умеренного ССР, описанного в популяционной стратегии оценки ССР как эффект Роуза [1].

В актуальных европейских и отечественных рекомендациях одним из методов модификации ССР у лиц низкого и умеренного риска, а также у лиц, не подлежащих оценке ССР по системе SCORE и SCORE2, в частности моложе 40 лет, является обнаружение каротидного атеросклероза методом ультразвуковой (УЗ) диагностики. Доказанное в этом случае наличие атеросклеротической бляшки (АСБ) более 20% позволяет реклассифицировать ССР как минимум до категории высокого риска, что подразумевает инициацию профилактических мероприятий, в том числе медикаментозных [2, 3].

В условиях реальной клинической практики дополнительные инструментальные методы диагностики для лиц молодого возраста низкого и среднего ССР реализуются в небольшом числе случаев в силу нежелания или отсутствия возможности пациентов явиться на 2-й этап диспансеризации, высокой степени занятости УЗ оборудования, недостаточной укомплектованности кадрами первичного звена здравоохранения, приоритетности задач по выявлению лиц на первичном этапе высокого и очень высокого риска и пр. В результате происходит реальная недооценка степени ССР в популяции и рост сердечно-сосудистых катастроф у лиц, ранее считавшихся «благополучными» относительно риска развития БСК. Перечисленные факторы создают потребность в создании доступного метода оценки риска развития атеросклероза сонных артерий с целью уточнения ССР в популяции уже на этапе первичного скрининга без использования дополнительных инструментальных методов диагностики.

Цель исследования: разработка математической модели прогнозирования риска наличия атеросклероза сонных артерий у лиц молодого возраста 30–49 лет славянской и корейской этнической принадлежности.

Материал и методы

В исследование включено 136 условно здоровых лиц славянской и корейской этнической принадлежности, в возрасте 30–49 лет, из них 52 человека относились к корейской этнической группе (КЭГ). Данные славянской этнической группы (СЭГ) взяты из популяции лиц Приморского края, включенных в многоцентровое эпидемиологическое исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), которым дополнительно было проведено дуплексное сканирование сонных артерий. Выборка КЭГ сформирована случайным образом путем рассылки электронных писем, СМС-приглашений для участия в исследовании в январе-мае 2016 г. Контактные данные обследуемых предоставлены ассоциацией корейской диаспоры Приморского края.

Обе этнические группы обследованы согласно дизайну исследования ЭССЕ-РФ: проведено исследование липидного спектра, включающего определение общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности (соответственно ХС ЛПНП и ХС ЛПВП), уровня триглицеридов (ТГ), аполипоротеидов А и В (соответ-

ственно апоА и апоВ), исследование уровня артериального давления по стандартной методике [5]. Также анализировались возраст, половая принадлежность, статус курения. На основании полученных данных проведена оценка ССР по шкалам SCORE и SCORE2.

Всем обследованным было проведено дуплексное сканирование сонных артерий на аппарате GE Vivid I (США) с оценкой данных, позволяющих определить суммарный процент стеноза для определения выраженности атеросклеротического процесса и средний процент выявленных стенозов, как одного из показателей атеросклеротической нагруженности [6]. За АСБ принималось фокальное утолщение стенки сосуда на $> 50\%$ или как фокальная область с толщиной комплекса интима-медиа $> 1,5$ мм, которая выступает в просвет сосуда [7].

Критериями невключения в исследование являлось наличие следующих установленных заболеваний и состояний: сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет, хроническая болезнь почек ≥ 3 стадии согласно скорости клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI; в исследование не включались лица с повышенным уровнем общего ХС > 8 ммоль/л и/или ХС липопротеинов низкой плотности $> 4,9$ ммоль/л, или наличием семейной гиперхолестеринемии, а также лица, уже подвергнутые медикаментозной профилактике ССЗ или регулярно принимающие антигипертензивную и/или гиполипидемическую терапию, отказ от прохождения обследования.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.6.5 (разработчик — ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10).

Уровень значимости для всех проверяемых гипотез принимался равным или менее 0,05.

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Исследование было одобрено на заседании локального независимого междисциплинарного комитета по этике (протокол № 4 от 26.12.2016 г.) ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Таблица 1. Показатели артериального давления, ОТ, ИМТ и липидного спектра в общей группе

Table 1. Indicators of blood pressure, WC, BMI and lipid spectrum indicators are presented in the general group below

Показатель	M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ –Q ₃
ИМТ, см/м ²	26 ± 4	26–27
ОТ, М ± SD (см)	86,2 ± 11,8	84,2–88,2
САД, Ме (мм рт. ст.)	127,0	119,0–138,2
ДАД, Ме (мм рт. ст.)	78	72–84
ОХС, М ± SD (ммоль/л)	5,8 ± 1,1	5,7–6,0
ХС ЛПНП, М ± SD (ммоль/л)	3,6 ± 0,9	3,5–3,8
ХС ЛПВП, М ± SD (ммоль/л)	1,5 ± 0,4	1,4–1,5
ХСнелПВП, М ± SD (ммоль/л)	4,4 ± 1,1	4,2–4,5
ТГ, Ме (ммоль/л)	1,2	0,8–1,8
апоА, М ± SD (г/л)	1,7 ± 0,4	1,7–1,8
апоВ, Ме (г/л)	0,9	0,7–1,0

Таблица 2. Клиническая характеристика участников исследования в зависимости от этнической принадлежности
Table 2. Clinical characteristics of study participants by ethnicity

Показатель	Этническая принадлежность		p
	СЭГ (n=84)	КЭГ (n=52)	
Возраст, лет	42 [39; 46]	41 [37; 47]	0,75
Мужчины, n (%)	48 (57,1)	27 (51,9)	0,55
Курящие, n (%)	50 (59,5)	23 (44,2)	0,08
ОТ, см	85,5 [78; 93,2]	83 [77; 94]	0,46
ИМТ, см/м ²	27 ± 4	26 ± 4	0,17
ОХС, ммоль/л	5,5 ± 0,9	6,4 ± 1,0	< 0,001*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,5 ± 0,9	3,9 ± 0,9	0,006*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,4	0,91
ХСнелПВП, ммоль/л	4,0 ± 0,9	5,0 ± 1,1	< 0,001*
ТГ, ммоль/л	0,9 [0,7; 1,4]	1,8 [1,2–2,4]	< 0,001*
апоА, г/л	1,8 [1,3; 2,1]	1,6 [1,4; 1,8]	0,17
апоВ, г/л	0,8 ± 0,2	1,1 ± 0,3	< 0,001*
САД (мм рт. ст.)	128 [120; 135,5]	126,5 [115; 142]	0,86
ДАД (мм рт. ст.)	78 [73; 83]	77 [72; 86]	0,73

Примечание: данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения (M ± SD), медианы и межквартильного интервала (Me [Q25; Q75]).

Note: data are presented as average deviation and standard deviation (M ± SD), median and interquartile interval (Me [Q25; Q75]).

Таблица 3. Характеристики АСБ в этнических группах
Table 3. Characteristics of plaque in CA in ethnic groups

Показатель	Этническая принадлежность		p
	СЭГ (n=84)	КЭГ (n=52)	
Суммарный % стеноза	40 [20; 50]	51 [29; 59]	0,044
Средний % стенозов	22,5 [20; 25]	25,5 [24,6; 29]	0,029

Примечание: данные представлены в виде медианы [Q25; Q75].

Note: data are presented as median [Q25; Q75]

Таблица 4. Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления АСБ в сонных артериях

Table 4. Characteristics of the relationship between predictors of the model and the probability of detecting plaque in the carotid arteries

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Этническая принадлежность: КЭГ	1,214; 0,575–2,565	0,611	1,669; 0,654–4,259	0,284
ДАД	1,051; 1,011–1,093	0,012*	1,047; 1,003–1,093	0,036*
курение: курящие	2,801; 1,279–6,135	0,010*	4,489; 1,660–12,134	0,003*
возраст	1,255; 1,139–1,383	< 0,001*	1,277; 1,147–1,422	< 0,001*

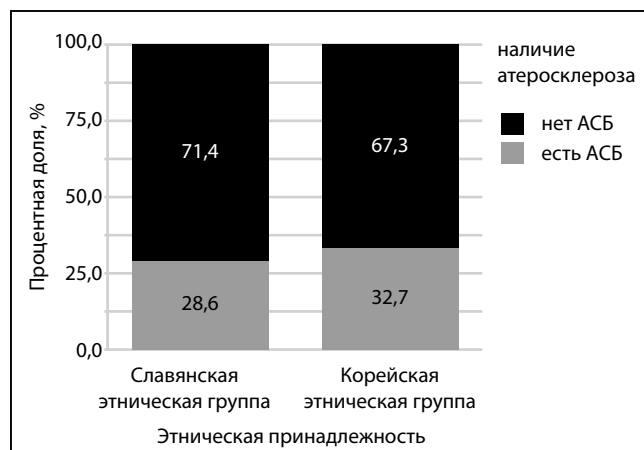
**Рисунок 1. Частота выявления атеросклероза в этнических группах**

Figure 1. The frequency of atherosclerosis detection in ethnic groups

* частота выявления атеросклероза статистически не различалась между группами (p = 0,61)

* the rate of atherosclerosis did not differ statistically between the groups (p = 0.61)

Результаты

Обследовано 136 человек, ранее не наблюдающиеся в поликлинике и считающие себя здоровыми. Доля мужчин в общей группе составила 55,1% (n=75), распространенность курения 53,7% (n=73). Одна или более АСБ ≥ 20% в сонных артериях выявлены у 30,1% (n=41) обследованных. Показатели артериального давления, ОТ, ИМТ и липидного спектра общей группы представлены в таблице 1.

Для лиц 40–49 лет на основании полученных данных рассчитан ССР с помощью шкал SCORE и SCORE2 — медиана (с учетом 1–3 квартилей) ССР по шкале SCORE составила 0% [0; 1], по шкале SCORE2 8% [5; 10].

На втором этапе исследования общая группа была разделена на две репрезентативные группы в зависимости от этнической принадлежности — славянская этническая группа (СЭГ n=84) и корейская этническая группа (КЭГ n=52) с проведением анализа возможных различий в изученных показателях (табл. 2).

Группы статистически не различались между собой по возрасту, распространенности курения и половой принадлежности. Также не выявлены статистические различия в показателях ИМТ, ОТ, уровня САД и ДАД. Однако получены значимые различия в показателях липидного спектра, в частности, в КЭГ выявлен более проатерогенный липидный профиль — статистически значимое превышение уровня апоВ содержащих липопротеидов, при этом показатели ХС ЛПВП и апоА не различались между группами.

Всем обследованным проведено дуплексное сканирование сонных артерий по результатам которого вы-

явлено, что частота выявления атеросклероза сонных артерий между группами различалась незначимо и составила 28,6% среди славян и 32,7 среди этнических корейцев, $p=0,61$ (рис. 1).

ности липидного обмена между группами, проведен анализ показателей суммарного процента стенозов и среднего процента выявленных стенозов (табл. 3). Согласно представленным данным не получена статистическая значимость различий между группами в обоих показателях. Однако, этнические корейцы имели в среднем более выраженный атеросклеротический процесс в сонных артериях, что может быть связано с особенностями эпигенетической регуляции процессов атерогенеза в разных этнических популяциях, необходимость изучения которых обсуждается в зарубежных работах [8].

На основании полученных данных методом бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель для определения риска развития атеросклероза сонных артерий в зависимости от ДАД, возраста, статуса курения и этнической принадлежности.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением: $P = 1 / (1 + e^{-z})$,

$z = -15,957 + 0,512X_{КЭГ} + 0,046X_{ДАД} + 1,502X_{курящие} + 0,244X_{возраст}$, где P — вероятность выявить АСБ в сонных артериях, $X_{КЭГ}$ — этническая принадлежность (0 — СЭГ, 1 — КЭГ), $X_{ДАД}$ — ДАД (мм рт. ст.), $X_{курящие}$ — курение (0 — некурящие, 1 — курящие), $X_{возраст}$ — возраст (лет).

