

Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Systemic Hypertension

OFFICIAL JOURNAL OF THE RUSSIAN SOCIETY OF HYPERTENSION



Камилль Писсарро (1830–1903)

Том 21 | №2 | 2024

Vol. 21 | No.2 | 2024



Системные Гипертензии

syst-hypertension.ru

Том 21, №2, 2024

«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 им. Е.И. Чазова,
Москва, Россия

Заместители главного редактора

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

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

Редакционная коллегия

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

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

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

Жиров Игорь Витальевич, д.м.н., Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии им. Е.И. Чазова, Москва,
Россия

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

Кухарчук Валерий Владимирович, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.,
Национальный медицинский исследовательский центр
кардиологии им. Е.И. Чазова, Москва, Россия

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

Матчин Юрий Георгиевич, д.м.н., Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии им. Е.И. Чазова,
Москва, Россия

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

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

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

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

Саидова Марина Абдулатиповна, д.м.н., проф., Национальный
медицинский исследовательский центр кардиологии
им. Е.И. Чазова, Москва, Россия

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

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

Шевченко Ольга Павловна, д.м.н., проф.,
Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), Москва, Россия

Редакционный совет

Балахонова Татьяна Валентиновна, д.м.н., проф., Национальный
медицинский исследовательский центр кардиологии
им. Е.И. Чазова, Москва, Россия

Данилов Николай Михайлович, д.м.н., Национальный
медицинский исследовательский центр кардиологии
им. Е.И. Чазова, Москва, Россия

Литвин Александр Юрьевич, д.м.н., Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии им. Е.И. Чазова,
Москва, Россия

Мартынюк Тамара Витальевна, д.м.н.,
Национальный медицинский исследовательский
центр кардиологии им. Е.И. Чазова, Москва, Россия

Меркулов Евгений Владимирович, д.м.н., Национальный
медицинский исследовательский центр кардиологии
им. Е.И. Чазова, Москва, Россия

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

Перепеч Никита Борисович, д.м.н., проф.,
Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Россия

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

Чихладзе Новелла Михайловна, д.м.н., проф.,
Национальный медицинский исследовательский центр
кардиологии им. Е.И. Чазова, Москва, Россия

Шария Мераб Арчилович, д.м.н., Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии им. Е.И. Чазова,
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.

Префикс DOI: 10.38109

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 3 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 39212. Рекомендуемая стоимость по подписке 250 рублей.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены

с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: syst-hypertension.ru

Редакция несет ответственность за размещение рекламных материалов в пределах,

установленных рекламной политикой журнала. Редакция предпринимает

все установленные законом меры для публикации правомерной и корректной рекламы.

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. 2024 г.

УЧРЕДИТЕЛЬ

ООО «ИнтерМедсервис»

ИЗДАТЕЛЬСТВО

ООО «ИнтерМедсервис»

Адрес: 121069, Россия,

г. Москва, Столовый пер., д. 6

E-mail: og@intermed.services

КОММЕРЧЕСКИЙ ОТДЕЛ

E-mail: reklama@syst-hypertension.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 121069, Россия,

г. Москва, Столовый пер., д. 6

Телефон: +7 (495) 414-61-86

E-mail: editor@syst-hypertension.ru

Выпускающий редактор: Гончарова Е.А.

ДИЗАЙН

ИП Егорычева Екатерина Валерьевна

ТИПОГРАФИЯ

Принтмэни
109316, Россия, г. Москва,
Остаповский проезд, д. 24, стр. 5

Подписано в печать: 16.06.2024

Дата выхода в свет: 25.06.2024

Systemic Hypertension

syst-hypertension.ru

Vol. 21, №2, 2024

"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, E.I. Chazov 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, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Olga D. Ostroumova, M.D., Ph.D., Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, 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, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Editorial Board

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

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

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

Valery V. Kukharchuk, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

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

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

Yuriy G. Matchin, M.D., Ph.D., E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

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

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

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

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

Marina A. Saidova, M.D., Ph.D., Professor, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Olga P. Shevchenko, M.D., Ph.D., Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

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

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

Igor V. Zhirov, M.D., Ph.D., E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Editorial Council

Tatyana V. Balakhonova, M.D., Ph.D., Professor, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Novella M. Chikhladze, M.D., Ph.D., Professor, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Nikolay M. Danilov, M.D., Ph.D., E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Alexander Yu. Litvin, M.D., Ph.D., E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Tamila V. Martynyuk, M.D., Ph.D., E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Yevgeniy V. Merkulov, M.D., Ph.D., E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

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

Nikita B. Perepech, M.D., Ph.D., Professor, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Anatoliy N. Rogoza, D. Sci. (Biol.), Professor, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Merab A. Shariya, M.D., Ph.D., E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 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

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

Sergey N. Tereshchenko, M.D., Ph.D., Professor, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 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.

DOI Prefix: 10.38109

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

Circulation: 3 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 39212. Recommended subscription price 250 rubles.

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

The editors are responsible for the placement of advertising materials within the limits established by the journal's advertising policy. The editors take all measures established by law to publish legal and correct advertising.

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. 2024.

FOUNDER

LLC «InterMedservis»

PUBLISHING HOUSE

«InterMedservis»

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

E-mail: og@intermed.services

SALES DEPARTMENT

E-mail: reklama@syst-hypertension.ru

EDITORIAL OFFICE

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

Phone: +7 [495] 414-61-86

E-mail: editor@syst-hypertension.ru

Editor of the issue: Goncharova E.A.

DESIGN

Individual Entrepreneur
Egorycheva Ekaterina Valerievna

PRINTING HOUSE

Printmany
109316, Russia, Moscow,
Ostapovsky proezd, 24, building 5

Signed to print: 16.06.2024

Date of publication: 25.06.2024

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии.

Артериальная гипертония и приверженность к антигипертензивной терапии

Чазова И.Е., Солнцева Т.Д., Сивакова О.А., Агеев Ф.Т.,

Фофанова Т.В., Брагина А.Е., Трушина О.Ю.

5

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Контролируемая и неконтролируемая артериальная гипертония: особенности моно- и комбинированной антигипертензивной терапии (по данным национального регистра артериальной гипертонии, 2019-2022 гг.)

Аксенова А.В., Ощепкова Е.В., Горбунова Е.В., Макаров С.А., Аксенов Н.Н.З.,

Мусаева Н.З., Чазова И.Е.

17

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Связь изменений электрической оси сердца на вдохе со структурно-функциональным состоянием сердца по данным эхокардиографии у больных прекапиллярной легочной гипертензией

Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Мартынюк Т.В., Белевская А.А., Саидова М.А., Дроздов Д.В.

25

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа с неалкогольной жировой болезнью печени при различных полиморфизмах гена CYP2C9

Луконин И.А., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Шульга Е.К.

33

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Оценка функциональной значимости стенозов коронарных артерий с помощью определения фракционного резерва кровотока на основании данных компьютерной томографической ангиографии

Балахонова А.А., Веселова Т.Н., Сухинина Т.С., Благодосклонова Е.Р., Калугина М.Д.,

Гаврилов А.В., Аксенов А.А., Лобанов А.И., Арутюнян Г.К., Певзнер Д.В., Терновой С.К.

41

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Влияние тревожно-депрессивных расстройств на развитие резистентной артериальной гипертензии

Пчеленок Ю.В., Фомичева А.В., Канаева М., Родионов А.В., Толоконин А.О., Волель Б.А.

49

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Прогностический потенциал параметров функции внешнего дыхания в определении рисков развития коморбидной патологии

Присеко Л.Г., Невзорова В.А., Захарчук Н.В., Юрлова С.В.

57

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

64

CONTENTS

REVIEW

Russian Medical Society for Arterial Hypertension expert consensus.

Arterial hypertension and adherence to antihypertensive therapy

Irina E. Chazova, Tatiana D. Solntseva, Olga A. Sivakova, Fail T. Ageev,

Tatiana V. Fofanova, Anna E. Bragina, Olga Iu. Trushina

5

REVIEW

Controlled and uncontrolled arterial hypertension: features of mono- and combined antihypertensive therapy (according to the national registry of arterial hypertension, 2019-2022)

Anna V. Aksenova, Elena V. Oshchepkova, Elena V. Gorbunova, Sergey A. Makarov,

Nikita N. Aksenov, Natavan Z. Musaeva, Irina E. Chazova

17

ORIGINAL ARTICLE

Relationship between changes in the electrical axis of the heart during inspiration and the structural and functional state of the heart according to echocardiography in patients with precapillary pulmonary hypertension

Tamara A. Sakhnova, Elena V. Blinova, Tamila V. Martynyuk,

Anna A. Belevskaya, Marina A. Saidova, Dmitry V. Drozdov

25

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of combined antihypertensive therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease with various polymorphisms of the CYP2C9 gene

Ilya A. Lukonin, Vitaliy V. Skibitsky, Alexandra V. Fendrikova, Ekaterina K. Shulga

33

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of functional significance of coronary arteries stenoses with estimation of fractional flow reserve based on computed tomography angiography data

Anastasia A. Balakhonova, Tatiana N. Veselova, Tatyana S. Sukhinina, Evgenia R. Blagosklonova,

Maria D. Kalugina, Andrey V. Gavrilov, Andrey A. Aksenov, Alexey I. Lobanov,

Gohar K. Arutunyan, Dmitry V. Pevzner, Sergey K. Ternovoy

41

REVIEW

The influence of anxiety and depressive disorders on the development of resistant arterial hypertension

Julia V. Pchelenok, Anastasia V. Fomicheva, Medine Kanaeva, Anton V. Rodionov,

Artem O. Tolokonin, Beatrice A. Volel

49

ORIGINAL ARTICLE

The prognostic potential of the pulmonary function tests parameters in determining the risks of comorbid pathology development

Lyudmila G. Priseko, Vera A. Nevzorova, Natalia V. Zakharchuk, Svetlana V. Yurlova

57

SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES

64



<https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-2-5-15>
УДК (UDC) 616.12-008.331.1+615.225.03

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии. Артериальная гипертония и приверженность к антигипертензивной терапии

Чазова И.Е.¹, *Солнцева Т.Д.¹, Сивакова О.А.¹, Агеев Ф.Т.¹, Фофанова Т.В.¹, Брагина А.Е.², Трушина О.Ю.²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация;

²ФГАУ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва 119991, Российская Федерация.

Аннотация

Несмотря на существующие рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии (АГ), широкий выбор антигипертензивных препаратов (АГП), эффективность лечения АГ сохраняется на низком уровне. Основной причиной неудовлетворительного контроля АГ является неприверженность пациентов к проводимому лечению, что негативно влияет на прогноз в отношении сердечно-сосудистых осложнений. Первым шагом в алгоритме повышения приверженности к антигипертензивной терапии (АГТ) является определение ее уровня. Существуют различные методы оценки приверженности, отличающиеся доступностью и точностью. Выделяют несколько категорий факторов, влияющих на уровень приверженности. Выявление причин у конкретного больного является значимым этапом на пути преодоления низкой приверженности к АГТ. Кроме того, необходимо использование стратегий по повышению уровня приверженности к АГТ, включающие как «упрощение» схемы лечения, так и укрепление взаимодействия врач-пациент. Целью данного консенсуса является обобщение и дополнение знаний о распространённости приверженности к АГТ у пациентов с АГ, методах оценки уровня приверженности, причинах низкой приверженности к лечению артериальной гипертонии, подходах к улучшению приверженности к приёму АГП.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, приверженность, антигипертензивная терапия, антигипертензивные препараты, псевдорезистентность, лекарственное средство, фиксированная комбинация, побочные эффекты, прогноз

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства согласно международным критериям ICMJE. Авторский вклад (по системе Credit): Чазова И.Е. – концептуализация, подготовка и написание рукописи; Солнцева Т.Д. – подготовка и написание рукописи; Сивакова О.А. – администрирование, подготовка и написание рукописи; Агеев Ф.Т. – подготовка и написание рукописи; Фофанова Т.В. – подготовка и написание рукописи; Брагина А.Е. – подготовка и написание рукописи; Трушина О.Ю. – концептуализация, подготовка и написание рукописи.

Конфликт интересов. Автор статьи Чазова И.Е. является главным редактором журнала «Системные гипертензии», но она не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Сведения об авторах:

*Автор, ответственный за переписку: Солнцева Татьяна Дмитриевна, аспирант, отдел гипертонии, НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация; Email: tatanasolnceva372@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7381-7818

Чазова Ирина Евгеньевна, д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, руководитель отдела гипертонии, НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация; ORCID: 0000-0002-1576-4877

Сивакова Ольга Анатольевна, к.м.н., заведующая 5 кардиологическим отделением, НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация; ORCID: 0000-0002-0060-095X

Агеев Фаиль Таипович, д.м.н., профессор, руководитель отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация; ORCID: 0000-0003-4369-1393

Фофанова Татьяна Вениаминовна, д.м.н., старший научный сотрудник, отдел амбулаторных лечебно-диагностических технологий, НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация; ORCID: 0000-0002-3321-2902

Брагина Анна Евгеньевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №2, ФГАУ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация; ORCID: 0000-0002-2699-1610

Трушина Ольга Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1, Институт клинической медицины им. Н.В.Склифосовского ФГАУ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация; ORCID: 0000-0002-5820-1759

Для цитирования: Чазова И.Е., Солнцева Т.Д., Сивакова О.А., Агеев Ф.Т., Фофанова Т.В., Брагина А.Е., Трушина О.Ю. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии. Артериальная гипертония и приверженность к антигипертензивной терапии. Системные гипертензии. 2024;21(2):5-15. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-2-5-15>

Russian Medical Society for Arterial Hypertension expert consensus. Arterial hypertension and adherence to antihypertensive therapy

Irina E. Chazova¹, *Tatiana D. Solntseva¹, Olga A. Sivakova¹, Fail T. Ageev¹, Tatiana V. Fofanova¹, Anna E. Bragina², Olga Iu. Trushina²

¹E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology, St. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Bldg. 8/2, Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

Abstract

Despite the existing recommendations for the diagnosis and treatment of arterial hypertension, a wide selection of antihypertensive drugs, the efficacy of treatment of arterial hypertension remains low. The main cause for unsatisfactory control of arterial hypertension is patients' non-adherence to treatment, which adversely affects the prognosis for cardiovascular complications. The first step in increasing adherence to antihypertensive therapy is to determine its level. There are various methods characterized by their accessibility and accuracy for assessing adherence. There are several categories of factors influencing the level of adherence. Identifying the cause in a subsequent patient is a significant step in reducing adherence to antihypertensive therapy. In addition, it's necessary to use strategies to increase adherence to antihypertensive therapy, including both "simplification" of the treatment regimen and strengthening the doctor-patient interaction. The aim of this consensus is to summarize and supplement knowledge about the prevalence of adherence to antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension, methods for assessing the level of adherence, the reasons for low adherence to the treatment of arterial hypertension and approaches to improving adherence to antihypertensive medications.

Keywords: arterial hypertension, blood pressure, adherence, antihypertensive therapy, antihypertensive medication, pseudoresistance, medication, fixed combination, adverse effect, prognosis

Authors' contributions. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. CRediT author statement: Irina E. Chazova – Conceptualization, Writing – Review & Editing; Tatiana D. Solntseva – Writing – Review & Editing; Olga A. Sivakova – Project administration, Writing – Review & Editing; Fail T. Ageev – Writing – Review & Editing; Tatiana V. Fofanova – Writing – Review & Editing; Anna E. Bragina – Writing – Review & Editing; Olga Iu. Trushina – Conceptualization, Writing – Review & Editing.

Conflict of Interest. Author of the article Irina E. Chazova is the editor-in-chief of the Journal "System Hypertension" but she has nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Information about authors:

***Corresponding author: Tatiana D. Solntseva**, postgraduate student, Hypertension Department, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, St. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, E-mail: Tatanasolnceva372@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7381-7818

Irina E. Chazova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the 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, Moscow, Russian Federation; ORCID: 0000-0002-9822-4357

Olga A. Sivakova, Cand. Sci. (Med.), A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation; ORCID: 0000-0002-0060-095X

Fail T. Ageev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department Outpatient Treatment and Diagnostic Technologies, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation; ORCID: 0000-0003-4369-1393

Tatiana V. Fofanova, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation; ORCID: 0000-0002-3321-2902

Anna E. Bragina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy No 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; ORCID: 0000-0002-2699-1610

Olga Iu. Trushina, Dr. Sci. (Med.), Professor, the Department of Faculty Therapy No 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; ORCID: 0000-0002-5820-1759

For citation: Irina E. Chazova, Tatiana D. Solntseva, Olga A. Sivakova, Fail T. Ageev, Tatiana V. Fofanova, Anna E. Bragina, Olga Iu. Trushina. Russian Medical Society for Arterial Hypertension expert consensus. Arterial hypertension and adherence to antihypertensive therapy. *Systemic Hypertension*. 2024;21(2):5-15 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-2-5-φ5>

Статья поступила в редакцию/ The article received: 18.04.2024

Статья принята к печати/ The article approved for publication: 16.05.2024

Введение

Глубокое изучение вопросов лечения артериальной гипертензии (АГ) привело к тому, что на сегодняшний день клиницистам доступен широкий выбор лекарственных средств (ЛС) для эффективной терапии данного заболевания. Несмотря на прогресс в лечении АГ, контроль артериального давления (АД) сохраняется на низком уровне, о чем свидетельствуют данные крупных эпидемиологических исследований [1–3]. По данным исследования ЭССЕ-РФ3 только 27,9% пациентов контролируют АГ (рис. 1)[4].

По данным анализа, включающего 1201 исследование, насчитывающее 104 миллиона человек, доля пациентов, принимающих антигипертензивную терапию (АГТ), но не достигающих целевого уровня АД, составляет 24% и 20% среди женщин и мужчин соответственно [5].

В связи с этим появилась потребность в классификации АГ, основывающейся на возможности контроля уровня АД при назначении определенного количества антигипертензивных препаратов (АГП) [6]. Так, за последнее десятилетие в литературе устоялись такие понятия как резистентная и рефрактерная АГ – такие формы АГ, при которых рекомендуемая тактика лечения с применением трех препаратов, включая диуретик (резистентная АГ), или пяти препаратов, включая диуретик и антагонист минералокортикоидных рецепторов (рефрактерная АГ) в максимально переносимых дозах, недостаточна для достижения целевого уровня АД [6,7]. Распространенность данных форм среди всей когорты больных с АГ невысокая и колеблется от 0,2 до 2% по данным различных исследований [8,9]. Наиболее распространенной причиной неконтролируемого течения АГ является наличие псевдорезистентности, т.е. состояния, «маскирующие АГ» под резистентную АГ [10]. Основными причинами псевдорезистентности являются: некорректное измерение АД, «эффект белого халата», несоблюдение режима назначенной АГТ, клиническая инертность и неприверженность к АГТ [7,11]. Распространенность низкой приверженности к АГТ среди причин псевдорезистентности составляет 36-53% [12].

Распространенным фактором, приводящим к несоответствию между поставленными целями контроля АГ в популяции и текущими уровнями контроля АД, является

отсутствие приверженности пациентов к АГТ [13]. **Под приверженностью следует понимать** несоблюдение рекомендаций по нормализации образа жизни и режима приема лекарств (прием неправильной дозы ЛС, несоблюдение времени приема ЛС, пропуск приема одной или более доз ЛС периодически или на более длительный период, преждевременное прекращение АГТ) [14]. **Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет приверженность к лечению** как степень соответствия поведения больного относительно предписанных ему рекомендаций по модификации образа жизни и приему ЛС [15].

В современной литературе выделяют несколько уровней приверженности:

- высокий – пациенты получают ЛС в строго указанное время более 80% случаев;
- средний – пациенты получают ЛС в строго указанное время в 20-80% случаев;
- низкий – пациенты получают ЛС в строго указанное время менее, чем в 20% случаев [14].

Данный аспект является крайне важным в достижении целевого уровня АД. Показано влияние увеличения уровня приверженности на рост достижения целевого уровня АД [16]. Более высокий уровень приверженности снижает вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Риск общей смертности, повторного мозгового инсульта и острого коронарного синдрома был меньше в группе пациентов с высокой приверженностью к АГТ по данным исследования, включающего 4076 пациентов [17]. Кроме того, у пациентов с высокой приверженностью к АГТ риск госпитализаций был меньше в сравнении с пациентами с низким уровнем приверженности [17,18].

В данном консенсусе обобщены и дополнены знания о распространенности приверженности к АГТ у пациентов с АГ, методах оценки уровня приверженности, их преимуществах и недостатках, причинах низкой приверженности к лечению АГ, освещены подходы к улучшению приверженности к приему АГП.

1. Распространенность

Имеются определенные сложности в изучении распространенности пациентов с низкой приверженностью ввиду отсутствия универсального метода определения ее уровня [19].

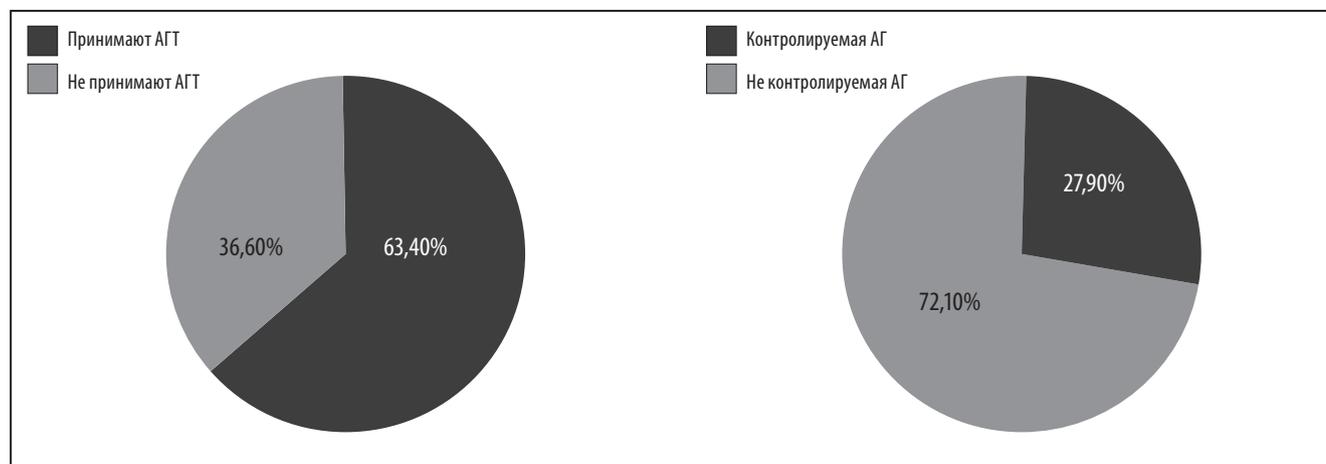


Рисунок 1. Распространенность приема АГТ и контроля АГ по данным ЭССЕ-РФ3 [4]

Figure 1. Prevalence of taking antihypertensive therapy and control of arterial hypertension according to ESSE-RF3 data [4]

Показано, что приверженность к АГТ может снижаться уже в момент инициации терапии (на старте лечения). Согласно результатам крупного мета-анализа, доля пациентов, не начинающих лечение АГП, составляет 12% [20].