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, была установлена прямая связь выявления АСБ в сонных артериях в зависимости от ДАД, возраста. Статус активного курильщика сопровождался увеличением вероятности выявить АСБ. Учитывая статистически значимо более неблагоприятные показатели липидного спектра в КЭГ, нами «принудительно» введен в модель показатель этнической принадлежности, что также сопровождалось увеличением вероятности АСБ в сонных артериях в КЭГ, который хотя и не продемонстрировал статистической значимости различий, но повысил чувствительность и специфичность модели соответственно на 5 и 7,5%. Характеристика связи предикторов с вероятностью выявления АСБ представлена в таблице 4.

Оценка зависимости вероятности выявления АСБ от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа представлена на рисунке 2. Площадь под ROC-кривой составила $0,848 \pm 0,040$ с 95% ДИ: 0,769–0,927. Полученная модель была статистически значимой, $p < 0,001$.

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,375, наличие АСБ прогнозировалось при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей, при этом чувствительность и специфичность модели составили, соответственно, 80,5% и 83,2%.

Обсуждение

Согласно проведенному исследованию, частота выявления атеросклероза сонных артерий в общей выборке составила 30,1%, что с учетом включения в исследование лиц от 30 до 39 лет, приближается к данным крупного отечественного исследования АТЕРОГЕН-Иваново [9]. Показатели ОТ, ИМТ, артериального давления, липидного спектра также соответствовали общероссийским показателям, однако имели особенности у лиц корейской этнической

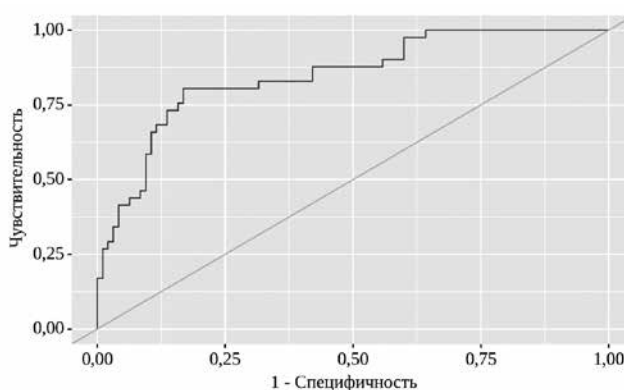


Рисунок 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности выявления АСБ в сонных артериях от значения логистической функции P

Figure 2. ROC curve characterizing the dependence of the probability of detecting ASD in the carotid arteries on the value of the logistic function P

принадлежности, что представлено в ранее опубликованной нашей работе [10].

Стоит отметить, что, согласно нашим данным, процессы атерогенеза, касающиеся как атерогенного потенциала плазмы крови, так и выявленной тенденции в степени частоты выявления атеросклероза у этнических корейцев более выражены в сравнении со славянами. При этом оценка ССР с использованием системы SCORE не позволяет выявить различия между СЭГ и КЭГ с отнесением обеих изученных групп к категории низкого риска для лиц 40–49 лет, поскольку Me риска составила 0% [11].

Оценка ССР является приоритетным направлением превентивной кардиологии, однако точность оценки риска по рекомендованной в настоящее время на территории РФ шкале SCORE составляет лишь 65% [12].

Также, согласно так называемому эффекту Роуза, большинство сердечно-сосудистых событий прогнозируется именно среди лиц низкого и умеренного риска [1, 12]. Существуют исследования, доказывающие, что приблизительно у 30% условно здоровой популяции лиц, имеющих умеренный риск по шкале SCORE наблюдается атеросклеротическое поражение сонных артерий [13], а ряд крупных исследований указывает на прямую связь между наличием АСБ сонных артерий и увеличением риска развития ишемической болезни сердца и ишемического инсульта [14].

С учетом накопленных мировых эпидемиологических данных, для реклассификации риска у данной категории лиц рекомендовано дополнительное обследование методами УЗ диагностики или мультиспиральной компьютерной томографии с целью выявления субклинического атеросклеротического поражения [1–3]. Однако оперативное выполнение дополнительных методов исследования для выявления субклинического атеросклероза коронарных или сонных артерий в условиях реальной клинической практики имеет ряд организационных и поведенческих проблем. В связи с этим разработка математических моделей прогнозирования атеросклеротического поражения с использованием данных первичного клинического и лабораторного скрининга является одним из приоритетных направлений профилактической кардиологии.

Среди предлагаемых в литературе методов вызывает интерес предложенная коллективом авторов модель прогнозирования наличия или отсутствия атеросклеротического поражения коронарных артерий или биохими-

ческая модель — Мбх [15]. Указанная модель представляет собой бальную шкалу, построенную на основании анализа концентрации уровней глюкозы, креатинина, высокочувствительного С-реактивного белка (всСРБ) и адипонектина. Однако исследование всСРБ, несмотря на его предиктивную способность в оценке риска сердечно-сосудистых событий, и адипонектина не входит в рутинную клиническую практику и тем более в программы первичного скрининга, что вызывает затруднения для использования в первичном звене здравоохранения.

Предлагаемый нами метод математического моделирования для оценки наличия атеросклероза сонных артерий основывается на использовании показателей возраста, статуса курения, уровня ДАД, что позволяет в дополнение к системе SCORE, в условиях даже первого этапа проведения диспансеризации с высокой точностью определить риск наличия атеросклеротического поражения сонных артерий у пациентов низкого/умеренного риска, либо у лиц не попадающих под оценку риска по шкале SCORE (моложе 40 лет) и принять соответствующие клинические

решения. Учитывая особенности липидного обмена и степень нагруженности атеросклерозом у лиц КЭГ, добавление показателя этнической принадлежности улучшило разработанную модель в виде повышения чувствительности и специфичности результатов.

Заключение

Своевременная и адекватная оценка ССР, а соответственно и эффективные меры первичной профилактики являются основой для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости. В условиях недостаточной точности результатов рекомендованных прогностических моделей для определения ССР, важным звеном оценки риска является выявление субклинического атеросклероза. Полученная нами модель согласно оценке AUC ROC обладает высоким качеством и имеет чувствительность и специфичность более 80%, что позволяет с высокой точностью оценить риск развития атеросклероза сонных артерий в условиях стандартного диспансерного приема без дополнительной финансовой нагрузки на систему здравоохранения.

Литература/References

- Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7-122. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122> [Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):7-122. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
- Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-42. <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002> [Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian guidelines, VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;1(38):7-42.]
- SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021 Jul 1;42(25):2439-2454. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>
- Бойцов С.А., Чазов Е. И., Шляхто Е.В. и др. Научноорганизационный комитет проекта ЭС-СЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭС-СЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;16(6):25-34. [Boytsov SA, Chazov EI, Shlyahoto EV, et al. Scientific-organizational committee of the project ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in various regions of Russia (ESSE-RF). Justification and design of the study. *Preventive medicine*. 2013;16(6):25-34]
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006- 2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):290-6. <https://doi.org/10.1159/000343145>
- Жаткина М.В., Гаврилова Н.Е., Метельская В.А., Яровая Е.Б., Руденко Б.А., Драпкина О.М. Визуальная шкала для неинвазивной диагностики атеросклероза коронарных артерий разной степени выраженности. Кардиология. 2021;61(4):46–52. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1481> [Zhatkina M.V., Gavrilova N.E., Metelskaya V.A., Yarovaya E.B., Rudenko B.A., Drapkina O.M. Visual Scale as a Non-Invasive Method for Evaluation of Risk and Severity of Coronary Atherosclerosis. *Kardiologiya*. 2021;61(4):46–52 <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1481>]
- Volgman AS, Palaniappan LS, Aggarwal NT, Gupta M, Khandelwal A, Krishnan AV, et al. Atherosclerotic Cardiovascular Disease in South Asians in the United States: Epidemiology, Risk Factors, and Treatments: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018 Jul 3;138(1):e1-e34. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1481>
- Ершова А. И., Балахонova Т.В., Мешков А. Н., Куценко В. А., Яровая Е.Б., Шальнова С. А., и др. Распространенность атеросклероза сонных и бедренных артерий среди населения Ивановской области: исследование АТЕРОГЕН-Иваново. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2994. [Ershova AI, Balakhonova TV, Meshkov AN, et al. Prevalence of carotid and femoral artery atherosclerosis among the Ivanovo Oblast population: data from the ATEROGEN-Ivanovo study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2994 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2994>
- Богданов Д.Ю., Невзорова В.А., Шуматов В.Б., Кондрашова Е.А., Шестопалов Е.Ю. Факторы риска сердечнососудистых заболеваний у лиц европейской и корейской этнических групп, проживающих на территории Приморского края. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(1):2284. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-1-2284> [Bogdanov DYU, Nevzorova VA, Shumatov VB, et al. Risk factors for cardiovascular disease in ethnic Europeans and Koreans living in the Primorsky Krai. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(1):40-7 (In Russ.)]
- Богданов Д. Ю., Невзорова В. А., Шестопалов Е.Ю. Сравнительная оценка кардиоваскулярного риска у лиц европейской и корейской этнической принадлежности в российской популяции с использованием шкал SCORE и SCORE2. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(3):3128. [Bogdanov DY, Nevzorova VA, Shestopalov EY. Comparative assessment of cardiovascular risk in persons of European and Korean ethnicity in the Russian population using SCORE and SCORE2 scales. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(3):3128 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3128>
- Бойцов С.А., Драпкина О.М. Современное содержание и совершенствование стратегии высокого сердечно-сосудистого риска в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Терапевтический архив. 2021;93(1):4-6. [Boytsov SA, Drapkina OM. Modern content and improvement of high cardiovascular risk strategy in reducing mortality from cardiovascular diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;93(1):4-6 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.01.200543>
- Ершова А.И., Бойцов С.А., Драпкина О.М., Балахонova Т.В. Ультразвуковые маркеры доклинического атеросклероза сонных и бедренных артерий в оценке сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. 2018;(8):92-98. [Ershova AI, Boytsov SA, Drapkina OM, Balakhonova TV. Ultrasound markers of premanifest atherosclerosis of carotid and femoral arteries in assessment of cardiovascular risk. *Russ J Cardiol*. 2018;23(8):92-8] (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-92-98>
- Ершова А.И., Мешков А.Н., Деев А.Д., Александрова Е.Л., Лищенко Н.Е., Новикова А.С., и др. Атеросклеротическая бляшка в сонных артериях как маркер риска развития сердечно-сосудистых событий в популяции среднего возраста. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):34-39. [Ershova AI, Meshkov AN, Deev AD, et al. Atherosclerotic plaque in carotid arteries as a risk marker for cardiovascular events risk in middle aged population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. Литература/References 81 Обзоры литературы 2018;17(4):34-9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-34-39>
- Жаткина М.В., Метельская В.А., Гаврилова Н.Е., Яровая Е.Б., Макарова Ю.К., Литинская О.А., и др. Биохимические маркеры коронарного атеросклероза: построение моделей и оценка их прогностической значимости для верификации выраженности поражения. Российский кардиологический журнал. 2021;26(6):4559. [Zhatkina M.V., Metelskaya V.A., Gavrilova N.E., Yarovaya E.B., Makarova Yu.K., Litinskaya O.A., Bogdanova N.L., Rudenko B.A., Drapkina O.M. Biochemical markers of coronary atherosclerosis: building models and assessing their prognostic value regarding the lesion severity. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4559]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4559>



Ассоциации пространственного угла QRS-T с клиническими, лабораторными и эхокардиографическими показателями у больных артериальной гипертонией

* Сахнова Т.А.¹, Блинова Е.В.¹, Юрасова Е.С.¹, Айду Э.А.И.², Трунов В.Г.²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации», ул. Зя Черепковская, 15а, г. Москва, 121552, Российская Федерация;

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем передачи информации имени А.А. Харкевича Российской академии наук, Б. Каретный пер., д.19, стр.1, г. Москва, 127051, Российская Федерация

Аннотация

Введение. Распространенность артериальной гипертонии (АГ) среди взрослого населения России высока, до 48% смертей обусловлены ее осложнениями. В последнее время внимание исследователей привлекают прогностически значимые показатели электрокардиограммы (ЭКГ). Одним из них является пространственный угол QRS-T (sQRS-Ta).

Цель работы — изучить, какие клинические, лабораторные и эхокардиографические показатели связаны с увеличенным sQRS-Ta у больных АГ.