Кроме того, большое значение имеет неправильное выполнение рекомендаций врача (нерегулярный прием терапии, несоблюдение режима дозирования препаратов и др.) в течение 1 года лечения. По данным исследований доля неприверженных пациентов через год наблюдения составляет 65%, кроме того, 8,2% пациентов самостоятельно изменяют схему приема терапии [21]. При анализе приверженности с помощью масс-спектрометрии у 12-14% пациентов в анализе мочи не обнаружено метаболитов АГП, 20-27% оказались частично приверженными к назначенному лечению [22,23].

Учитывая то, что АГ – это состояние, требующее в абсолютном большинстве случаев пожизненного приема терапии, долгосрочная приверженность к АГТ крайне важна, однако данные о распространенности пациентов, не приверженных к лечению АГ через год после начала АГТ, варьируют в диапазоне 30-80% [24–26].

2. Основные факторы, влияющие на приверженность

Низкий уровень приверженности является одной из основных причин отсутствия результатов от проводимого медикаментозного лечения [27]. Однако существует множество факторов, ассоциированных с неприверженностью пациентов к АГТ. На сегодняшний день прогностические модели, рассчитанные на основании данных клинических исследований, не являются достоверными в виду того, что приверженность к терапии – динамичный и плохо предсказуемый процесс [11]. Несмотря на это, эксперты ВОЗ выделяют 5 факторов низкой приверженности к лечению [15] (табл. 1).

2.1. Факторы системы здравоохранения

Любое обращение пациента в систему здравоохранения начинается с визита к врачу. Доверительные отношения между пациентом и врачом, стиль общения и ориентированность лечебных решений на пациента – всё это положительно влияет на приверженность лечению [13,28–30].

Значимой причиной низкой приверженности и, как следствие, неэффективности проводимого лечения является инерция, которая, в свою очередь, делится на диагностическую и терапевтическую. Диагностическая инертность – неспособность клинициста диагностировать АГ [31]. Однако информации о вкладе диагностической инертности на долю населения с АГ, не знающего о своём заболевании, недостаточно. Терапевтическая инертность – неспособность клинициста назначить или скорректировать медикаментозное лечение АГ при ее наличии [32]. В реальной клинической практике данный тип инерции вносит значительный отрицательный вклад в уровень контроля АД [33]. Причинами этого феномена является недостаточная информированность врачей, что может быть из-за выгорания и переутомления медицинских работников [19,34].

2.2. Факторы, связанные с терапией

Общепризнано, что сложные схемы лечения, включающие множество лекарств, особенно в сочетании с несколькими ежедневными приемами, являются препятствием для соблюдения режима лечения [13,19,35,36]. При анализе связи кратности приема АГП с приверженностью распространенность пациентов, соблюдающих рекомендации по приему терапии, уменьшается по мере увеличения кратности приема терапии [37]. Показано, что большее количество препаратов, принимаемых пациентами, ухудшает приверженность к лечению [38]. При анализе содержания препаратов в моче методом жидкостной хроматографии 79,3% пациентов, которым было назначено 6 и более АГП, не были привержены к терапии [22]. Однако достижение адекватного контроля АД часто требует использования более одного АГП [39,40]. Неэффективность АГП, назначение монотерапии, частая коррекция схемы терапии ассоциированы с более низким уровнем приверженности [13,19,41,42]. Кроме того, АГ – хроническое заболевание, требующее пожизненного приема АГТ, что также может уменьшать уровень приверженности с течением времени [24,43]. Значимым фактором низкой приверженности, ассоциированным с терапией, являются побочные эффекты, которые следует выявлять при опросе пациентов [44]. По данным некоторых исследований класс АГП не является ключевым фактором, определяющим уровень приверженности, однако препараты групп иАПФ, БРА, БКК облада-

Таблица 1. Категории факторов, влияющих на приверженность к АГТ. Адаптировано из [13]

Table 1. Categories of factors affecting adherence to antihypertensive therapy. Adapted from [13]

Факторы системы здравоохранения	Факторы, связанные с терапией	Факторы, ассоциированные с течением АГ	Факторы, связанные с пациентом	Социально-экономические факторы
Взаимоотношения «врач-пациент»	Режим приема медикаментозной терапии	Наличие сопутствующих заболеваний	Недостаток знаний об АГ	Молодой/пожилой возраст пациента
Инертность врачей	Частая смена медикаментозной терапии	Наличие депрессивного состояния у пациента	Ожидание пациентами побочных эффектов	Уровень дохода пациента
Выгорание медицинских сотрудников	Побочные эффекты от принимаемых ЛС	Наличие деменции у пациента	Забывчивость пациента	Одиночество
Доступность медицинской помощи	Неэффективность терапии	Тяжесть симптомов АГ	Нежелание приема ЛС	Отсутствие поддержки со стороны близких
Кадровый дефицит медицинского персонала	Высокая продолжительность лечения	Наличие вредных привычек	Приверженность альтернативной терапии	Уровень образования

ют лучшей переносимостью в сравнении с диуретиками и β-блокаторами [45,46] (рис. 2). При приеме оригинальных препаратов и дженериков различий в приверженности к лечению не было, однако стоит учитывать экономическую составляющую приобретения препаратов [47].

2.3. Факторы, ассоциированные с течением АГ, наличием коморбидной патологии

АГ, будучи «ласковым убийцей», может протекать бессимптомно, связи с чем часто отмечается отсутствие мотивации к обращению за помощью и последующему приему терапии по сравнению с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые, как известно, вызывают симптомы при несоблюдении режима лечения [48,49]. Например, при хронической сердечной недостаточности отмечается более высокий уровень приверженности, чем при АГ [50]. Низкий уровень приверженности к АГТ демонстрируют пациенты, у которых прием АГТ не улучшает качество жизни [19]. С другой стороны, тяжелая хроническая симптоматика, ежедневные подъемы АД на фоне проводимой АГТ также могут негативно влиять на приверженность к медикаментозному лечению [51]. Более высокая приверженность к АГТ регистрировалась у пациентов с АГ, госпитализированных в стационар по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или заболеваний почек [52]. Часто пациенты с повышением уровня АД имеют и другие хронические заболевания, что приводит к полипрагмазии [53]. Данная ситуация негативно отражается на приверженности [22]. Психоэмоциональное состояние (тяжелая депрессия и другие психозы), злоупотребление наркотическими средствами или спиртными напитками отрицательно влияют на уровень приверженности [54,55]. Деменция у пожилых пациентов может приводить как к плохой приверженности к АГТ, так и к чрезмерному приему АГТ, что может вызвать передозировку ЛС [56].

2.4. Факторы, связанные с пациентом

Недостаток знаний об АГ, ее определении, причинах возникновения, последствиях и способах лечения связан с низкой приверженностью к АГТ [57,58]. Многие пациенты не осознают потенциально серьезного влияния бессимптомного течения АГ на риск для здоровья в будущем, включая угрожающие жизни состояния, такие как ИБС или инсульт [57]. Люди, считающие, что события, которые наступят через несколько лет, не имеют ценности сегодня, не склонны к проведению мер профилактики, включая прием лекарств для лечения хронических заболеваний [59,60].

Стоит отметить, что неприверженность к проводимой терапии может быть как непреднамеренной (пропуск приема терапии по причине забывчивости, от внешних факторов), так и преднамеренной [61]. При правильном индивидуальном подходе возможно привлечение пациента к терапии [13]. Однако существуют пациенты, негативно настроенные на лечение, противники медикаментозной терапии [61]. Некоторые пациенты не признают диагноз, что является серьезным препятствием для соблюдения режима лечения. Если пациенты считают, что назначаемые препараты неэффективны в борьбе с гипертонией и/или могут иметь серьезные побочные эффекты, то это также может негативно сказаться на приверженности к лечению [51]. Также сторонники альтернативной медицины демонстрируют низкий уровень приверженности [62].

2.5. Социально-экономические факторы

Исследователями была предпринята попытка вывести клинически значимые предикторы приверженности, объединив несколько социально-экономических факторов, которые значительно отличаются между группами пациентов, придерживающихся и не придерживающихся АГТ [63]. Однако прогностические модели, включающие такие фак-

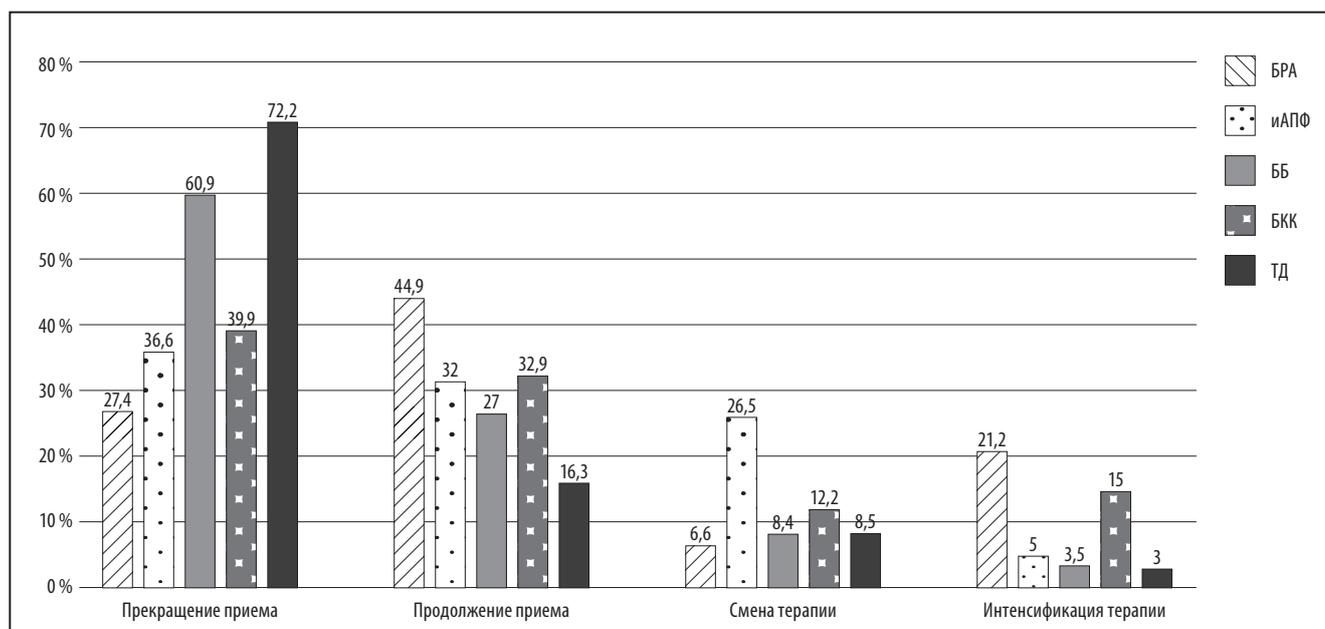


Рисунок 2. Приверженность к АГТ в зависимости от первоначально назначенного АГП. Адаптировано из [46]

Figure 2. Adherence to antihypertensive therapy depending on the antihypertensive medication initially prescribed. Adapted from [46]

Примечание/Note: БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина (ARBs – angiotensin receptor blockers), иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACEI – angiotensin-converting enzyme inhibitor), ББ – β-адреноблокаторы (BB – beta-blockers), БКК – блокатор кальциевых каналов (CCB – calcium channel blocker), ТД – тиазидный диуретик (TD – thiazide diuretic)

торы, как возраст, пол, доход и расово-этническая принадлежность, уровень образования не являлись статистически значимыми [64]. В исследованиях отмечено, что женщины более привержены к назначаемой АГТ в сравнении с мужчинами [65,66]. Что касается возраста, наиболее уязвимыми в отказе от медикаментозной терапии АГ являются пациенты младше 35 лет и старше 65 лет [67–69]. Особое внимание следует уделить пожилым пациентам, поскольку данная категория больных в большей степени нуждается как в социальной, так и финансовой поддержке [70]. Экономическая составляющая играет существенную роль в уровне приверженности пациентов к назначенной терапии. Так, многие пациенты переходят с оригинальных препаратов на дженерические из-за стоимости первых [47,71]. Образование также имеет значение, так как пациенты, имеющие высшее образование, как правило, имеют более высокий уровень доходов, а также лучше информированы о последствиях отказа от лечения [68,72]. Одиночество, отсутствие поддержки со стороны общества, безработица также являются факторами низкой приверженности к АГТ [70,73,74].

3. Методы определения приверженности

Помимо того, что существует много причин низкой приверженности, имеются сложности с количественной оценкой данного показателя [61]. В связи с тем, что приверженность к терапии – это динамический процесс, изменяющийся в различные временные промежутки, идеальный метод выявления низкой приверженности должен подтверждать как факт приема ЛС, так и предоставлять информацию о частоте приема с течением времени [11]. На сегодняшний день ни один из существующих методов не отвечает этим двум критериям [11]. Кроме того, каждый способ по определению приверженности имеет как преимущества, так и недостатки [13]. Простые методы относительно ненадежны, а методы, предоставляющие наиболее точную информацию, более затратны и нуждаются в специализированной аппаратуре [19,75] (рис. 3). Несмотря на вышесказанное, имеется несколько осуществимых и потенциально полезных методов оценки уровня приверженности в реальной клинической практике [75,76]:

Самым простым способом оценки приверженности, выполняемым рутинно, является **опрос пациента** [77]. Пациенты, которые признаются в пропуске приема АГП, обычно принимают менее 80% назначенных АГП [78]. В большинстве случаев, пациенты склонны переоценивать свою приверженность к лечению по причине забывчивости и/или для того, чтобы создать благоприятное впечатление на врача [13]. Вероятность низкой приверженности возрастает, если помимо признания о пропущенных приемах, отмечается неудовлетворительный терапевтический эффект на АГТ [79].

Для упрощения сбора информации были разработаны **опросники по оценке приверженности к терапии**. На сегодняшний день имеются данные о наличии 40 англоязычных опросников [80]. Анкеты представляют собой хороший выбор для клинических исследований; пациенты могут заполнять опросник самостоятельно или с помощью других медицинских работников [19]. Кроме того, опросники могут предоставить дополнительную информацию о причинах низкой приверженности к терапии и препятствиях, с которыми сталкиваются пациенты в процессе приема лекарств [81]. Однако опросники по приверженности не отвечают

всем критериям валидности, имеют тенденцию переоценивать истинную приверженность [82] и в целом показывают очень плохую/отсутствующую связь с контролем АД и исходами ССЗ [83]. При сравнении данных, полученных по опросникам, с прямыми методами оценки уровня приверженности пациенты, как приверженные, так и неприверженные к терапии, имели одинаковое количество баллов [84].

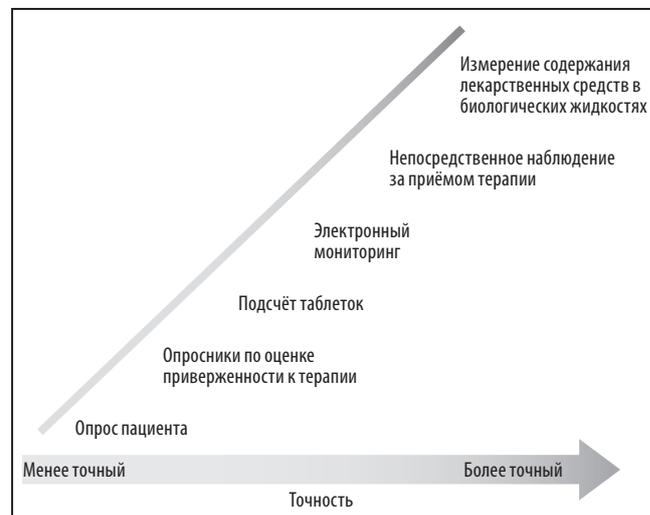


Рисунок 3. Методы определения уровня приверженности. Адаптировано из [28]

Figure 3. Methods for determining the level of adherence. Adapted from [28]

Наиболее часто используемым методом по оценке приверженности к терапии в клинических испытаниях является **подсчёт таблеток** [85]. Данный способ позволяет получить относительно полное представление о том, что принимал пациент во время исследования. Приверженность к терапии рассчитывается как отношение реально принятого ЛС к количеству назначенного, умноженное на 100% [86]. Данный способ также имеет тенденцию к переоценке приверженности. Как правило, в коробках содержится больше таблеток, чем требуется на самом деле. Несмотря на избыток ЛС, пациенты часто возвращали пустую коробку, что приводило к расчетному показателю приверженности >100% [19].

Электронный мониторинг приема терапии с использованием датчиков, регистрирующих акт открытия крышки флакона (MEMS), точен и предоставляет подробную информацию как о частоте приема, так и о продолжительности лечения [87]. Однако стоимость, а также риск извлечения ЛС из флакона без проглатывания и неосуществимость метода для многих АГП являются важными ограничениями [88], в связи с чем данных о широком использовании этого метода оценки приверженности в РФ нет [68].

Более точным методом в сравнении с использованием флаконов с крышками с памятью по предварительным результатам считается **использование таблеток с цифровыми метками**, которые испускают небольшой электрический сигнал при соединении с соляной кислотой в желудке, обнаруживаемый датчиком в брюшной полости [89]. Однако эти варианты недоступны для клинической практики и, вероятно, не будут реализованы [90].

Кроме того, в РФ на сегодняшний день отсутствует единая электронная база медикаментозных назначений и приобретения в аптеках ЛС [68], которая могла быть одним из способов оценки уровня приверженности [13].

Непосредственное наблюдение за приемом АГП, снижающих АД (обычно с последующим мониторингом АД), является одним из наиболее эффективных методов по оценке уровня приверженности [11,91]. При данном подходе АГТ принимается пациентом под наблюдением медицинского персонала ежедневно в течение определенного периода, как правило, во время госпитализации в стационаре, что гарантирует 100% вероятность приема терапии [75]. Однако данный метод не лишен ограничений. Во-первых, он не оценивает уровень приверженности к АГТ с течением времени. Во-вторых, имеются данные о возникновении эпизодов гипотонии в первые дни приема [91,92].

Более сложным методом оценки приверженности к терапии является **измерение содержания ЛС в моче или крови** [93]. Наибольшее предпочтение стоит отдавать исследованию мочи из-за неинвазивного характера сбора. Биохимическое определение АГП и/или их метаболитов в биологических жидкостях обеспечивает прямое и объективное подтверждение приема препарата, что особенно важно у пациентов с АГ, резистентной/рефрактерной к АГТ [11]. Прямое измерение уровня содержания ЛС стало возможным благодаря развитию жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией, обладающей высокой специфичностью и чувствительностью, в связи с чем широко используется в судебной, спортивной медицине, а также наркологии [94,95]. На сегодняшний день количественное измерение доступно для большинства часто назначаемых АГП [96]. Однако данный метод является дорогостоящим, не отражает долгосрочную приверженность к АГТ, при его использовании не учитывается фармакологический профиль препарата, способность пациента к его метаболизму [97]. Кроме того, пациенты могут изменить свое поведение, зная, что на визите будет определяться концентрация препарата [19].

4. Методы улучшения приверженности у больных с АГ

Как и во многих областях гипертензиологии, подходы к повышению уровня приверженности к АГТ должны носить персонализированный характер и учитывать модифицируемые факторы неприверженности у каждого пациента [98]. Не существует единой универсальной стратегии, которая помогла бы справиться с неприверженностью к лечению у всех пациентов с АГ [99]. Существует множество подходов к улучшению приверженности к АГТ, однако их все можно объединить в 3 основные стратегии [11]:

4.1. «Упрощение» схемы АГТ

Данная стратегия включает **уменьшение количества АГП** или таблеток/пластинок с предпочтением использования ЛС с пролонгированным действием и **однократным ежедневным приемом** [100,101]. Отмечена обратная зависимость между количеством назначенных АГП и уровнем приверженности [22,36,102,103]. Кроме того, более низкий уровень приверженности демонстрируют пациенты с 2-х и более кратным приемом АГТ [38,104].

Однократный прием АГТ с возможностью комбинации АГП в одной таблетке осуществим при **назначении фиксированной комбинации АГП** [105]. Данный способ приема АГТ является наиболее удобным для пациента, доказал свою эффективность в более быстром достижении целевого уровня АД, и как итог, более высокий уровень привержен-

ности к АГТ [39,106]. Назначение фиксированной комбинации на старте терапии увеличивает приверженность к лечению через год наблюдения по сравнению с монотерапией вне зависимости от пола и наличия сопутствующей патологии [35,107–109]. Стоит отметить, что как в отечественных, так и в зарубежных рекомендациях по диагностике и лечению АГ первым шагом в АГТ является назначение двойной фиксированной комбинации [11,110,111]. В настоящее время существует множество вариантов рациональных фиксированных комбинаций, соответствующих клиническим рекомендациям [110]. Они могут применяться как на старте терапии в зависимости от определенной клинической ситуации (иАПФ/БРА+БКК/диуретик), так при продолжении лечения и необходимости применения 3-х препаратов (иАПФ/БРА+диуретик+БКК) [112,113]. Уменьшение количества таблеток посредством перевода на прием фиксированной комбинации положительно влияет на сохранение долгосрочной приверженности к АГТ [114]. Кроме того, стоимость лечения при применении фиксированных комбинаций ниже в сравнении со свободными комбинациями, что способствует более высокому уровню приверженности [115]. Фиксированные комбинации снижают частоту побочных эффектов по сравнению с применением свободных, что также может увеличивать приверженность к терапии [116,117].

Особым аспектом в увеличении приверженности к терапии является коморбидный статус пациента. Нередко пациенты с АГ страдают ишемической болезнью сердца (ИБС), имеют гиперлипидемию и т.д. В связи с необходимостью соблюдения мер вторичной профилактики при сердечно-сосудистых заболеваниях клиницистам необходимо назначать дополнительных групп препаратов, снижающих риск сердечно-сосудистых осложнений. В связи с этим часто можно наблюдать так называемую «полипрагмазию», т.е. назначение 5 и более препаратов, что отрицательно влияет на уровень приверженности [53,118]. С целью разрешения данной проблемы в настоящее время используется стратегия **«полипилл»** – объединение ЛС, влияющих на разные патогенетические звенья, в одной таблетке (например, использование комбинации ацетилсалициловой кислоты, статина и ингибитора АПФ у пациентов с ИБС) [119]. Показано, что данная стратегия улучшает приверженность к терапии за счет упрощения лечения, а также приводит к снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений в рамках первичной профилактики [120–123].