Материал и методы. Исследование включало 240 больных АГ (48% мужчин), средний возраст 62 ± 11 лет. В исследование не включались больные с пороками сердца, блокадами ножек пучка Гиса, предвозбуждением и электрокардиостимуляцией желудочков. Из цифровых ЭКГ в 12 отведениях синтезировали ортогональные отведения и рассчитывали sQRS-Ta как пространственный угол между интегральными векторами QRS и T. Увеличенным считали sQRS-Ta $\geq 90^\circ$. Методом логистической регрессии оценены ассоциации sQRS-Ta $\geq 90^\circ$ со следующими показателями: пол; наличие сердечно-сосудистых заболеваний; 5 возрастных групп; избыточная масса тела, ожирение; курение; частота сердечных сокращений (ЧСС); систолическое артериальное давление (САД), диастолическое АД; пульсовое АД; глюкоза крови; общий холестерин; конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), толщина стенок ЛЖ, относительная толщина стенок ЛЖ, масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), ММЛЖ/площадь поверхности тела (ППТ); ММЛЖ/рост в степени 2,7, наличие диастолической дисфункции ЛЖ.

Результаты. По данным однофакторной логистической регрессии, ассоциации sQRS-Ta $\geq 90^\circ$ выявлены с возрастом, САД, ожирением, ЧСС, КДР ЛЖ, ММЛЖ, ММЛЖ/ППТ и ММЛЖ/рост^{2,7}. В моделях многофакторной логистической регрессии независимым был вклад САД ≥ 140 мм рт. ст. (отношение шансов (ОШ) 2,22, 95% ДИ 1,20–4,10; $p=0,01$), возраста 55–64 года (ОШ 1,87; 1,01–3,44; $p=0,04$), увеличенных КДР ЛЖ (ОШ 2,70; 95% ДИ 1,27–5,72; $p=0,01$) и ЧСС (ОШ 2,27; 95% ДИ 1,10–6,05; $p=0,01$).

Выводы. По данным многофакторного анализа независимыми предикторами увеличения sQRS-Ta у больных АГ оказались САД ≥ 140 мм рт. ст., увеличение КДР ЛЖ $\geq 5,8$ см у мужчин и $\geq 5,2$ см у женщин, ЧСС > 80 уд/мин и возраст 55–64 года.

Ключевые слова: артериальная гипертония, электрокардиограмма, пространственный угол QRS-T.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.10.2022

Для цитирования: Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Юрасова Е.С., Айду Э.А.И., Трунов В.Г. Ассоциации пространственного угла QRS-T с клиническими, лабораторными и эхокардиографическими показателями у больных артериальной гипертонией. Системные гипертензии. 2022;19(2):33–37.

<https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-2-33-37>

Информация об авторах:

Автор, ответственный за переписку: Сахнова Тамара Анатольевна, к.м.н., ст. науч. сотр. лаб. ЭКГ, ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» МЗ РФ, e-mail: tamara-sahnova@mail.ru; ORCID 0000-0002-5543-7184

Блинова Елена Валентиновна, к.м.н., науч. сотр. лаб. ЭКГ; ORCID 0000-0001-8725-7084

Юрасова Елена Сергеевна, к.м.н., вед. науч. сотр. Научно-экспертного отдела; ORCID: 0000-0002-4640-5578

Айду Эдуард Альфред-Иоханесович, к.т.н., ст. науч. сотр. лаб. теории передачи информации и управления; ORCID: 0000-0001-9505-4404

Трунов Владимир Григорьевич, к.т.н., вед. науч. сотр. лаб. теории передачи информации и управления; ORCID: 0000-0002-6084-1608



Associations of the spatial QRS-T angle with clinical, laboratory and echocardiographic parameters in patients with arterial hypertension

Tamara A. Sakhnova¹, Elena V. Blinova¹, Elena S. Yurasova¹, Eduard A.-I. Aidu², Vladimir G. Trunov²

¹ E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya street, 15a, Moscow, 121552, Russian Federation;

² Institute for Information Transmission Problems (Kharkevich Institute), Russian Academy of Sciences, B. Karetny, 19, Moscow, 127051, Russian Federation.

Abstract

Introduction. The prevalence of arterial hypertension (AH) among the adult population of Russia is high; up to 48% of deaths are due to its complications. Recently, prognostic indicators of the electrocardiogram (ECG) have attracted the attention of researchers. One of them is the QRS-T spatial angle (sQRS-Ta).

The aim of the work is to study what clinical, laboratory and echocardiographic parameters are associated with increased sQRS-Ta in patients with AH.

Material and methods. The study included 240 AH patients (48% men), mean age 62 ± 11 years. The study did not include patients with valvular disease, bundle branch block, preexcitation and ventricular pacing. Orthogonal leads were synthesized from digital ECGs in 12 leads and sQRS-Ta was calculated as a spatial angle between the integral QRS and T vectors. sQRS-Ta $\geq 90^\circ$ was considered enlarged. We assessed the associations sQRS-Ta $\geq 90^\circ$ with the following indicators by the method of logistic regression: sex; the presence of cardiovascular diseases; 5 age groups; overweight, obesity; smoking; heart rate (HR); systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure; pulse blood pressure; blood glucose; total cholesterol; end-diastolic dimension (EDD) of the left ventricle (LV), LV wall thickness, relative LV wall thickness, left ventricular myocardial mass (LVMM), LVMM/body surface area (BSA); LVMM/height in the degree of 2,7, the presence of LV diastolic dysfunction.

Results. According to univariate logistic regression, sQRS-Ta $\geq 90^\circ$ associations were found with age, SBP, obesity, heart rate, LV EDD, LVMM, LVMM/BSA, and LVMM/height^{2,7}. In multivariate logistic regression models, the contribution of SBP ≥ 140 mmHg (odds ratio (OR) 2,22, 95% CI 1,20–4,10; $p=0.01$), age 55–64 years (OR 1,87; 1,01–3,44; $p=0.04$), increased LV EDD (OR 2,70; 95% CI 1,27–5,72; $p=0.01$) and HR (OR 2,27; 95% CI 1,10–6,05; $p=0.01$) was independent.

Conclusions. According to multivariate analysis, independent predictors of an increase in sQRS-Ta in patients with AH were SBP ≥ 140 mm Hg, an increase in LV EDD, HR > 80 beats/min, and age 55–64 years.

Key words: arterial hypertension, electrocardiogram, QRS-T spatial angle.

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest and funding for the article. no.

For citation: Tamara A. Sakhnova, Elena V. Blinova, Elena S. Yurasova, Eduard A.-I. Aidu, Vladimir G. Trunov. Associations of the spatial QRS-T angle with clinical, laboratory and echocardiographic parameters in patients with arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2022;19(2):33–37. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-2-33-37>

Information about the authors:

*Corresponding author: Tamara Anatolyevna Sakhnova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Scientist, ECG Laboratory

Elena V. Blinova, Cand. of Sci. (Med.), Research Officer, ECG Laboratory

Elena S. Yurasova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Scientific and Expert Department

Eduard A.-I. Aidu, Cand. of Sci. (Eng.), Senior Scientist, Laboratory of Information Transmission and Control Theory

Vladimir G. Trunov, Cand. of Sci. (Eng.), Senior Research Scientist, Laboratory of Information Transmission and Control Theory

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — это один из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и цереброваскулярных болезней, которые в свою очередь являются ведущими причинами смерти в Российской Федерации, составляя, по официальной статистике, до 48% в общей структуре смертности.

Распространенность АГ среди взрослого населения России достигает 40%, что ложится тяжелым бременем на первичное звено здравоохранения. В связи с этим представляется актуальным повышение информативности дешевых, широко доступных методов исследования, таких как электрокардиография, в отношении своевременного выявления пациентов с очень высоким риском сердечнососудистых осложнений.

В ряде крупных исследований было показано, что изменения сегмента ST и зубца T, характерные для гипертро-

фии левого желудочка (ГЛЖ), в общей популяции являются сильным независимым предиктором смертности от всех причин [1] и имеют тесные связи с риском развития ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и инсульта [2]. Раннее выявление и наблюдение в динамике за изменениями сегмента ST и зубца T при ГЛЖ затрудняются качественным характером этого признака и, соответственно, субъективизмом его оценки.

Для количественной характеристики изменений сегмента ST и зубца T при ГЛЖ может быть использован пространственный угол QRS-T (spatial QRS-T angle, sQRS-Ta) — показатель, который в последнее время привлекает всё большее внимание исследователей.

Мета-анализ, включавший 22 исследования (164171 обследованных лиц), продемонстрировал, что увеличение sQRS-Ta приводит к увеличению общей смертности в 1,4 раза и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 1,7 раза [3]. В Российской популяции на примере случай-

ной региональной выборки (исследование ЭССЕ-РФ, 2012–2014 гг.) также было показано, что увеличение sQRS-Ta до 90° и больше является независимым прогностическим показателем наступления фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [4].

Механизмы увеличения sQRS-Ta, в том числе, у больных АГ, пока недостаточно ясны.

При изучении ассоциации увеличенного sQRS-Ta с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний на примере выборки, обследованной в рамках исследования ЭССЕ-РФ, в многофакторных моделях увеличение sQRS-Ta было связано с возрастом больше 52 лет, ЧСС больше 80 ударов в минуту, наличием АГ, повышенным пульсовым артериальным давлением, избыточной массой тела и мужским полом. Основным вклад вносили систолическое артериальное давление (САД), возраст, уровень холестерина липопротеинов высокой плотности и частота сердечных сокращений (ЧСС). Однако, несмотря на статистическую значимость модели, невысокий коэффициент детерминации мог указывать на потенциальное существование иных, еще не выявленных факторов, обладающих, возможно, более тесными связями с sQRS-Ta [5].

В клинической группе больных АГ значения sQRS-Ta нарастали по мере увеличения степени АГ, стадии АГ и степени общего сердечно-сосудистого риска. Были выявлены корреляционные связи sQRS-Ta как с САД, так и с эхокардиографическими показателями, характеризующими ГЛЖ, а также с уровнем глюкозы крови [6].

Целью данной работы было изучить, какие клинические, эхокардиографические и лабораторные показатели связаны с увеличением sQRS-Ta у больных АГ.

Материалы и методы

Исследование включало 240 больных АГ (48% мужчин), средний возраст 62 ± 11 лет, преимущественно 2-й (98 (41%) больных) и 3-й (128 (53%) больных) стадии, высокого (69 (29%) больных) и очень высокого (159 (66%) больных) сердечно-сосудистого риска. В исследование не включались больные с пороками сердца и состояниями, влияющими на конфигурацию комплекса QRS (блокады ножек пучка Гиса, предвозбуждение желудочков, электрокардиостимуляция желудочков).

Из цифровых ЭКГ в 12 отведениях синтезировали ортогональные отведения X, Y, Z и рассчитывали пространственный угол sQRS-Ta между интегральными векторами де- и реполяризации желудочков. Увеличенным считали sQRS-Ta $\geq 90^\circ$.

Методом логистической регрессии оценены ассоциации sQRS-Ta $\geq 90^\circ$ со следующими показателями: пол, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, возраст (5 возрастных групп: менее 35 лет, 35–44 года, 45–54 года, 55–64 года, 65 лет и более), избыточная масса тела (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м²), ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²), курение, ЧСС > 80 уд/мин, САД ≥ 140 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст., пульсовое артериальное давление ≥ 60 мм рт. ст., глюкоза крови $\geq 7,0$ ммоль/л, общий холестерин > 5 ммоль/л, конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) $\geq 5,8$ см у мужчин и $\geq 5,2$ см у женщин; толщина стенок левого желудочка $\geq 1,1$ у мужчин и $\geq 1,0$ у женщин; относительная толщина стенок ЛЖ $\geq 0,42$, масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) ≥ 224 г у мужчин и ≥ 162 г у женщин, ММЛЖ, индексированная на площадь поверхности тела (ИММЛЖ/

ППТ) ≥ 115 г/м² у мужчин и ≥ 95 г/м² у женщин; ММЛЖ, индексированная на рост в степени 2,7 (ИММЛЖ/рост^{2,7}) ≥ 48 г/м^{2,7} у мужчин и ≥ 44 г/м^{2,7} у женщин, наличие диастолической дисфункции ЛЖ.

Статистические методы. Статистический анализ проводился с использованием языка программирования R (R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>). В зависимости от типа распределения непрерывные показатели приведены либо как среднее и стандартное отклонение, либо как медиана и межквартильный размах (Q25–Q75). Для качественных показателей представлены абсолютные значения и их доля в процентах. Для расчета ассоциаций sQRS-Ta как зависимой бинарной переменной с изучаемыми показателями строили однофакторную логистическую регрессию с бинарными переменными. Затем проводили многофакторный анализ логистической регрессии. Для каждого из предикторов вычисляли отношение шансов (ОШ) и его 95%-доверительный интервал (ДИ). Если единица не принадлежала ДИ, то влияние предиктора считали статистически значимым. При проверке гипотез статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

На момент поступления в стационар 33 (14%) больных не принимали антигипертензивной терапии, 51 (21%) находились на монотерапии и 156 (65%) получали комбинированную антигипертензивную терапию. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II получали 165 (69%) пациентов, блокаторы кальциевых каналов — 74 (31%) пациентов, диуретики — 55 (23%) пациентов, бета-блокаторы — 142 (59%) пациентов, антагонисты альдостерона — 45 (19%) пациентов. Целевой уровень артериального давления (меньше 140/90 мм рт. ст.) был достигнут у 153 (64%) пациентов.

По данным однофакторной логистической регрессии, ассоциации sQRS-Ta $\geq 90^\circ$ выявлены с возрастом 55–64 года, САД ≥ 140 мм рт. ст., ожирением, увеличенными ЧСС, КДР ЛЖ, ММЛЖ, ММЛЖ/ППТ и ММЛЖ/рост^{2,7} (подробные данные представлены в таблице 2).

В моделях многофакторной логистической регрессии независимым был вклад САД ≥ 140 мм рт. ст., возраста 55–64 года, увеличенных КДР ЛЖ и ЧСС (подробные данные представлены в Таблице 3).

Обсуждение

Наше исследование в определенной степени перекликается с работой Муромцевой Г. А. и соавт. [5], которые изучали ассоциации увеличенного sQRS-Ta с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний на примере одного из регионов исследования ЭССЕ-РФ. Отличительными чертами нашей работы являются, во-первых, то, что она выполнена на клинической группе больных АГ. Во-вторых, в нашей работе, помимо клинических и лабораторных данных, был рассмотрен также ряд эхокардиографических показателей.

В нашей работе были подтверждены ассоциации увеличения sQRS-Ta с увеличенным САД (≥ 140 мм рт. ст.), увеличенной ЧСС (> 80 уд/мин) и возрастом, что ранее было

Таблица 1. Характеристики пациентов, включенных в исследование**Table 1. Characteristics of patients included in the study**

Характеристика		Значение
Мужской пол		116 (48%)
Возраст, годы		62 ± 11
ИБС		100 (42%)
ЦВБ		30 (13%)
Курение в настоящем		35 (15%)
Курение в анамнезе		41 (17%)
ИМТ, кг/м ²		29 [26; 32]
ИМТ ≥ 25 кг/м ²		202 (84%)
ИМТ ≥ 30 кг/м ²		103 (43%)
ЧСС, уд/минуту		64 [58; 73]
САД, мм рт. ст.		139 [125; 150]
ДАД, мм рт. ст.		80 [80; 90]
Пульсовое АД, мм рт. ст.		50 [50; 64]
Общий холестерин, ммоль/л		5,32 ± 1,38
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л		5,32 [4,90; 6,02]
КДР ЛЖ, см		5,1 [4,8; 5,4]
ТЗС ЛЖ, см		1,0 [0,95; 1,10]
ТМЖП, см		1,0 [0,95; 1,10]
ОТС		0,39 [0,37; 0,42]
ММЛЖ, г		194 ± 49
ИММЛЖ/ППТ, г/м ²		98 ± 20
ИММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}		47 ± 10
ДДФ	1 типа	154 (64%)
	2 типа	48 (20%)
sQRS-Ta, °		72 ± 37
sQRS-Ta ≥ 90°		70 (29%)

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЦВБ — цереброваскулярные болезни, ИМТ — индекс массы тела, ЧСС — частота сердечных сокращений, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка, ТЗС ЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ОТС — относительная толщина стенок, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ППТ — площадь поверхности тела, ДДФ — диастолическая дисфункция, sQRS-Ta — пространственный угол QRS-T.

Note: IHD — ischemic heart disease, CVD — cerebrovascular disease, BMI — body mass index, HR — heart rate, SBP — systolic blood pressure, DBP — diastolic blood pressure, LV EDD — left ventricle end diastolic dimension, LV PWT — left ventricle posterior wall thickness, IVST — interventricular septum thickness, RWT — relative wall thickness, LVMM — left ventricular myocardial mass, LVMMI — left ventricular myocardial mass index, BSA — body surface area, DDF — diastolic dysfunction, sQRS-Ta — spatial QRS-T angle.

Таблица 2. Ассоциации увеличенного sQRS-Ta с изученными показателями. Результат однофакторной логистической регрессии**Table 2. Associations of increased sQRS-Ta with the studied variables. Result of univariate logistic regression**

Предиктор	Отношение шансов	Доверительный интервал	p-значение
Увеличенный КДР ЛЖ	3,17	1,64–6,14	0,0006
ЧСС > 80 уд/мин	2,36	1,05–5,28	0,036
Увеличенный ИММЛЖ/ППТ	2,34	1,30–4,19	0,004
САД ≥ 140 мм рт. ст.	2,28	1,28–4,06	0,005
Увеличенная ММЛЖ	2,14	1,21–3,81	0,009
Увеличенный ИММЛЖ/рост ^{2,7}	1,97	1,11–3,49	0,019
Возраст 55–64 (лет)	1,86	1,05–3,30	0,03
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	1,86	1,05–3,27	0,031

Примечание: КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка, ЧСС — частота сердечных сокращений, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ППТ — площадь поверхности тела, САД — систолическое артериальное давление, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела.

Note: LV EDD — left ventricle end diastolic dimension, HR — heart rate, LVMMI — left ventricular myocardial mass index, BSA — body surface area, SBP — systolic blood pressure, LVMM — left ventricular myocardial mass, BMI — body mass index.

Таблица 3. Ассоциации увеличенного sQRS-Ta с изученными показателями. Результат многофакторной логистической регрессии**Table 3. Associations of increased sQRS-Ta with the studied variables. Result of multivariate logistic regression**

Предиктор	Отношение шансов	Доверительный интервал	p-значение
Увеличенный КДР ЛЖ	2,70	1,27 — 5,72	0,0092
САД ≥ 140 мм рт. ст.	2,22	1,28 — 4,06	0,011
Возраст 55–64 (лет)	1,87	1,01 — 3,44	0,044
ЧСС > 80 уд/мин	2,27	1,10 — 6,05	0,012

Примечание: КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Note: LV EDD — left ventricle end diastolic dimension, SBP — systolic blood pressure, HR — heart rate.

отмечено и в популяции [5]. Из эхокардиографических показателей в многофакторных моделях наибольшее значение имело увеличение КДР ЛЖ.

В зарубежном популяционном исследовании [7] у лиц без сердечнососудистых заболеваний были выявлены связи увеличения sQRS-Ta с возрастом, ИМТ, САД, АГ, сахарным диабетом, альбуминурией и курением. Необходимо отметить, что в этом исследовании патологическими считались значения sQRS-Ta $>135^\circ$, хотя при анализе sQRS-Ta как непрерывной переменной риск общей и сердечно-сосудистой смертности существенно увеличивался при значениях sQRS-Ta $>90^\circ$ у женщин и $>120^\circ$ у мужчин. По-видимому, для определения оптимальных пороговых значений sQRS-Ta было бы желательно изучить связи различной степени увеличения этого показателя с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, в том числе, в российской популяции.

Причинами неконтролируемого течения АГ могут быть ее вторичные причины; различные состояния, приводящие к псевдорезистентности; кроме того, выделяют «резистентную АГ», главным патофизиологическим звеном которой является избыточная задержка жидкости, и «рефрактерную АГ», в патогенезе которой важную роль может играть повышенная симпатическая активность [8]. Связь увеличения sQRS-Ta с увеличением САД, ЧСС и КДР ЛЖ, выявленная в нашей работе, позволяет предположить, что увеличение sQRS-Ta могло встречаться у больных как с ре-

зистентной, так и с рефрактерной АГ. В работе [9] было показано, что фронтальный угол QRS-T был значительно выше у пациентов с резистентной АГ по сравнению с псевдорезистентной и при пороговом значении 91° позволял разделять эти группы с чувствительностью 96% и специфичностью 61%.

В нашем исследовании, несмотря на включение в анализ эхокардиографических показателей, коэффициент детерминации R², как и в работе [5] был невысок, что может свидетельствовать о существовании иных, еще не изученных факторов, влияющих на величину sQRS-Ta у больных АГ.

В данной работе мы не изучали показатели, характеризующие функцию почек, жесткость сосудистой стенки, уровень электролитов крови, суточный профиль артериального давления, особенности принимаемой терапии. Всё это может быть предметом дальнейших исследований.

Выводы

По данным многофакторного анализа независимыми предикторами увеличения sQRS-Ta у больных АГ оказались САД ≥ 140 мм рт. ст., увеличение КДР ЛЖ $\geq 5,8$ см у мужчин и $\geq 5,2$ см у женщин, ЧСС >80 уд/мин и возраст 55-64 года.

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» МЗ РФ, регистрационный номер 121030900367-2

Литература/References

1. Estes EH, Zhang ZM, Li Y, Tereshchenko LG, Soliman EZ. The Romhilt-Estes left ventricular hypertrophy score and its components predict all-cause mortality in the general population. *Am Heart J.* 2015; 170(1):104-9. doi: 10.1016/j.ahj.2015.04.004
2. Estes EH, Zhang ZM, Li Y, Tereshchenko LG, Soliman EZ. Individual components of the Romhilt-Estes left ventricular hypertrophy score differ in their prediction of cardiovascular events: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J.* 2015; 170(6):1220-6. doi: 10.1016/j.ahj.2015.09.016
3. Zhang X, Zhu Q, Zhu L, et al. Spatial/Frontal QRS-T Angle Predicts All-Cause Mortality and Cardiac Mortality: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015; 10(8):e0136174. doi: 10.1371/journal.pone.0136174
4. Муромцева ГА, Яровая ЕБ, Капустина АВ, Айду ЭА, Трунов ВГ, Куценко ВА, Баланова ЮА, Ефанов АЮ, Шальнова СА. Прогноз выживания у лиц с увеличенным пространственным углом QRS-T на электрокардиограмме. *Российский кардиологический журнал.* 2022; 27(56):30-31. [Muromtseva GA, Yarovaia EB, Kapustina AV, Aidu EA, Trunov VG, Kutsenko VA, Balanova YuA, Efanov AYU, Shalnova SA. Prognosis of survival in individuals with an increased spatial QRS-T angle on the electrocardiogram. *Russian Journal of Cardiology.* 2022; 27(56):30-31. (In Russ.)] doi: 10.15829/1560-4071-2022-65
5. Муромцева ГА, Айду ЭА, Макарова ЮК, Куценко ВА, Яровая ЕБ, Трунов ВГ, Баланова ЮА, Капустина АВ, Евстифеева СЕ, Ефанов АЮ, Шальнова СА, Драпкина ОМ. Ассоциации увеличенного пространственного угла QRS-T с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний на примере одного из регионов исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021; 20(5): 3000. [Muromtseva GA, Aidu EA, Makarova YuK, Kutsenko VA, Yarovaia EB, Trunov VG, Balanova YuA, Kapustina AV, Evstifeeva SE, Efanov AYU, Shalnova SA, Drapkina OM. Associations of increased spatial QRS-T angle with cardiovascular risk factors: data from the regional sample of ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021; 20(5):3000. (In Russ.)] doi: 10.15829/1728-8800-2021-3000
6. Сахнова ТА, Блинова ЕВ, Саидова МА. Значение пространственного угла QRS-T для оценки тяжести поражения сердца у больных артериальной гипертензией. *Кардиология.* 2021; 61(11): 49-56. [Sakhnova TA, Blinova EV, Saidova MA. The Value of the Spatial QRS-T Angle for Assessing the Severity of Heart Damage in Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiya.* 2021; 61(11):49-56. (In Russ.)] doi: 10.18087/cardio.2021.11.n1647
7. Whang W, Shimbo D, Levitan EB, Newman JD, Rautaharju PM, Davidson KW, Muntner P. Relations between QRS/T angle, cardiac risk factors, and mortality in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Cardiol.* 2012; 109(7):981-987. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.11.027
8. Денисова АР, Солнцева ТД, Сивакова ОА, Чазова ИЕ. Неконтролируемая артериальная гипертензия: основные причины, особенности патогенеза и подходы к лечению. *Системные гипертензии.* 2021; 18(1):13-18. [Denisova AR, Solntseva TD, Sivakova OA, Chazova IE. Uncontrolled arterial hypertension: main causes, features of pathogenesis and approaches to treatment. *Systemic Hypertension.* 2021; 18(1):13-18. (In Russ.)] doi: 10.26442/2075082X.2021.1.200724
9. Eyuboglu M., Acikel B. Electrocardiographic differences in patients with true and pseudo-resistant hypertension. *J Hum Hypertens* 36, 622-628 (2022). doi:10.1038/s41371-021-00559-8