4.2. Коррекция терапии при появлении побочных эффектов

Нежелательные эффекты являются одной из частых причин отказа больных от терапии. Доля пациентов, отказывающихся от АГТ по причине «побочных эффектов», составляет 11,2% [44,124]. Одной из частых причин появления побочных эффектов является использование АГП в максимальных дозах. Стоит отметить, что около 80% антигипертензивного эффекта АГП происходит при терапевтической (стандартной) дозе [125]. Наиболее распространенными нежелательными явлениями являются головная боль, сухой кашель, отеки голеней, головокружение, гипотензия, ортостаз, эректильная дисфункция, никтурия и др. [126–128]. Вариантом преодоления низкого уровня приверженности в этом случае может стать как своевременная замена препаратов, так и использование фиксированной комбинации АГП в средних терапевтических дозах.

4.3. Сокращение расходов пациентов на лечение АГ

Сокращение расходов пациентов на лечение АГ является значимым фактором по увеличению приверженности пациентов к АГТ, особенно при малосимптомном течении АГ [129]. Показана обратная зависимость между стоимостью АГП и уровнем приверженности. С целью преодоления данного барьера в настоящее время в рамках каждого класса АГП доступны дженерические ЛС [130,131]. Более низкая стоимость препаратов способствует повышению уровня приверженности к лечению [71,132].

а. Взаимодействие «врач-пациент»

Несмотря на прогресс в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, развитие компьютерных и телекоммуникационных технологий, **общение и взаимодействие с пациентом** должны занимать лидирующее место в процессе лечения. Показано, что клиницисты, которые предоставляют пациентам подробную информацию о заболевании, способах его лечения, согласовывают АГТ с распорядком дня, финансовыми возможностями, добиваются большего эффекта от терапии вследствие более высокого уровня приверженности [19,30]. Кроме того, важен стиль общения. Вопросы должны носить рефлексивный характер. Например, вместо прямого вопроса «принимали ли Вы лекарства?» предпочтительней вопрос «есть ли у Вас проблемы с приемом лекарств?» [19,133].

Для улучшения приверженности к терапии взаимодействие не должно ограничиваться лишь однократным приемом в медицинском учреждении, необходимо амбулаторное наблюдение в течение года для увеличения ее уровня. На сегодняшний день существуют **различные системы напоминания пациенту о приеме терапии**, начиная от органайзеров для таблеток, блистеров с указанием дня недели и заканчивая ежедневными дозаторами таблеток со встроенными электронными чипами, учитывающими прием лекарств [19,134]. В два раза увеличивает приверженность к терапии использование текстовых напоминаний (смс-оповещения, телефонные звонки, программное обеспечение в смартфонах) [13,135–137].

Наряду с рекомендациями по регулярному приему АГТ также необходим **самоконтроль АД**. Домашнее измерение АД улучшает приверженность к лечению особенно у пациентов с неконтролируемой АГ [138,139]. Существуют современные тонометры с возможностью передачи данных на

смартфон [140,141]. Кроме того, важна обратная связь врача с пациентом для коррекции АГТ. Посредством **телемедицинских технологий** стала возможна передача результатов домашнего измерения АД напрямую врачу, что также способствует более тесному взаимодействию и улучшению приверженности к проводимому лечению [142].

Успешность проводимого лечения АГ и приверженность к нему у пациентов с сопутствующими патологиями невозможны без **помощи специалистов смежных специальностей** [143]. Пациенты, получающие комплексную помощь в связи с хроническими заболеваниями, были более привержены к медикаментозному лечению [144].

б. Обучение и поддержка пациентов

Ключевую роль в приверженности к терапии играет понимание пациентом важности лечения АГ. Важной задачей является **просвещение и поддержка пациентов** на всех этапах лечения. Информация об АГ и ее лечении, преподносимая врачом, должна быть понятна пациенту [13,145]. Вклад в улучшение приверженности со стороны государственных структур должен заключаться в создании сообществ, школ для больных АГ, программ, обеспечивающих доступную медицинскую помощь и лечение [146,147].

Неверно представление о том, что «у постели больного стоят двое – врач и болезнь» [135]. Доказано, что **пациенты, активно участвующие в выборе лечения**, принимающие совместные решения с лечащим врачом, более привержены к АГТ в сравнении с пациентами, для которых врач является единственным лицом, определяющим тактику лечения [148].

Одним из значимых факторов, способствующих повышению уровня приверженности, является **поддержка семьи и общества**, особенно у пожилых пациентов, так как данная возрастная группа является финансово уязвимой, а также проблемы с памятью отрицательно влияют на уровень приверженности к АГТ [70,73].

Несомненно, любые мероприятия по повышению приверженности к проводимой терапии будут безрезультатны без **динамического контроля уровня приверженности**. Всем пациентам вне зависимости от исходного уровня приверженности при повторных визитах рекомендована оценка уровня приверженности любым доступным способом [11,100,136]. Алгоритм оценки и коррекции уровня приверженности к АГТ представлен на рисунке 4.



Рисунок 4. Алгоритм оценки и коррекции уровня приверженности к АГТ [?]

Figure 4. Algorithm for assessment and correction of adherence to antihypertensive therapy [?]

5. Заключение

Проблема приверженности к АГТ является сложной и многогранной, и не теряет своей актуальности. Несмотря на технологический прогресс в медицинской сфере, изобретение новых методов по оценке уровня приверженности, развитие фармакологического производства соблюдение пациентами назначенной терапии остается на низком уровне, что отражается на эффективности терапии и, как следствие, ухудшает прогноз в отношении сердечно-сосудистых осложнений. Задачами клинициста является выявление низкой приверженности к терапии у больных АГ, причин несоблюдения предписанного лечения, а

также применение стратегий по улучшению приверженности, что возможно только при индивидуальном подходе. Задачами здравоохранения являются недопущение инертности у медицинского персонала, развитие социальной поддержки пациентов с АГ. Подобно хирургам, берущим информированное согласие на оперативное вмешательство, специалисты терапевтических специальностей должны обсуждать со своими пациентами вопросы медикаментозного лечения (необходимость приема терапии, режим приема, возможные побочные эффекты, стоимость и т.д.), поскольку «лекарства не действуют на пациентов, которые их не принимают» [149].

Список литературы/References:

- Аксенова АВ, Ощепкова ЕВ, Чазова ИЕ. Лечение больных артериальной гипертензией в реальной клинической практике в 2010–2020 гг. (по данным национального регистра артериальной гипертензии). Терапевтический архив 2022;94:9–17. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201318> [Aksenova AV, Oschepkova EV, Chazova IE. Treatment of patients with arterial hypertension in clinical practice in 2010–2020 (according to the national register of hypertension). *Terapevticheskiy arkhiv* 2022;94(1):9–17. (in Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201318>]
- Zhou D, Xi B, Zhao M, Wang L, Veeranki SP. Uncontrolled hypertension increases risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults: The NHANES III Linked Mortality Study. *Sci Rep* 2018;8:1–7. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27377-2>
- Muntner P, Hardy ST, Fine LJ, et al. Trends in blood pressure control among US adults with hypertension, 1999–2000 to 2017–2018. *JAMA* 2020;324:1190. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.14545>
- Балабанова Ю.А., Драпкина О.М., Куценко В.А., и др. Артериальная гипертензия в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространенности, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2023;22:3785. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3785> [Balanova Yu.A., Drapkina O.M., Kutsenko V.A., et al. Hypertension in the Russian population during the COVID-19 pandemic: sex differences in prevalence, treatment and its effectiveness. Data from the ESSE-RF3 study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8S):3785. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3785>]
- Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, et al. 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;398:957–80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1)
- Dudenbostel T, Siddiqui M, Oparyl S, Calhoun DA. Refractory hypertension: A novel phenotype of antihypertensive treatment failure. *Hypertension* 2016;67:1085–92. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06587>
- Аксенова АВ, Сивакова О.А., Блинова Н.В., и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии по диагностике и лечению резистентной артериальной гипертензии. Терапевтический архив 2021;93:1018–29. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.09.201007> [Aksenova A.V., Sivakova O.A., Blinova N.V., et al. Russian Medical Society for Arterial Hypertension expert consensus. Resistant hypertension: detection and management. *Terapevticheskiy arkhiv* 2021;93(9):1018–1029. (in Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.09.201007>]
- Buhnerkempe MG, Botchway A, Prakash V, et al. Prevalence of refractory hypertension in the United States from 1999 to 2014. *J Hypertens* 2019;37:1797–804. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002103>
- Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012;125:1635–42. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064>
- Chia R, Pandey A, Vongpatanasin W. Resistant hypertension—defining the scope of the problem. *Prog Cardiovasc Dis* 2020;63:46–50. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.12.006>
- Mancia G, Kretz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension. *J Hypertens* 2023;Publish Ah. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>
- Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant hypertension: Detection, evaluation, and management a scientific statement from the American Heart Association. vol. 72. 2018. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000084>
- Choudhry NK, Kronish IM, Vongpatanasin W, et al. Medication adherence and blood pressure control: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2022;79:E1–14. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000203>
- Insull W. The problem of compliance to cholesterol altering therapy. *J Intern Med* 1997;241:317–25. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1997.112133000.x>
- Chaudri NA. Adherence to long-term therapies: evidence for action World Health Organization (WHO). *Ann Saudi Med* 2004;24:221–2. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2004.221>
- Bramley TJ, Nightengale BS, Frech-Tamas F, Gerbino PP. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *J Manag Care Pharm* 2006;12:239–45. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2006.12.3.239>
- Dalli LL, Olaiya MT, Kim J, et al. Antihypertensive medication adherence and the risk of vascular events and falls after stroke: a real-world effectiveness study using linked registry data. *Hypertension* 2023;80:182–91. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19883>
- Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005;43:521–30. <https://doi.org/10.1097/01.mlr.0000163641.86870.af>
- Burnier M, Egan BM. Adherence in hypertension. *Circ Res* 2019;124:1124–40. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313220>
- Lemstra M, Nwankwo C, Bird Y, Moraros J. Primary nonadherence to chronic disease medications: A meta-analysis. *Patient Prefer Adherence* 2018;12:721–31. <https://doi.org/10.2147/PPA.S161151>
- Degli Esposti L, Degli Esposti E, Valpiani G, et al. A retrospective, population-based analysis of persistence with antihypertensive drug therapy in primary care practice in Italy. *Clin Ther* 2002;24:1347–57. [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(02\)80039-X](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(02)80039-X)
- Gupta P, Patel P, Strauch B, et al. Risk factors for nonadherence to antihypertensive treatment. *Hypertension* 2017;69:1113–20. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08729>
- Hameed MA, Tebbit L, Jacques N, et al. Non-adherence to antihypertensive medication is very common among resistant hypertensives: Results of a directly observed therapy clinic. *J Hum Hypertens* 2016;30:83–9. <https://doi.org/10.1038/jhh.2015.38>
- Lauffenburger JC, Landon JE, Fischer MA. Effect of combination therapy on adherence among US patients initiating therapy for hypertension: a cohort study. *J Gen Intern Med* 2017;32:619–25. <https://doi.org/10.1007/s11606-016-3972-z>
- Tajeu GS, Kent ST, Kronish IM, et al. Trends in antihypertensive medication discontinuation and low adherence among medicare beneficiaries initiating treatment from 2007 to 2012. *Hypertension* 2016;68:565–75. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07720>
- Tajeu GS, Kent ST, Huang L, et al. Antihypertensive Medication Nonpersistence and Low Adherence for Adults <65 Years Initiating Treatment in 2007–2014. *Hypertension* 2019;74:35–46. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12495>
- Feng Y, Zhao Y, Yang X, et al. Adherence to antihypertensive medication and cardiovascular disease events in hypertensive patients: a dose–response meta-analysis of 2 769 700 participants in cohort study. *QJM An Int J Med* 2022;115:279–86. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa349>
- Burnier M. Drug adherence in hypertension. *Pharmacol Res* 2017;125:142–9. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.08.015>
- Schoenthaler A, Chaplin WF, Allegrante JP, et al. Provider communication effects medication adherence in hypertensive African Americans. *Patient Educ Couns* 2009;75:185–91. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2008.09.018>
- Schoenthaler A, Knafl GJ, Fiscella K, Ogedegbe G. Addressing the social needs of hypertensive patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e003659. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.003659>
- Ali DH, Kiliç B, Hart HE, et al. Therapeutic inertia in the management of hypertension in primary care. *J Hypertens* 2021;39:1238–45. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002783>
- Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancia G. Initial antihypertensive treatment strategies and therapeutic inertia. *Hypertension* 2018;72:846–53. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11308>
- Guthrie B, Inkster M, Fahey T. Tackling therapeutic inertia: role of treatment data in quality indicators. *BMJ* 2007;335:542–4. <https://doi.org/10.1136/bmj.39259.400069.AD>
- Proia KK, Thota AB, Njie GJ, et al. Team-Based care and improved blood pressure control. *Am J Prev Med* 2014;47:86–99. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2014.03.004>
- Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension* 2012;59:1124–31. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194167>
- Poulter NR, Borghi C, Parati G, et al. Medication adherence in hypertension. *J Hypertens* 2020;38:579–87. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002294>
- Christensen DB, Williams B, Goldberg HJ, et al. Assessing compliance to antihypertensive medications using computer-based pharmacy records. *Med Care* 1997;35:1164–70. <https://doi.org/10.1097/00005650-199711000-00008>
- Солнцева Т.Д., Сивакова О.А., Аксёнова А.В., Чазова И.Е. Антигипертензивная терапия и приверженность к лечению у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. Евразийский кардиологический журнал 2023;1685:24–30. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-24-30> [Solntseva T.D., Sivakova O.A., Aksenova A.V., Chazova I.E. Antihypertensive therapy and medication adherence in patients with uncontrolled arterial hypertension. *Eurasian heart journal*. 2023;(4):24-30. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-24-30>]
- Xie L, Frech-Tamas F, Marrett E, Baser O. A medication adherence and persistence comparison of hypertensive patients treated with single-, double- and triple-pill combination therapy. *Curr Med Res Opin* 2014;30:2415–22. <https://doi.org/10.1185/03007995.2014.964853>
- Jackson T, Wright J, Jeff D. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>
- Dusing R, Weisser B, Mengden T. Changes in antihypertensive therapy – the role of adverse effects and compliance. *Blood Press* 1998;7:313–5. <https://doi.org/10.1080/080370598437187>
- Chambers JA, O'Carroll RE, Dennis M, et al. "My doctor has changed my pills without telling me": impact of generic medication switches in stroke survivors. *J Behav Med* 2014;37:890–901. <https://doi.org/10.1007/s10865-013-9550-5>
- Yeaw J, Benner JS, Walt JG, et al. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. *J Manag Care Pharm* 2009;15:728–40. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2009.15.9.728>
- Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Abebe TB, et al. Adverse effects and non-adherence to antihypertensive medications in University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital. *Clin Hypertens* 2019;25:1. <https://doi.org/10.1186/s40885-018-0104-6>
- Mancia G, Parodi A, Merlino L, Corrao G. Heterogeneity in antihypertensive treatment discontinuation between drugs belonging to the same class. *J Hypertens* 2011;29:1012–8. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834550d0>