Анализ немедикаментозных методов лечения и антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертонией и хронической болезнью почек (данные национального регистра)

*Аксенова А.В., Ощепкова Е.В., Орловский А.А., Чазова И.Е.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация

Аннотация

Цель исследования. Изучение характеристик и качества медикаментозной терапии и рекомендаций по изменению образа жизни у больных с хронической болезнью почек и артериальной гипертонией и, отдельно, хронической болезнью почек и резистентной артериальной гипертонией, наблюдающихся в первичном звене здравоохранения.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе данных регистра АГ (N=43133; 2005–2019г.). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле CKD-EPI, структура почек и наличие альбуминурии не оценивались. Анализ был выполнен в программе SPSS (версия 22; SPSS Inc).

Результаты. Целевых значений САД достигали менее половины всех больных. ИАПФ/БРА не были назначены в качестве первой линии антигипертензивной терапии у 18% больных с ХБП 3 ст., при этом мужчинам чаще назначались ИАПФ (70,6% и 66,5%), а женщинам БРА (11,9% и 15,6%). Частота назначения ИАПФ, тиазидных и тиазидоподобных диуретиков практически не изменялась при СКФ ≥ 60 и $60 \geq \text{СКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, тогда как частота назначения БРА, БКК, петлевых диуретиков увеличивалась при снижении скорости клубочковой фильтрации. Около 60% больных с АГ были даны советы по коррекции питания и нормализации массы тела (среди больных с ожирением), около 50% — советы по физической активности и ~50% курящих больных получили советы по прекращению курения. Больным с АГ и СКФ ниже $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ врачи первичного звена давали рекомендации по изменению образа жизни чаще, чем больным с более высокой СКФ. У мужчин с АГ и ХБП 3 ст. выше, чем у женщин заболеваемость ИБС (в 2 раза), ХСН (в 1,5 раза), частота ИМ в анамнезе (в 3,4 раза), частота инсульта в анамнезе (в 1,9 раза). Частота наличия вероятной резистентной АГ увеличивалась при снижении рСКФ — до 23,9% среди больных с неконтролируемой АГ и до 11% с контролируемой.

Заключение. Для больных с АГ и ХБП необходимо достижение целевых значений АД, проведения лекарственной терапии, направленной на блокаду РААС (ИАПФ/БРА), выбора препаратов из группы БКК и диуретиков как препаратов второй и третьей линии. У больных с резистентной АГ необходимо добавление препаратов из группы антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР).

Ключевые слова: артериальная гипертония, резистентная артериальная гипертония, хроническая болезнь почек, медикаментозная терапия, изменение образа жизни, артериальное давление, курение, регистр артериальной гипертонии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Соответствие принципам этики. Информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено комитетом по вопросам этики Института клинической кардиологии Национального медицинского исследовательского центра кардиологии Минздрава России (протокол № 237 от 28.05.2018 г.)

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.10.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.10.2022

Для цитирования: А.В. Аксенова, Е.В. Ощепкова, А.А. Орловский, И.Е. Чазова. Анализ немедикаментозных методов лечения и антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертонией и хронической болезнью почек (данные национального регистра). Системные гипертензии. 2022;19(2):39-46. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-2-39-46>

Информация об авторах:

*Автор, ответственный за переписку: Аксенова Анна Владимировна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела гипертензии НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, +7 495 414 6186, E-mail: akseanovaannav@gmail.com; ORCID 0000-0001-8048-4882

Ощепкова Елена Владимировна, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела гипертензии НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России; ORCID 0000-0003-4534-9890.

Орловский Алексей Александрович, статистик, редактор научно-организационного отдела, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России; ORCID 0000-0002-0794-4683.

Чазова Ирина Евгеньевна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель отдела гипертензии НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России; ORCID 0000-0002-9822-4357.



Analysis of lifestyle modifications and antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and chronic kidney disease (data from the national registry)

*Aksenova A.V., Oshchepkova E.V., Orlovsky A.A., Chazova I.E.

E.I. Chazov National Research Medical Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3-ia Cherepkovskaya, 15a, Moscow 121552, Russian Federation.

Abstract

The aim is to study the characteristics and quality of drug therapy and recommendations for lifestyle changes in patients with chronic kidney disease and arterial hypertension and, separately, chronic kidney disease and resistant arterial hypertension, observed in primary health care.

Materials and methods. The study was carried out on the basis of the AH registry data (N = 43133; 2005–2019 years). Glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the CKD-EPI formula; renal structure and albuminuria were not evaluated. The analysis was performed using the SPSS software (version 22; SPSS Inc).

Results. Less than half of all patients reached the target SBP values. ACE inhibitors/ARBs were not prescribed as first-line antihypertensive therapy in 18% of patients with stage 3 CKD. ACE inhibitors were more often prescribed to men than women (70,6% and 66,5%), and ARBs (11,9% and 15,6%). The frequency of prescribing ACE inhibitors, thiazide and thiazide-like diuretics remained practically unchanged at $\text{GFR} \geq 60$ and $60 \geq \text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$, while the frequency of prescribing ARBs, CCBs, loop diuretics increased with a decrease in glomerular filtration rate. Approximately 60% of patients with hypertension were given advice on nutrition and normalization of body weight (among patients with obesity), about 50% — advice on physical activity and ~50% of smokers received advice on smoking cessation. In patients with hypertension and GFR below $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, primary care physicians gave advice on lifestyle changes more often than patients with higher GFR . In men with hypertension and 3 stage CKD the incidence of coronary artery disease (2 times), CHF (1,5 times), the incidence of myocardial infarction in history (3,4 times), the incidence of stroke in history (1,9 times) higher than in women. The frequency of the presence of probable resistant hypertension increased up to 23,9% with a decrease of eGFR among patients with uncontrolled hypertension and up to 11% with controlled.

Conclusion. For patients with hypertension and CKD, it is necessary to achieve target values of blood pressure, conduct drug therapy aimed at blocking the RAAS (ACE inhibitors /ARBs), select drugs from the CCB group and diuretics as second and third line therapy. In patients with resistant hypertension the addition mineralocorticoid receptor antagonists is necessary.

Key words: arterial hypertension, resistant arterial hypertension, chronic kidney disease, pharmacological treatment, lifestyle modification, blood pressure, smoking, arterial hypertension registry.

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of interest. The authors do not declare a conflict of interest. Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Adherence to ethical standards. Informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of the National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia (protocol No. 237 from 28.05.2018).

For citation: Aksenova A.V., Oshchepkova E.V., Orlovsky A.A., Chazova I.E. Analysis of lifestyle modifications and antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and chronic kidney disease (data from the national registry). *Systemic Hypertension*. 2022;19(2):39–46. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-2-39-46>

Information about the authors:

***Author responsible for correspondence:** Anna V. Aksenova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension, Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-8048-4882; E-mail: aksenovaannav@gmail.com.

Elena V. Oshchepkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Department of Hypertension, Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; ORCID 0000-0003-4534-9890

Aleksey A. Orlovsky, Statistician, Editor, Scientific and Organizational Department, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; ORCID 0000-0002-0794-4683

Irina E. Chazova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hypertension Head of the Department of Hypertension, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Deputy Director General for Scientific and Expert Work of the E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology; ORCID 0000-0002-9822-4357

Артериальная гипертензия (АГ), по критериям Российского общества по гипертензии, Российским обществом кардиологов, Европейским обществом кардиологов и Европейским обществом гипертензии (ESC/ESH), определяется как повышение уровня артериального давления (АД) $\geq 140/90$ мм рт. ст. [1]. В мире 30% всего взрослого населения страдают АГ, а в некоторых регионах РФ эти цифры достигают 47% среди мужчин и 40% среди женщин, у боль-

ных с ХБП повышение уровня АД имеют около 90% [2, 3, 4]. Хроническая болезнь почек (ХБП) определяется как снижение функции почек (расчётная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) $< 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) или повреждение почек (часто на это указывает наличие протеинурии) в течение более чем 3 месяцев [5]. Распространённость ХБП в мире постоянно растёт и на настоящий момент составляет 10–15% [6, 7]. Отдельных крупных исследований в Россий-

ской Федерации для оценки распространенности ХБП не проводилось. По данным исследования ЭССЕ-РФ снижение СКФ от незначительного (СКФ < 90) до терминального уровня имели 26,52% респондентов [8]. Частота наличия сниженной функции почек (СКФ) < 60 мл/мин/1,7 м² в 2 раза выше у больных с АГ, чем у людей с нормальным уровнем АД. Частота заболеваемости ХБП увеличивается по мере повышения степени АГ и наиболее часто встречается при резистентной АГ (РАГ). При этом, распространенность РАГ (28,1%) значительно выше у больных с ХБП, чем среди больных с АГ в целом (15–18%) [9, 10, 11, 12, 13]. Повышение уровня АД является одновременно и причиной и следствием ХБП [14, 15, 16]. Артериальная гипертензия и ХБП — независимые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Их совместное воздействие значительно повышает риски заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [17]. Для больных с 3 и 4 стадиями ХБП (СКФ 30–59 мл / мин / 1,73 м² и СКФ 15–29 мл / мин / 1,73 м²) риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний выше, чем риск прогрессирования ХБП до терминальной стадии почечной недостаточности (ХПН) (стадия 5 — СКФ < 15 мл / мин / 1,73 м²) [18, 19]. Именно поэтому, снижение уровня АД так необходимо для замедления прогрессии снижения функции почек, в том числе до ХПН и снижения частоты ССЗ и их осложнений [20, 21]. Формирование представления о целевых значениях уровня АД для больных с ХБП изменялось при получении результатов основных исследований у больных с АГ и ХБП. Часть из них была направлена на изучение возможности нефропротекции (1994 г. — исследование MDRD, 2002 г. — AASK, 2005 г. — REIN-2), часть — кардиопротекции (2010 г. — ACCORD, 2015 г. — SPRINT) [22, 23, 24, 25, 26]. В настоящий момент рекомендации различных обществ основаны на данных этих исследований и различных мета-анализов. Позиция российского общества по артериальной гипертензии состоит в рекомендации всем категориям пациентов достижения уровня АД ниже 140/90 мм рт. ст. У всех пациентов с АГ и ХБП рекомендуется целевой уровень САД в пределах 130–139 мм рт. ст. [1].

Цель данного исследования — изучение характеристик и качества медикаментозного и немедикаментозного лечения больных АГ с ХБП, наблюдающихся в первичном звене здравоохранения.

Материалы и методы

Исследование проводилось методом регистра, метод проведения которого был описан ранее [27, 28]. Проанализирована выборка данных 43133 больных АГ, наблюдающихся в первичном звене здравоохранения в период с 2005 г. по 2019 г. Из амбулаторных карт в автоматизированную аналитическую систему регистра АГ вносились данные осмотра, анамнеза, показателей АД, проводимой терапии и рекомендаций по изменению образа жизни. Для оценки курения применялся специальный опросник, в котором учитывался статус курения в прошлом и на момент обследования.

При обработке данных регистра АГ проведен анализ показателей АД, измеренного в медицинском учреждении (клиническое АД), наличия и выраженности ожирения по формуле индекса массы тела (ИМТ) (кг/рост в м²), равной ≥ 30 кг/м², концентрации креатинина в сыворотке крови. Для клинической характеристики больных АГ с ХПБ в качестве категориальных переменных оценивалось на-

личие ишемической болезни сердца (ИБС), перенесенных инсульта и инфаркта миокарда (ИМ), подтвержденного ЭКГ критериями, хронической сердечной недостаточности (ХСН), фибрилляции предсердий, сахарного диабета 2 и 1 типов (СД 2 типа, СД 1 типа). Антигипертензивная терапия (АГТ) оценивалась по категориальным переменным в соответствии с классом назначенных антигипертензивных препаратов (АГП): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИААПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА), блокаторы кальциевых каналов дигидропиридиновые (БККдиг.) и недигидропиридиновые (БККнедиг.), диуретики (тиазидные диуретики (ТД), тиазидоподобные диуретики (ТПД), петлевые диуретики (ПД), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), бета-адреноблокаторы (ББ), альфа-адреноблокаторы (АБ), статины. Наличие ХБП оценивалась по их функциональному состоянию на основании величины рСКФ, рассчитанной по формуле СКД-EPI [29]. Структура почек и наличие альбуминурии в работе не оценивались. Учитывая ограничения метода регистра, в данной статье условно принято обозначение «сохранный функция почек (Фп) «для рСКФ > 90 мл/мин/1,73 м² и «сниженная функция почек «для рСКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м². Описательный анализ, оценки частот, средних значений, средних значений, стандартных отклонений и межквартильного размаха были выполнены для характеристики изучаемой популяции в отношении исследуемых переменных. Хи-квадрат Пирсона использовался для проверки связи между категориальными переменными. Сравнение между исследуемыми группами проводилось путём сравнения частот в соответствующих категориях, вычислялись отношения шансов вместе с доверительными интервалами внутри каждой из анализируемых групп, по которым также производилось сравнение между ними. В непрерывных переменных нормальность распределения проверялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова, за которым следовали параметрический (t Стьюдента) или непараметрический (критерий Манна-Уитни) в соответствии с результатом теста нормальности. Для всех проведенных тестов был установлен уровень значимости 95%. Различия переменных с $p < 0,05$ считались значимыми. Все анализы были выполнены в программе SPSS (Статистический пакет для социальных наук, версия 22; SPSS Inc.). Данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентиля.

Результаты и обсуждение.

Медиана среднего возраста больных составила 60,6 [54; 69] лет, систолического и диастолического АД (САД и ДАД) — 140 [130; 150] и 80 [80; 90] мм рт. ст. соответственно. В соответствии с классификацией ХБП все больные АГ были разделены на 5 групп в зависимости от величины рСКФ. Более подробно клиническая характеристика групп (рис. 1) и достижение целевых значений АД и показателей липидного профиля рассмотрены в статье [30]. Таким образом, больные со сниженной Фп (СКД-EPI < 60 мл/мин/1,73 м²) вошли в 3–5 группы. В 1 гр. больных АГ с нормальной Фп преобладали мужчины (67,5%), в остальных группах мужчин было меньше, чем женщин (38,7%; 19,5%; 32,1%; 39,1%). По мере снижения величины рСКФ в 1–4 гр. отмечалось увеличение медианы возраста с 56 лет в 1 гр. до 72 лет в 4 гр. Увеличивалась частота наличия ожирения (индекс массы тела (ИМТ)>30)), с 33,5% в 1 гр. до 39,2%; 44,4%; 45,8% во 2, 3 и 4 гр. больных, соответственно, частота

курения на момент заполнения опросника уменьшалась с 39,3% и 19,4% (1 и 2 группы) до 10,1% и 13,4% (3 и 4 группы). Частота ССЗ (ИМ, ИБС, ХСН, фибрилляции предсердий) и перенесенного инсульта и СД была статистически значимо выше у больных АГ с ХБП 3–4 ст. (3 и 4 группы), чем у больных с нормальной функцией почек (1–2 группы) (рис. 1).

Гендерный анализ, проведенный среди больных АГ с ХБП 3 ст., показал, что мужчины в большей степениотягощены ССЗ, чем женщины. ИБС встречалась у них в 2 раза чаще (73,3% vs 38,1%), ИМ в анамнезе в 3,4 раза чаще (20,7% vs 6,1%), инсульт в 1,9 раз чаще (8,9% vs 4,7%), а также в 1,5 раза чаще диагностирована ХСН (69,8% vs 46,6%), чем у женщин этой же группы (табл. 1). Как у мужчин, так и у женщин медиана веса соответствовала показателям избыточной массы тела — ИМТ составил 27,7 [25,4; 30,8] кг/м² и 29,4 [26,6; 33,1] кг/м², соответственно.

Больные АГ с ХБП 5 ст. (стадия почечной недостаточности) в основном наблюдаются у нефрологов. В данном анализе эта группа представлена 46 больными более молодого, по сравнению с больными 1–4 групп, возраста (58,0 [49,3; 66,0] лет). Частота наличия СД 1 типа у них составила 2,5%, в то время как это заболевание в других группах встречалось только в 1% случаев.

Оценка лечения больных АГ с ХБП. Проведение оптимальной медикаментозной терапии позволяет в значительной мере предотвратить развитие фатальных и нефатальных ССЗ [18, 19, 31]. Анализ проводимой антигипертензивной терапии (АГТ) показал следующее. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — (ИАПФ/БРА), в среднем назначались более 80% больных 1–3 групп, максимально (83,8%) у больных 3 гр., минимально (58,7%) в 5 гр. (рис. 2). Среди блокаторов РААС чаще назначались ИАПФ: более 65% больных 1–3 групп, 54,2% больных 4 гр. и 41,3% больных 5 гр. Частота назначения БРА увеличивалась с 1 гр. (13,1%) до 4 гр. больных (22,9%). В 5 гр. БРА были назначены у 17,4% больных.

Назначение БКК диг. увеличивалось с 1 до 4 группы (БКК диг. — с 12,4% до 27,5%; БКК недиг. — с 2,4% до 8,4%). В 5 группе БКК диг. назначались в 23,9%, БКК недиг. — в 6,5% случаев.

ТД назначались в 28,2–15,2% случаев, ТПД — в 4,6–10,0% и ПД — в 3,9–35,9% случаев во всех группах больных. При рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² назначение ТД и ТПД снижалось за счет увеличения доли назначения ПД. Максимально ПД назначались у больных со сниженной Фп (3–5 гр.). Назначение других классов АГП (ББ, АМКР, АБ и препаратов центрального действия) составляло 50–59%, чаще они назначались больным 4 ст. ХБП, по-видимому, для усиления гипотензивного эффекта.

Таким образом, в лечении больных АГ со сниженной Фп основными используемыми препаратами были ИАПФ/БРА — препараты, подавляющие активность РААС, в сочетании с БКК, ПД и АГП других классов. По данным некоторых регистров больных с ХБП прослеживается аналогичная тенденция в назначении ИАПФ/БРА — в 69,0–76,1% случаев при различной рСКФ [32]. В другой выборке больных назначение АГТ было несколько иным — диуретическая терапия составляла порядка 82,9%, а ИАПФ — только 49,9% [33]. Уменьшение назначения ИАПФ, может быть связано с повышением уровня калия в крови при снижении Фп.

Наиболее частое использование блокаторов РААС, БКК и Д в лечении больных АГ с ХБП, как показало данное исследование, соответствует клиническим рекомендациям [34, 18]. ИАПФ и БРА — общепринятое лечение больных

АГ с ХБП в качестве препаратов «первой линии», особенно с протеинурией, в силу их кардио- и ренопротективных эффектов, ингибируя активность мощной вазопрессорной РААС [35]. Кроме того, сам факт снижения АД способствует уменьшению внутриклубочкового давления в почках и, соответственно, протеинурии как при диабетической, так и при недиабетической ХБП [36, 37, 38]. Ранее считалось, что у больных с ХБП без протеинурии в качестве препаратов «первой линии» могут быть использованы БКК, однако их действие уступает блокаде РААС при протеинурии [39]. БКК и Д обладают антигипертензивным и кардиопротективным действием и их применение рекомендуется в составе комбинированной АГТ при ХБП [40]. Диуретическая терапия уменьшает объемную перегрузку, которая встречается у ~50% больных с ХБП, нивелируя ее как независимый фактор риска развития ССЗ [41], способствует уменьшению выраженности ГЛЖ и жесткости артерий у больных с ХБП [40, 42] и нормализации суточного профиля АД [43]. Ограничением проведенного нами исследования было отсутствие данных о дозировках, назначенных АГП. Однако, на фоне проводимой медикаментозной терапии достижение целевых значений в этой группе больных было не достаточным. Целевых значений САД (менее 140 мм рт. ст.) достигали 48,8%; 43,8%; 37,0%; 46,9%; 39,5% и ДАД (менее 90 мм рт. ст.) 62,3%; 61,1%; 56,1%; 60,2%; 48,8% больных 1, 2, 3, 4 и 5 групп, соответственно [30]. Недостижение целевого АД может быть обусловлено как недостаточным назначением АГП и неадекватностью дозировок, так и низкой комплаентностью больных. Так, даже в исследовании SPRINT более чем у половины больных АГ, которым проводилось АГТ с ежемесячным контролем принимаемых препаратов, не достигался целевой уровень АД [23].

С определенными допущениями, в работе была сделана попытка выделить и дать клиническую характеристику больных с резистентной артериальной гипертензией среди больных с неконтролируемой и контролируемой АГ. Больных с неконтролируемой АГ, не достигших целевого АД при применении трех и более классов АГП (среди которых комбинация ИАПФ/БРА + БКК + Д) и больных, достигших целевого АД на фоне приема 4 и более АГП, включая ИАПФ/БРА + БКК + Д + АМКР) условно обозначили как больных с «вероятной резистентной АГ (вРАГ)». Среди больных с неконтролируемой АГ в 1 группе наличие вРАГ можно предположить у 6,9% больных, а среди больных со сниженной Фп (3 и 4 гр.) статистически значимо больше — у 12,2% и 23,9%, соответственно (табл. 2). Доля больных, с контролируемой вРАГ, увеличивалась с 3,1% в 1 группе больных до 7,3% и 11% среди больных 3 и 4 групп, соответственно. В группе больных с контролируемой вРАГ частота назначения 4-х компонентной терапии ИАПФ/БРА, БКК, Д и АМКР возрастала в 5,5 раз. Эта комбинация препаратов была назначена у 0,8%, 1,7%, 2,8% и 4,4% больных в 1, 2, 3 и 4 группах, соответственно. В группе больных с неконтролируемой АГ частота вРАГ при назначении 4-компонентной АГТ, включающей АМКР, при снижении рСКФ увеличивалась в 10 раз к 4 группе больных АГ с ХБП и составила 9,2%. В целом частота вРАГ оказалась в 2 раза выше среди больных с неконтролируемой АГ в сравнении с больными с контролируемой АГ. Частота вРАГ при снижении рСКФ от 90 до 15 мл/мин/1,73 м² среди больных с неконтролируемой АГ возрастала в ~3 раза.