46. Jeong SM, Kim S, Wook Shin D, et al. Persistence and adherence to antihypertensive drugs in newly treated hypertensive patients according to initial prescription. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:E1–4. <https://doi.org/10.1177/2047487319900326>
47. Corrao G, Soranna D, Merlino L, Mancía G. Similarity between generic and brand-name antihypertensive drugs for primary prevention of cardiovascular disease: evidence from a large population-based study. *Eur J Clin Invest* 2014;44:933–9. <https://doi.org/10.1111/eci.12326>
48. Lee H, Yano Y, Cho SMJ, H et al. Adherence to antihypertensive medication and incident cardiovascular events in young adults with hypertension. *Hypertension* 2021;77:1341–9. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16784>
49. Hamrahian SM, Maarouf OH, Fülöp T. A critical review of medication adherence in hypertension: barriers and facilitators clinicians should consider. *Patient Prefer Adherence* 2022;16:2749–57. <https://doi.org/10.2147/PPA.S368784>
50. Simpson J, Jackson CE, Haig C, Jhund PS, Tomaszewski M, Gardner RS, и др. Adherence to prescribed medications in patients with heart failure: insights from liquid chromatography–tandem mass spectrometry-based urine analysis. *Eur Hear J – Cardiovasc Pharmacother* 2021;7:296–301. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa071>
51. Morrison VL, Holmes EAF, Parveen S, et al. Predictors of self-reported adherence to antihypertensive medicines: a multinational, cross-sectional survey. *Value Heal* 2015;18:206–16. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.12.013>
52. Mancía G, Zambon A, Soranna D, et al. Factors involved in the discontinuation of antihypertensive drug therapy. *J Hypertens* 2014;32:1708–16. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000222>
53. Delara M, Murray L, Jafari B, et al. Prevalence and factors associated with polypharmacy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr* 2022;22:601. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03279-x>
54. Eze-Nliam CM, Thombs BD, Lima BB, et al. The association of depression with adherence to antihypertensive medications: a systematic review. *J Hypertens* 2010;28:1785–95. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833b4a6f>
55. Liu Q, Wang H, Liu A, et al. Adherence to prescribed antihypertensive medication among patients with depression in the United States. *BMC Psychiatry* 2022;22:764. <https://doi.org/10.1186/s12888-022-04424-x>
56. Остроумова ОД, Парфенов ВА, Остроумова ТМ, Яхно НН, Чазова ИЕ, Боголепова АН, и др. Консенсус экспертов. Влияние антигипертензивной терапии на когнитивные функции. Системные гипертензии 2021;18:5–12. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2021.1.200575> [Ostroumova O.D., Parfenov V.A., Ostroumova T.M., et al. Expert consensus. Effect of antihypertensive therapy on cognitive functions. *Systemic Hypertension*. 2021;18(1):5-12. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/2075082X.2021.1.200575>]
57. Bokhour BG, Kressin NR. What Is in a Name? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8:452–4. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001662>
58. Yadav AK, Budhathoki SS, Paudel M, et al. Patients understanding of their diagnosis and treatment plans during discharge in emergency ward in a tertiary care centre: A qualitative study. *J Nepal Med Assoc* 2019;57:357–60. <https://doi.org/10.31729/jnma.4639>
59. Axon RN, Bradford WD, Egan BM. The role of individual time preferences in health behaviors among hypertensive adults: a pilot study. *J Am Soc Hypertens* 2009;3:35–41. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2008.08.005>
60. Bradford WD. The association between individual time preferences and health maintenance habits. *Med Decis Mak* 2010;30:99–112. <https://doi.org/10.1177/0272989X09342276>
61. Наумова ЕА, Семенова ОН. Современный взгляд на проблему приверженности пациентов к длительному лечению. Кардиология: новости, мнения, обучение 2016;2:30–9.
62. Krousel-Wood MA, Muntner P, Joyce CJ, et al. Adverse effects of complementary and alternative medicine on antihypertensive medication adherence: findings from the cohort study of medication adherence among older adults. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:54–61. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02639.x>
63. Shen B, Guan T, Du X, et al. Medication adherence and perceived social support of hypertensive patients in China: a community-based Survey Study. *Patient Prefer Adherence* 2022;Volume 16:1257–68. <https://doi.org/10.2147/PPA.S363148>
64. Steiner JF, Ho PM, Beatty BL, et al. Sociodemographic and clinical characteristics are not clinically useful predictors of refill adherence in patients with hypertension. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:451–7. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.108.841635>
65. Bhusal L, Deep Pathak B, Dhakal B, et al. Determination of level of self-reported adherence of antihypertensive drug(s) and its associated factors among patient with hypertension at a tertiary care center. *J Clin Hypertens* 2022;24:1444–50. <https://doi.org/10.1111/jch.14592>
66. Pan J, Wu L, Wang H, et al. Determinants of hypertension treatment adherence among a Chinese population using the therapeutic adherence scale for hypertensive patients. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e16116. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016116>
67. Li S-C. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patients perspective. *Ther Clin Risk Manag* 2008;Volume 4:269–86. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S1458>
68. Бочкарева ЕВ, Бутина ЕК, Ким ИВ, Концевая АВ, Драпкина ОМ. Приверженность к антигипертензивной терапии: систематический обзор российских проспективных исследований с 2000 по 2019 гг. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2020;16:770–9. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-10-20> [Bochkareva E.V., Butina E.K., Kim I.V., et al. Adherence to Antihypertensive Therapy: A Systematic Review of Russian Prospective Studies from 2000 to 2019. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(5):770-779. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-10-20>]
69. Iihara N, Tsukamoto T, Morita S, et al. Beliefs of chronically ill Japanese patients that lead to intentional non-adherence to medication. *J Clin Pharm Ther* 2004;29:417–24. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2004.00580.x>
70. Shahin W, Kennedy GA, Stupans I. The association between social support and medication adherence in patients with hypertension: A systematic review. *Pharm Pract (Granada)* 2021;19:2300. <https://doi.org/10.18549/PharmPract.2021.2.2300>
71. Huang T, Bai L, Wushouer H, et al. Clinical outcome and medical cost of originator and generic antihypertensive drugs: a population-based study in Yinzhou, China. *Front Pharmacol* 2022;13:1–9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.757398>
72. Conn VS, Ruppert TM, Chase JAD, et al. Interventions to improve medication adherence in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. *Curr Hypertens Rep* 2015;17:1–15. <https://doi.org/10.1007/s11906-015-0606-5>
73. Pan J, Hu B, Wu L, Li Y. The Effect of Social Support on Treatment Adherence in Hypertension in China. *Patient Prefer Adherence* 2021;Volume 15:1953–61. <https://doi.org/10.2147/PPA.S325793>
74. Londoño Agudelo E, Battaglioli T, Díaz Piñera A, et al. Effectiveness of a provider and patient-focused intervention to improve hypertension management and control in the primary health care setting in Cuba: a controlled before–after study. *BMC Prim Care* 2023;24:10. <https://doi.org/10.1186/s12875-022-01959-6>
75. Anghel LA, Farcas AM, Oprean RN. An overview of the common methods used to measure treatment adherence. *Med Pharm Reports* 2019 Apr;9(2):117–122. <https://doi.org/10.15386/mpr-1201>
76. Lam WY, Fresco P. Medication adherence measures: an overview. *Biomed Res Int* 2015;2015:–12. <https://doi.org/10.1155/2015/217047>
77. Meddings J, Kerr EA, Heisler M, Hofer TP. Physician assessments of medication adherence and decisions to intensify medications for patients with uncontrolled blood pressure: still no better than a coin toss. *BMC Health Serv Res* 2012;12:270. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-12-270>
78. Inui TS. Improved outcomes in hypertension after physician tutorials. *Ann Intern Med* 1976;84:646. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-84-6-646>
79. Glynn LG, Murphy AW, Smith SM, et al. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Mar 17(3):CD005182. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005182.pub4>
80. Nguyen T-M-U, Caze A La, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77:427–45. <https://doi.org/10.1111/bcp.12194>
81. Hamdidouche I, Jullien V, Boutouyrie P, et al. Drug adherence in hypertension: from methodological issues to cardiovascular outcomes. *J Hypertens* 2017;35:1133–44. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001299>
82. Pareja-Martínez E, Esquivel-Prados E, Martínez-Martínez F, García-Corpas JP. Questionnaires on adherence to antihypertensive treatment: a systematic review of published questionnaires and their psychometric properties. *Int J Clin Pharm* 2020;42:355–65. <https://doi.org/10.1007/s11096-020-00981-x>
83. Glasser SP, Vitolins M, Rocco MV, et al. Is medication adherence predictive of cardiovascular outcomes and blood pressure control? The systolic blood pressure intervention trial (SPRINT). *Am J Hypertens* 2022;35:182–91. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpab145>
84. Hamdidouche I, Jullien V, Boutouyrie P, et al. Routine urinary detection of antihypertensive drugs for systematic evaluation of adherence to treatment in hypertensive patients. *J Hypertens* 2017;35:1891–8. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001402>
85. Hamilton GA. Measuring adherence in a hypertension clinical trial. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2003;2:219–28. [https://doi.org/10.1016/S1474-5151\(03\)00058-6](https://doi.org/10.1016/S1474-5151(03)00058-6)
86. Waeber B. Treatment strategy to control blood pressure optimally in hypertensive patients. *Blood Press* 2001;10:62–73. <https://doi.org/10.1080/08037050151212041>
87. Wetzel G, Nelemans P, Schouten J, et al. Electronic monitoring of adherence as a tool to improve blood pressure control a randomized controlled trial. *Am J Hypertens* 2007;20:119–25. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.07.018>
88. Christensen A, Osterberg LG, Hansen EH. Electronic monitoring of patient adherence to oral antihypertensive medical treatment: a systematic review. *J Hypertens* 2009;27:1540–51. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32832d50ef>
89. Hafezi H, Robertson TL, Moon GD, et al. An ingestible sensor for measuring medication adherence. *IEEE Trans Biomed Eng* 2015;62:99–109. <https://doi.org/10.1109/TBME.2014.2341272>
90. Naik R, Macey N, West RG, et al. First use of an ingestible sensor to manage uncontrolled blood pressure in primary practice: the UK hypertension registry. *J Community Med Health Educ* January 2017;7(1). <https://doi.org/10.4172/2161-0711.1000506>
91. Hjörholm U, Aamodt M, Larstorp AC, et al. Directly observed therapy in hypertension (DOT-HTN), 2018:57–85. https://doi.org/10.1007/978-3-319-76593-8_6
92. Banegas JR, Segura J, Ruilope LM, et al. Blood pressure control and physician management of hypertension in hospital hypertension units in Spain. *Hypertension* 2004;43:1338–44. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000127424.59774.84>
93. Peeters LEJ, Feyz L, Boersma E, et al. Clinical applicability of monitoring antihypertensive drug levels in blood. *Hypertension* 2020;76:80–6. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15038>
94. Štrauch B, Petrák O, Zelinka T, et al. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *J Hypertens* 2013;31:2455–61. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328365261>
95. Hamdidouche I, Jullien V, Boutouyrie P, et al. Routine urinary detection of antihypertensive drugs for systematic evaluation of adherence to treatment in hypertensive patients. *J Hypertens* 2017;35:1891–8. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001402>
96. Sutherland JJ, Morrison RD, McNaughton CD, et al. Assessment of patient medication adherence, medical record accuracy, and medication blood concentrations for prescription and over-the-counter medications. *JAMA Netw open* 2018;1:e184196. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.4196>
97. Gupta P, Patel P, Horne R, et al. How to screen for non-adherence to antihypertensive therapy. *Curr Hypertens Rep* 2016;18:89. <https://doi.org/10.1007/s11906-016-0697-7>
98. Агеев ФТ, Смирнова МД, Фофанова ТВ. Повышение приверженности к терапии: «дело техники»? Сердечная недостаточность 2011;4:238–43.
99. Nieuwlaar R, Wilczynski N, Navarro T, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000011.pub4>
100. Choudhry NK, Kronish IM, Vongpatanasin W, et al. Medication adherence and blood pressure control: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2022;79. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000203>
101. Stergiou G, Brunström M, MacDonald T, et al. Bedtime dosing of antihypertensive medications: systematic review and consensus statement: International Society of Hypertension position paper endorsed by World Hypertension League and European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2022;40:1847–58. <https://doi.org/10.1097/HJH.00000000000003240>
102. Wallbaeck M, Lach N, Stock J, et al. Direct assessment of adherence and drug interactions in patients with hypertensive crisis—a cross-sectional study in the Emergency Department. *J Clin Hypertens* 2019;21:55–63. <https://doi.org/10.1111/jch.13448>
103. Kulkarni S, Rao R, Goodman JDH, et al. Nonadherence to antihypertensive medications amongst patients with uncontrolled hypertension. *Medicine (Baltimore)* 2021;100:e24654. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024654>
104. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296–310. [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(01\)80109-0](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(01)80109-0)
105. Parati G, Kjeldsen S, Coca A, et al. Adherence to single-pill versus free-equivalent combination therapy in hypertension. *Hypertension* 2021;77:692–705. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15781>
106. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents. *Hypertension* 2010;55:399–407. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816>
107. Rea F, Savaré L, Franchi M, et al. Adherence to treatment by initial antihypertensive mono and combination therapies. *Am J Hypertens* 2021;34:1083–91. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpab083>
108. Tsioufis K, Kretz R, Sykara G, et al. Impact of single-pill combination therapy on adherence, blood pressure control, and clinical outcomes: a rapid evidence assessment of recent literature. *J Hypertens* 2020;38:1016–28. <https://doi.org/10.1097/HJH.00000000000002381>