Известно, что резистентность к АГТ повышается при снижении функции почек [44]. Отсутствие данных о суточном профиле АД и приверженности к терапии явилось

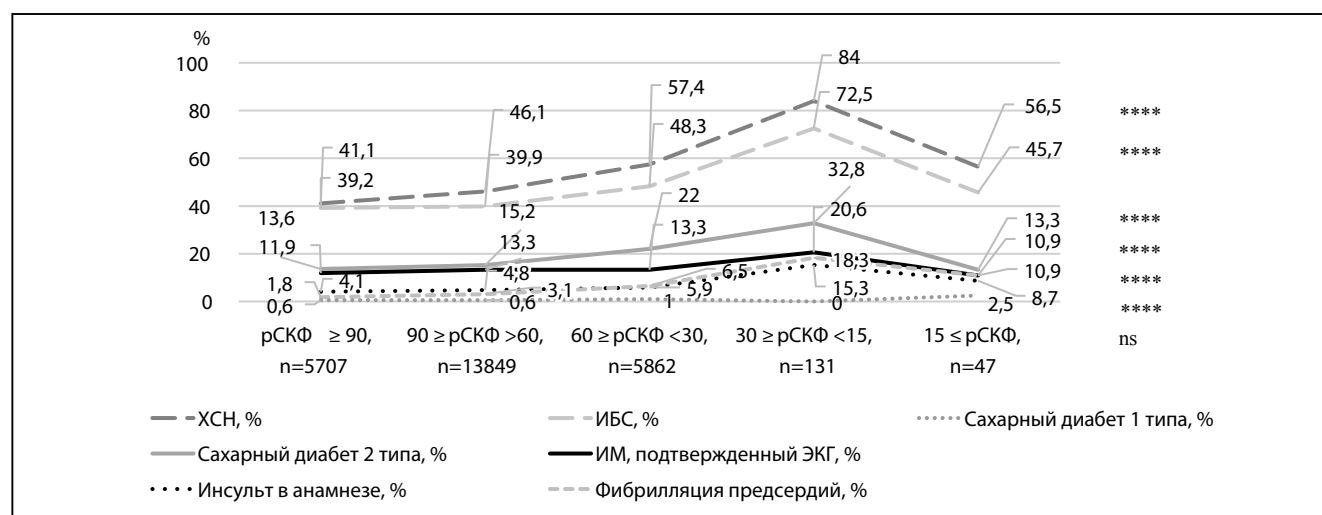


Рисунок 1. Частота сердечно-сосудистых, инсульта (в анамнезе) и сахарного диабета у больных АГ в зависимости от скорости клубочковой фильтрации почек

Figure 1. The frequency of cardiovascular, stroke (history) and diabetes mellitus in patients with hypertension, depending on the glomerular filtration rate

Примечание (Note): Значимость различий определялась при использовании Критерия χ^2 Пирсона (Significance of differences was determined using Pearson's χ^2 test), **** — $p < 0,0001$; ns — $p > 0,05$; ИМ — инфаркт миокарда (MI — myocardial infarction).

ограничением данного исследования. В связи с этим не было возможности оценить наличие маскированной АГ, приверженность к лечению и не оптимальность назначаемых врачами дозировок АГП — наиболее частых причин псевдорезистентной АГ [21].

Необходимо добиваться достижения целевого АД у больных с резистентной АГ для улучшения их прогноза [45]. Результаты данного исследования свидетельствуют о недостаточном назначении АМКР, как препаратов 4 линии у больных с ВРАГ. При недостижении целевого АД целесообразно добавление АМКР в состав комбинированной АГТ, что, как показал ряд исследований, способствует преодолению резистентности к лечению [46].

Коррекция других факторов, способствующих прогрессированию ХБП, также важна для больных АГ, особенно со сниженной Фп. Нормализация массы тела [47], диетический режим (уменьшение потребления поваренной соли, увеличение содержания в пище сложных углеводов, клетчатки и снижение насыщенных жиров), прекращение курения и употребления алкоголя должны быть рекомендованы всем больным. Исследования показали, что уменьшение потребления поваренной соли до 3 г/день дополнительно снижает систолическое АД на 10 мм рт. ст. [48], а до ~6 г/день — уменьшает протеинурию на ~25% [49]. Снижение массы тела способствует не только улучшению контроля АГ, но и уменьшению протеинурии и замедлению темпа прогрессирования ХБП [50]. У больных с ИМТ > 27 кг/м² и протеинурией > 1 г/сутки, снижение массы тела на 4% может снизить протеинурию на 30% [51]. Прекращение курения снижает риск ССО и замедляет темп прогрессирования ХБП [52], при чем как у больных с ССЗ, так и без таковых [53]. В исследовании CRIC, в котором проводилось 4-х летнее наблюдение за 3 тыс. больными с легкой и средней степенью ХБП, было показано, что соблюдение здорового образа жизни (регулярная физическая активность, нормализация массы тела, отказ от курения и соблюдение рекомендованной диеты) приводило к уменьшению риска неблагоприятных исходов: прогрессированию ХБП, атеросклероза и снижению смертности от всех причин [54].

Анализ проводимой врачами немедикаментозной профилактики ССЗ показал, что рекомендации по физической активности были даны более чем половине больных АГ (минимально в 5 группе больных — 47,8%, максимально — 58,9% в группе больных с ХБП 3 ст.) (табл. 3). Советы по здоровому питанию были даны в большем проценте случаев (минимально — 58,7% во 2 группе и 69,6% в 5 группе). Среди курящих больных рекомендации по прекращению курения были даны в 5 гр. только у одной трети больных (33,3%), в 1–4 группах — у 52,8% больных 1 гр. и у 61,5% больных 3 группы. Среди больных с ожирением рекомендации по нормализации массы тела были даны 60,5% больным АГ 4 группы и 75,0% — 5 группы.

Таким образом, исследование показало, что немедикаментозную профилактику врачи больше проводили у больных со сниженной Фп, но нельзя исключить, что мотивацией этого было скорее наличие ССЗ, чем состояние функции почек.

У больных АГ необходимость своевременной оценки функции почек и проведения как медикаментозной терапии, так и немедикаментозных мероприятий определяет прогноз каждого больного. При СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² это позволит предотвратить выраженное поражение почек, у больных с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² — обеспечить своевременное лечение и предотвратить развитие ССО, ХПН и снизить смертность. Пациенты с АГ и СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² требуют проведения коррекции как классов применяемых АГП, их дозирования и своевременного лечения сопутствующих состояний. Необходимо подчеркивать важность проведения лекарственной терапии, направленной на блокаду РААС (ИАПФ /БРА), выбора препаратов из группы БКК и диуретиков как препаратов второй и третьей линии. У больных с резистентной АГ необходимо добавление АМКР. Особую настороженность и более частый контроль функции почек требуют больные АГ и наличием СД и ожирением. Для профилактики поражения почек у больных с АГ необходимо на каждом поликлиническом приеме подчеркивать важность отказа от курения, поддержания нормальной массы тела, контроля гликемии у больных с СД и других факторов риска развития ССЗ.

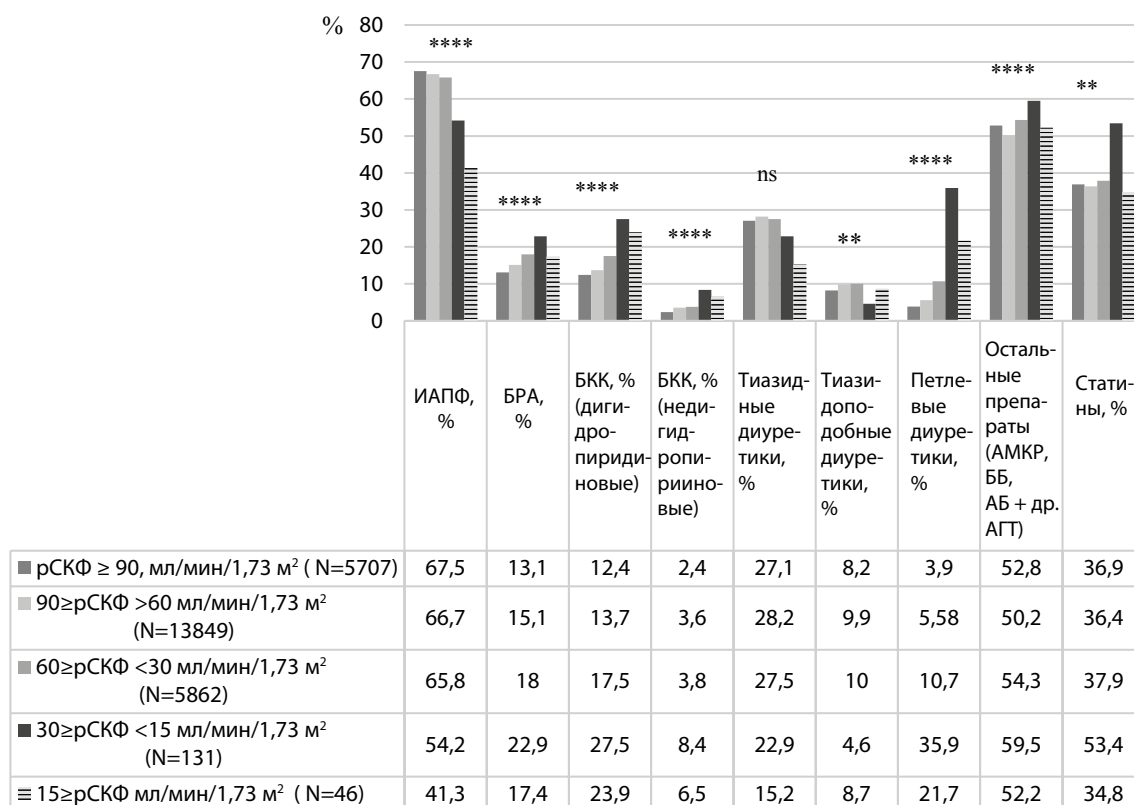


Рисунок 2. Характеристика медикаментозной терапии больных АГ в зависимости от скорости клубочковой фильтрации почек

Figure 2. Characteristics of drug therapy in patients with hypertension, depending on the glomerular filtration rate

Примечание (Note): Значимость различий определялась при использовании Критерия χ^2 Пирсона (Significance of differences was determined using Pearson's χ^2 test)

**** — $p < 0,0001$;

** — $p < 0,01$;

ns — $p > 0,05$;

АБ — альфа-адреноблокаторы (AB — alpha-blockers), АГТ — антигипертензивная терапия (AGT — antihypertensive therapy), АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов (MKR — mineralocorticoid receptor antagonists), ББ — бета-адреноблокаторы (BB — beta-blockers), БМК — блокаторы кальциевых каналов (CCB — calcium channel blockers), БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина (ARBs — angiotensin receptor blockers), ИАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ACE inhibitor — angiotensin-converting enzyme inhibitor), pCKF — скорость клубочковой фильтрации (eGFR — glomerular filtration rate).

Таблица 1. Гендерные различия клинической характеристики больных с АГ и pCKF (CKD-EPI) ≤ 60 мл/мин/1,73 м²

Table 1. Sex differences in clinical features of patients with arterial hypertension and estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI) ≤ 60 ml/min/1,73 m²

	Мужчины	Женщины	p
Возраст, годы	68 [60; 76]	69 [61; 76]	< 0,05
ИБС, %	73,3 (n=552)	38,1 (n=1456)	< 0,001
ИМ в анамнезе, %	20,7 (n=156)	6,1 (n=232)	< 0,001
Инсульт, %	8,9 (n=67)	4,7 (n=181)	< 0,001
ХСН, %	69,8 (n=526)	46,6 (n=1766)	< 0,001
ЧСС, уд/мин	72 [67; 80]	74 [70; 80]	< 0,05
ИМТ, кг/м²	27,7 [25,4; 30,8]	29,4 [26,6; 33,1]	< 0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,3 [4,6; 6,0]	5 [4,5; 5,7]	< 0,001
ХСЛНП, ммоль/л	2,88 [2,2; 3,7]	2,9 [2,1; 3,6]	ns
ХСЛВП, ммоль/л	1,1 [0,9; 1,4]	1,3 [1,0; 1,8]	< 0,001

Примечание (Note): ИБС — ишемическая болезнь сердца (IHD — ischemic heart disease), ИМ — инфаркт миокарда (MI — myocardial infarction), ИМТ — индекс массы тела (MI — myocardial infarction), pCKF — скорость клубочковой фильтрации (eGFR — glomerular filtration rate), ХСЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности (LDL cholesterol — low density lipoprotein cholesterol), ХСЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности (HDL cholesterol — high density lipoprotein cholesterol), ЧСС — частота сердечных сокращений (HR — heart rate).

Таблица 2. Частота вероятной резистентной артериальной гипертензии среди больных с контролируемой и неконтролируемой АГ
Table 2. Frequency of presumable arterial hypertension among patients with controlled and uncontrolled hypertension

	рСКФ ≥ 90 , мл/мин/1,73 м ²	90 $\geq$ рСКФ >60 мл/мин/1,73 м ²	60 $\geq$ рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²	0 $\geq$ рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м ²	15 $\leq$ рСКФ мл/мин/1,73 м ²	P χ^2 Пирсона
Частота вРАГ среди больных с неконтролируемой АГ (АД кл $\geq 140/90$ мм рт. ст.)						
ИАПФ/БРА + БКК+Д., % (n/N)	6,9% (207/3008)	8,7% (734/8404)	12,2% (522/4290)	23,9% (26/109)	11,5% (3/26)	0,000
ИАПФ/БРА + БКК+Д+ АМКР, % (n/N)	0,9% (28/3008)	1,4% (118/8404)	2,5% (108/4290)	9,2% (10/109)	3,8% (1/26)	0,000
Частота вРАГ среди больных с контролируемой АГ (АД кл $< 140/90$ мм рт. ст.)						
ИАПФ/БРА + БКК+Д+ др АГТ., % (n/N)	3,1% (79/2565)	4,6% (277/6023)	7,3% (173/2369)	11,0% (10/91)	0,0% (0/17)	0,000
ИАПФ/БРА + БКК+Д+ АМКР, % (n/N)	0,8% (20/2565)	1,7% (101/6023)	2,8% (67/2369)	4,4% (4/91)	0,0% (0/17)	0,000

Примечание (Note): АД — артериальное давление (BP, blood pressure), АГ — артериальная гипертензия (BP, arterial hypertension), АГТ — антигипертензивная терапия (AGT, antihypertensive therapy), АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов (AMCR, mineralocorticoid receptor antagonists), БКК — блокаторы кальциевых каналов (CCBs, calcium channel blockers), БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина (ARBs, angiotensin receptor blockers), вРАГ — вероятно резистентная артериальная гипертензия (hRAH, probably resistant arterial hypertension), Д — диуретик (D, diuretic), ИАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ACE inhibitor, angiotensin-converting inhibitor enzyme), рСКФ — скорость клубочковой фильтрации (eGFR — glomerular filtration rate).

Таблица 3. Рекомендации врачей по коррекции факторов риска ССЗ у больных АГ с разной стадией ХБП
Table 3. Cardiovascular disease development risk factors correction in arterial hypertension patients with different stages of chronic kidneys disease in primary care unit

Рекомендации	рСКФ ≥ 90 , мл/мин/1,73 м ²	90 $\geq$ рСКФ >60 мл/мин/1,73 м ²	60 $\geq$ рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²	30 $\geq$ рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м ²	15 $\geq$ рСКФ мл/мин/1,73 м ²	P (χ^2 Пирсона)
по физической активности, % (n/N)	52,9 (3019/5707)	53,1 (7354/13849)	58,9 (3452/5862)	52,7 (69/131)	47,8 (22/46)	0,000
здоровому питанию, % (n/N)	59,0 (3367/5707)	58,7 (7354/13849)	65,0 (3810/5862)	64,1 (84/131)	69,6 (32/46)	0,000
прекращению курения, курящие, %, (n/N)	52,8 (908/1721)	56,8 (1123/1977)	61,5 (260/423)	55,6 (5/9)	33,3 (2/6)	0,006
нормализации массы тела при ИМТ ≥ 30 , % (n/N)	71,7 (887/1237)	67,4 (1569/3252)	74,2 (1176/1585)	60,5 (23/38)	75,0 (9/12)	0,000

Примечание (Note): ИМТ — индекс массы тела (BMI — body mass index), рСКФ — скорость клубочковой фильтрации (eGFR — glomerular filtration rate).

Литература/References

- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16(1):6-31. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019; 16 (1): 6–31 (in Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>
- 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 G.A., Kontsevaia A.V., Konstantinov V.V. idr. Rasprostranennost' faktorov riska neinfektsionnykh zabolevanii v rossiiskoi populiatsii v 2012–2013 gg. Rezul'taty issledovaniia ESSE-RF. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2014; 13 (6): 4–11 (in Russ.)].
- Muntner P, Anderson A, Charleston J, et al. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. Am J Kidney Dis. 2010;55(3):441–451. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.09.014>
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet. 2005;365(9455):217–223. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17741-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17741-1)
- Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. Ann Intern Med. 2013;158(11):825–830. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007>
- Coreish J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA. 2007;298(17):2038–2047. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.298.17.2038>
- Mills KT, Xu Y, Zhang W, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. Kidney Int. 2015;88(5):950–957. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2015.230>
- Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А., Жернакова Ю.В. и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Системные гипертензии. 2015;12(3):19–24. [Oshchepkova E.V., Dolgusheva Yu.A., Zhernakova Yu.V. et al. The prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (in the frame-work of the ESSE-RF study). Systemic Hypertension. 2015;12(3):19–24 (in Russ.)].
- Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(9):1583–1590. <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.00550113>
- Borghini C, Tubach F, De Backer G, et al. Lack of control of hypertension in primary cardiovascular disease prevention in Europe: Results from the EURICA study. Int J Cardiol. 2016;218:83–88. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.05.044>
- de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. Hypertension. 2011;57(5):898–902. <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168948>
- Thomas G, Xie D, Chen HY, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Apparent Treatment Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease: Report From the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. Hypertension. 2016;67(2):387–396. <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06487>
- Egan BM, Zhao Y, Li J, et al. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. Hypertension. 2013;62(4):691–697. <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01448>
- Bidani AK, Griffin KA. Pathophysiology of hypertensive renal damage: implications for therapy. Hypertension. 2004;44(5):595–601. <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000145180.38707.84>
- Brantsma AH, Bakker SJ, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT. Urinary albumin excretion as a predictor of the development of hypertension in the general population. J Am Soc Nephrol. 2006;17(2):331–335. <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2005111153>
- Kestenbaum B, Rudser KD, de Boer IH, et al. Differences in kidney function and incident hypertension: the multi-ethnic study of atherosclerosis. Ann Intern Med. 2008;148(7):501–508. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-148-7-200804010-00006>
- Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. Lancet. 2013;382(9889):339–352. doi:10.1016/S0140-6736(13)60595-4
- Foley RN, Murray AM, Li S, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. J Am Soc Nephrol. 2005;16(2):489–495. <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2004030203>
- Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. Arch Intern Med. 2004;164(6):659–663. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.164.6.659>
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. N Engl J Med. 1996;334(1):13–18. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199601043340103>
- Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, et al. Effects of intensive BP control in CKD. J Am Soc Nephrol. 2017;28(9):2812–2823. doi:10.1681/ASN.2017020148
- ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362(17):1575–1585. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1001286>
- SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive

- versus Standard Blood-Pressure Control [published correction appears in *N Engl J Med*. 2017 Dec 21;377(25):2506]. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-2116. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>
24. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med*. 1994;330(13):877-884. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199403313301301>
 25. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial [published correction appears in *JAMA*. 2006 Jun 21;295(23):2726]. *JAMA*. 2002;288(19):2421-2431. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.288.19.2421>
 26. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;365(9463):939-946. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71082-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71082-5)
 27. Е.В. Ощепкова, П.А. Довгалецкий, В.И. Гриднев. Регистр артериальной гипертензии в первичном звене здравоохранения. Государство и медицина. Кардиология, 2006;3:43-44 [E.V. Oshchepkova, P.A. Dovgalevsky, V.I. Gridnev. Register of arterial hypertension in primary health care. State and medicine. *Atmosphere. Cardiology*, 2006;3:43-44 (in Russ.)]
 28. Ощепкова Е.В., Довгалецкий П.А., Гриднев В.И., Посненкова О.М., Киселев А.Р., Дмитриев В.А., Попова Ю.В., Волкова Е.Н. Структура первичных элементов базы данных российского регистра больных артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. Кардио-ИТ 2014;1:0202. <http://dx.doi.org/10.15275/cardioit.2014.0202>
 29. Stevens PE, Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):825-830. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007>
 30. Ощепкова Е.В., Аксенова А.В., Орловский А.А., Чазова И.Е. Хроническая болезнь почек у амбулаторных больных артериальной гипертензией: клиническая характеристика и эффективность лечения (по данным национального регистра). Терапевтический архив. 2022;94(7):810-815. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201744 [Oshchepkova EV, Aksenova AV, Orlovsky AA, Chazova IE. Chronic kidney disease in outpatients with arterial hypertension: clinical characteristics and treatment efficacy (according to the national registry). *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(7):810-815 (in Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.26442/00403660.2022.07.201744>
 31. Клинические рекомендации Хроническая болезнь почек (ХБП), 2021. Ассоциация нефрологов [Clinical guidelines Chronic kidney disease (CKD), 2021. Association of Nephrologists (in Russ.)].
 32. Unni S, White K, Goodman M, et al. Hypertension control and antihypertensive therapy in patients with chronic kidney disease. *Am J Hypertens*. 2015;28(6):814-822. <http://dx.doi.org/10.1093/ajh/hpu215>
 33. Huaira RMNH, Paula RB, Bastos MG, Colugnati FAB, Fernandes NMDS. Validated registry of pre-dialysis chronic kidney disease: description of a large cohort. *J Bras Nefrol*. 2018;40(2):112-121. <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-3841>
 34. 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 [published correction appears in *J Hypertens*. 2019 Jan;37(1):226]. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>
 35. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;139(4):244-252. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-139-4-200308190-00006>
 36. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-869. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa011161>
 37. Maschio G, Alberti D, Locatelli F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and kidney protection: the ALPRI trial. The ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency (ALPRI) Study Group. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999;33 Suppl 1:S16-S43. <http://dx.doi.org/10.1097/00005344-199900001-00004>
 38. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group [published correction appears in *N Engl J Med*. 1993 Jan 13;330(2):152]. *N Engl J Med*. 1993;329(20):1456-1462. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199311133292004>
 39. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010;363(10):918-929. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0910975>
 40. Zamboli P, De Nicola L, Minutolo R, et al. Effect of furosemide on left ventricular mass in non-dialysis chronic kidney disease patients: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(5):1575-1583. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfq565>
 41. Hung SC, Kuo KL, Peng CH, et al. Volume overload correlates with cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2014;85(3):703-709. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.336>
 42. Edwards NC, Steeds RP, Stewart PM, Ferro CJ, Townend JN. Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(6):505-512. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.066>
 43. Uzu T, Kimura G. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation*. 1999;100(15):1635-1638. <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.100.15.1635>
 44. Чазова И.Е., Данилов Н.М., Литвин А.Ю. Рефрактерная артериальная гипертензия. Монография. М.: Атмосфера, 2014. [Chazova I.E., Danilov N.M., Litvin A.Yu. Refractory arterial hypertension. Monograph. M.: Atmosfera, 2014 (In Russ.)]
 45. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, Lavie CJ, O'Keefe JH. Evidence-based diuretics: focus on chlorthalidone and indapamide. *Future Cardiol*. 2015;11(2):203-217. <http://dx.doi.org/10.2217/fca.14.83>
 46. Yugar-Toledo JC, Modolo R, de Faria AP, Moreno H. Managing resistant hypertension: focus on mineralocorticoid-receptor antagonists. *Vasc Health Risk Manag*. 2017;13:403-411. Published 2017 Oct 16. <http://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S138599>
 47. Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C; World Kidney Day Steering Committee. Electronic address: myriam@worldkidneyday.org; World Kidney Day Steering Committee. Obesity and Kidney Disease: Hidden Consequences of the Epidemic. *J Ren Nutr*. 2017;27(2):75-77. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2017.01.001>
 48. Slagman MC, Waanders F, Hemmelder MH, et al. Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: randomised controlled trial. *BMJ*. 2011;343:d4366. Published 2011 Jul 26. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d4366>
 49. Vogt L, Waanders F, Boomsma F, de Zeeuw D, Navis G. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(5):999-1007. <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2007060693>
 50. Navaneethan SD, Yehner H, Moustarah F, Schreiber MJ, Schauer PR, Beddhu S. Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(10):1565-1574. <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.02250409>
 51. Morales E, Valero MA, León M, Hernández E, Praga M. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(2):319-327. <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2003.50039>
 52. Orth SR. Effects of smoking on systemic and intrarenal hemodynamics: influence on renal function. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15 Suppl 1:S58-S63. <http://dx.doi.org/10.1097/01.asn.0000093461.36097.d5>
 53. Orth SR, Hallan SI. Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients--absence of evidence or evidence of absence? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):226-236. <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.03740907>
 54. Ricardo AC, Anderson CA, Yang W, et al. Healthy lifestyle and risk of kidney disease progression, atherosclerotic events, and death in CKD: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(3):412-424. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.09.016>