109. Bramlage P, Schmidt S, Sims H. Fixed-dose vs free-dose combinations for the management of hypertension — an analysis of 81 958 patients. *J Clin Hypertens* 2018;20:705–15. <https://doi.org/10.1111/jch.13240>
110. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии 2019;16:6–31. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179> [Chazova I.E., Zernakova Yu.V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension [Guidelines]. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>]
111. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2022 2022:1–161. [Arterial hypertension in adults. *Clinical Guidelines 2022 2022:1–161*. (In Russ.)]
112. Кисляк О.А., Жернакова Ю.В., Аксенова А.В., Чазова И.Е. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии: применение фиксированных комбинаций в лечении больных артериальной гипертонией. Системные гипертензии 2024;21:5–13. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-5-13> [Kisliak O.A., Zernakova Yu.V., Aksenova A.V., Chazova I.E. Russian medical society expert consensus on arterial hypertension: use of fixed combinations in the treatment of patients with arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2024;21(1):5–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-5-13>]
113. Карпов Ю.А., Горбунов В.М., Логунова Н.А. Применение тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии — возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии: основные результаты Российского наблюдательного исследования. Российский кардиологический журнал 2020;25:4130. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4130> [Karpov Yu.A., Gorbunov V.M., Logunova N.A. Triple fixed-dose combination in the treatment of hypertension: the results of the Russian observational study TRICOLOR. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4130. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4130>]
114. Du L, Cheng Z, Zhang Y, et al. The impact of fixed-dose combination versus free-equivalent combination therapies on adherence for hypertension: a meta-analysis. *J Clin Hypertens* 2018;20:902–7. <https://doi.org/10.1111/jch.13272>
115. Sherrill B, Halpern M, Khan S, et al. Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence. *J Clin Hypertens* 2011;13:898–909. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00550.x>
116. Miranda RD, Mion D, Rocha JC, et al. An 18-week, prospective, randomized, double-blind, multicenter study of amlodipine/ramipril combination versus amlodipine monotherapy in the treatment of hypertension: The assessment of combination therapy of amlodipine/ramipril (ATAR) study. *Clin Ther* 2008;30:1618–28. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.09.008>
117. Fogari R, Zoppi A, Derosa G, et al. Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2007;21:220–4. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002140>
118. Марцевич С.Ю., Кутышенко Н.П., Лукина Ю.В., Драпкина О.М. Полифармация: определение, влияние на исходы, необходимость коррекции. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2023;19:254–63. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2023-2924> [Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Lukina Yu.V., Drapkina O.M. Polypharmacy: definition, impact on outcomes, need for correction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(3):254–263. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2023-2924>]
119. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, et al. Polypill strategy in secondary cardiovascular prevention. *N Engl J Med* 2022;387:967–77. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208275>
120. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, et al. A polypill strategy to improve adherence. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2071–82. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.08.021>
121. Selak V, Elley CR, Bullen C, et al. Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomised controlled trial in primary care. *BMJ* 2014;348:g3318–g3318. <https://doi.org/10.1136/bmj.g3318>
122. Thom S. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD. *JAMA* 2013;310:918. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.277064>
123. Joseph P, Roshandel G, Gao P, et al. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet* 2021;398:1133–46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01827-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01827-4)
124. Mahmood S, Jalal Z, Abdul Hadi M, et al. Non-adherence to prescribed antihypertensives in primary, secondary and tertiary healthcare settings in Islamabad, Pakistan: a cross-sectional study. *Patient Prefer Adherence* 2020;Volume 14:73–85. <https://doi.org/10.2147/PPA.S235517>
125. Law MR. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427–0. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7404.1427>
126. Алексеева Т.А., Литвин А.Ю., Елфимова Е.М., и др. Consensus of experts from the Russian Medical Society of Arterial Hypertension. Arterial hypertension and erectile dysfunction. Системные гипертензии 2021;18:69–79. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2021.2.200836> [Aleksееva T.A., Litvin A.Yu., Elfimova E.M., et al. Consensus of experts from the Russian Medical Society of Arterial Hypertension. Arterial hypertension and erectile dysfunction. *Systemic Hypertension*. 2021;18(2):69–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/2075082X.2021.2.200836>]
127. Akasaki Y, Kubozono T, Higuchi K, Ohishi M. Relationships between anti-hypertensive drugs and nocturia: a systematic review. *J Hypertens* 2021;39:e48. <https://doi.org/10.1097/01.jjh.0000744868.03766.48>
128. Liang L, Kung JY, Mitchelmore B, et al. Comparative peripheral edema for dihydropyridines calcium channel blockers treatment: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Hypertens* 2022;24:536–54. <https://doi.org/10.1111/jch.14436>
129. Fusco N, Sils B, Graff JS, et al. Cost-sharing and adherence, clinical outcomes, health care utilization, and costs: a systematic literature review. *J Manag Care Spec Pharm* 2023;29:4–16. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2022.21270>
130. Cooper-DeHoff RM, Elliott WJ. Generic drugs for hypertension: Are they really equivalent? *Curr Hypertens Rep* 2013;15:340–5. <https://doi.org/10.1007/s11906-013-0353-4>
131. Dinic M, Maillard N, Bouillet M, et al. Generic vs. brand-name drugs for the treatment of hypertension. *Arch Cardiovasc Dis Suppl* 2019;11:e373. <https://doi.org/10.1016/j.acvdsp.2019.05.100>
132. Corrao G, Soranna D, La Vecchia C, et al. Medication persistence and the use of generic and brand-name blood pressure-lowering agents. *J Hypertens* 2014;32:1146–53. <https://doi.org/10.1097/HJH.000000000000130>
133. Ryan D, Carr A. A study of the differential effects of Tomm's questioning styles on therapeutic alliance. *Fam Process* 2001;40:67–77. <https://doi.org/10.1111/j.1545-5300.2001.4010100067.x>
134. Thakkar J, Kurup R, Laba T-L, et al. Mobile telephone text messaging for medication adherence in chronic disease. *JAMA Intern Med* 2016;176:340. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.7667>
135. Лукина Ю.В., Кутышенко Н.П., Марцевич С.Ю., и др. Методические рекомендации: «Приверженность к лекарственной терапии у больных хроническими неинфекционными заболеваниями. Решение проблемы в ряде клинических ситуаций». Профилактическая Медицина 2020;23(3):2042–2060. [Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu., et al. Methodological recommendations: Adherence to drug therapy in patients with chronic non-communicable diseases. Addressing the problem in a number of clinical situations. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(3-2):42–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed2020303242>]
136. Фофанова Т.В., Ареев Ф.Т., Смирнова М.Д., Деев А.Д. Приверженность к терапии в амбулаторных условиях: возможность выявления и оценка эффективности терапии. Кардиология 2017;57:35–42. <https://doi.org/10.18087/cardio.2017.7.10004> [Fofanova T.V., Ageev F.T., Smirnova M.D., Deev A.D. Adherence to Therapy in the Outpatient Setting: the Ability to Identify and Assess the Effectiveness of Therapy. *Kardiologia*. 2017;57(7):35–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2017.7.10004>]
137. Ареев Ф.Т., Фофанова Т.В., Смирнова М.Д., и др. Методы технического воздействия как фактор повышения приверженности терапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в амбулаторной практике. Итоги годичного наблюдения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012;11:36–41. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-4-36-41> [Ageev F.T., Fofanova T.V., Smirnova M.D., et al. Technology-based methods in the improvement of therapy compliance among ambulatory cardiac patients: one-year follow-up data. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(4):36–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-4-36-41>]
138. Fletcher BR, Hartmann-Boyce J, Hinton L, McManus RJ. The effect of self-monitoring of blood pressure on medication adherence and lifestyle factors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens* 2015;28:1209–21. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpv008>
139. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2021;39:1293–302. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002843>
140. Солнцева Т.Д., Сивакова О.А., Чазова И.Е. От пальпации пульса до безманжетного измерения: эволюция способов определения артериального давления. Терапевтический архив 2021;93:526–31. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.04.200690> [Solnceva T.D., Sivakova O.A., Chazova I.E. From palpation of the pulse to cuff-free methods: evolution of arterial pressure measurement methods. *Terapevicheskiy arkhiv* 2021;93(4):526–531. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.04.200690>]
141. Бойцов СА, Иванова ГЕ, Рогоза АН, и др. Анализ методов и технических решений для измерения артериального давления с применением телемедицинских технологий при кардиологических исследованиях в процессе медицинской реабилитации. Вестник восстановительной медицины 2018;6:91–5. [Boytsov SA, Ivanova GE, Rogozha AN, et al. Analysis of methods and technical solutions for measuring blood pressure using telemedicine and cluster technologies in cardiac research during medical rehabilitation. *Bulletin of Rehabilitation Medicine* 2018;17(6):91–95.]
142. Schneider MP, Burnier M. Partnership between patients and interprofessional healthcare providers along the multifaceted journey to medication adherence. *Br J Clin Pharmacol* 2023;89:1992–5. <https://doi.org/10.1111/bcp.15325>
143. Fuller RH, Perel P, Navarro-Ruan T, et al. Improving medication adherence in patients with cardiovascular disease: a systematic review. *Heart* 2018;104:1238–43. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312571>
144. Proia KK, Thota AB, Nije GJ, et al. Team-based care and improved blood pressure control. *Am J Prev Med* 2014;47:86–99. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2014.03.004>
145. Baker D, Roberts D, Newcombe R, Fox K. Evaluation of drug information for cardiology patients. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31:525–31. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1991.tb05574.x>
146. Ukoha-Kalu BO, Isah A, Biamba AA, et al. Effectiveness of educational interventions on hypertensive patients' self-management behaviours: an umbrella review protocol. *BMJ Open* 2023;13:e073682. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-073682>
147. Чазова И.Е., Ареев Ф.Т., Фофанова Т.В., и др. Обучение и самообразование пациента – важный шаг на пути повышения приверженности пациента лечению. Системные гипертензии 2014;3:7–10. [Chazova I.Ye., Ageev F.T., Fofanova T.V., et al. Education and self-education of the patients is an important step towards increasing patients acceptance of therapy. *Systemic Hypertension*. 2014;11(3):7–10.]
148. Naik AD, Kallen MA, Walder A, Street RL. Improving hypertension control in diabetes mellitus. *Circulation* 2008;117:3161–8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.724005>
149. Lindenfeld J, Jessup M. 'Drugs don't work in patients who don't take them' (C. Everett Koop, MD, US Surgeon General, 1985). *Eur J Heart Fail* 2017;19:1412–3. <https://doi.org/10.1002/ehf.920>



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО
ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ
ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЛЁГочНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
ОБЩЕСТВО ВРАЧЕЙ РОССИИ

XII ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС

ЛЁГочНАЯ
ГИПЕРТЕНЗИЯ
2024

11-12 декабря 2024 г.
ОНЛАЙН-ТРАНСЛЯЦИЯ
www.gipertonik.ru

e-mail: rsh@gipertonik.ru

Контролируемая и неконтролируемая артериальная гипертензия: особенности моно- и комбинированной антигипертензивной терапии (по данным национального регистра артериальной гипертензии, 2019–2022 гг.)

*Аксенова А.В.¹, Ощепкова Е.В.¹, Горбунова Е.В.², Макаров С.А.², Аксенов Н.Н.³, Мусаева Н.З.¹, Чазова И.Е.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация;

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6, г. Кемерово 650002, Российская Федерация;

³Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», ул. Мясницкая, д. 20, г. Москва 101000, Российская Федерация.

Аннотация

Актуальность. Более половины больных артериальной гипертензией, находящихся на антигипертензивной терапии не достигают целевых уровней артериального давления, что обуславливает значительное повышение риска ССЗ, в том числе инфаркта и острого нарушения мозгового кровообращения, хронической почечной недостаточности.

Цель: проанализировать особенности антигипертензивной терапии в выборке пациентов с артериальной гипертензией, наблюдающихся в первичном звене здравоохранения (2019–2022 г.), выявить особенности терапии у больных с неконтролируемой и контролируемой АГ.

Материалы и методы. Проведен анализ антигипертензивной терапии 4543 пациентов, частоты назначения различных комбинаций антигипертензивных препаратов. Для статистической обработки данных применялся пакет статистических программ SPSS. Комбинации препаратов, назначенные в менее чем 2% случаев, из графического представления были исключены.

Результаты. Большинству пациентов АГ была назначена комбинированная АГТ (2-х, 3-х и 4-х компонентная терапия представлена в 28,3%, 33%, 24,8% соответственно). Более 90% пациентов получает препараты, блокирующие систему РААС, более 85% – β-блокаторы (ББ). Каждый третий пациент получал блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда (блокаторы рецепторов ангиотензина), из диуретической терапии чаще всего назначаются антагонисты минералокортикоидных рецепторов (39,8%), петлевые диуретики (20%). Тиазидоподобные диуретики назначаются в 1,8 раза чаще, чем тиазидные (18,6% и 10,1%). В структуре монотерапии у пациентов АГ лидируют назначения ББ, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) (43,3%; 31,4%; 15,1%) при высокой частоте наличия ИБС и ХСН. Сочетания ББ, ИАПФ и БРА формируют наиболее часто назначаемые двойные комбинации (ББ+ИАПФ – 48,3%; БРА и ББ – 22,8%). Почти все наиболее часто назначаемые комбинации из 4-х АГП содержали МРА. Среди пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ частота назначения различных классов АГП в качестве монотерапии не различалась. К особенностям комбинированной терапии у пациентов с неконтролируемой АГ относилось более частое назначение ББ+БРА (25,6% vs 20,8%), ББ+БРА+ТпД (15,7% vs 10,3%), ББ+БРА+БККд (11,1% vs 6,3%), БРА+БККд+ТпД (2,9% vs 1%), ББ+БРА+БККд+ТпД (15,3% vs 8,1%), ББ+ИАПФ+БККд+ТпД (7,1% vs 2%), ББ+ИАПФ+БККд+ТпД+АБ (5,3% vs 0%), ББ+БРА+БККд+ТпД+АБ (5,3% vs 0%).

Больным с контролируемой АГ чаще назначались ББ+ИАПФ (53,5% против 41,3%), ББ+ИАПФ+МРА (22,8% против 13,5%), ББ+ИАПФ+ПД (3,6% против 1,4%), ББ+ИАПФ+ПД+МРА (27,1% против 14,1%), ББ+ИАПФ+БККд+МРА (19,6% против 5,8%), ББ+ИАПФ+ТД+МРА+ПД (в 2,5 раза, (23,8% против 9,6%)), ББ+ИАПФ+БККд+МРА+ТД (в 5 раз, (14,9% против 2,9%)).

Выводы. Необходима дальнейшая эскалация применения комбинированной терапии, учитывая высокую частоту недостижения целевых значений.

Ключевые слова: контролируемая артериальная гипертензия, неконтролируемая артериальная гипертензия, целевые значения артериального давления, антигипертензивная терапия, комбинированная терапия, антигипертензивные препараты, регистр АГ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства согласно международным критериям ICMJE. Авторский вклад (по системе Credit): концептуализация, методология исследования – Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Аксенова А.В.; программное обеспечение, верификация данных, формальный анализ – Аксенов Н.Н.; проведение исследования, ресурсы, администрирование данных – Аксенова А.В., Горбачева Е.В., Макаров С.А., Ощепкова Е.В., Чазова И.Е.; подготовка и создание черновика рукописи, визуализация – Аксенова А.В., Мусаева Н.З.; подготовка и создание рукописи и её редактирование – Аксенова А.В., Мусаева Н.З., Ощепкова Е.В., Чазова И.Е.; руководство исследованием, администрирование проекта – Аксенова А.В., Ощепкова Е.В., Чазова И.Е.

Конфликт интересов. Автор статьи Чазова И.Е. является главным редактором журнала «Системные гипертензии», но она не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Сведения об авторах:

*Автор, ответственный за переписку: **Аксенова Анна Владимировна**, к.м.н., старший научный сотрудник, отдел гипертонии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, 15А, г. Москва 121552, Российская Федерация, тел.: 8 (495) 414-61-86, E-mail: aksenovaannav@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8048-4882

Ощепкова Елена Владимировна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, отдел гипертонии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0003-4534-9890

Горбунова Елена Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, лаборатория нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, отдел хирургии сердца и сосудов, ФГБУ «НИИ КПССЗ», г. Кемерово, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-2327-2637

Макаров Сергей Анатольевич, д.м.н., заведующий лабораторией моделирования управленческих технологий, отдел оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, ФГБУ «НИИ КПССЗ», г. Кемерово, Российская Федерация, ORCID: 0000-0003-4649-2947

Аксенов Никита Николаевич, студент, НИУ «ВШЭ», г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0009-0000-5190-3806

Мусаева Натаван Закировна, ординатор, отдел гипертонии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-7141-4388

Чазова Ирина Евгеньевна, академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, руководитель отдела гипертонии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, 15А, г. Москва 121552, Российская Федерация, тел.: 8(495) 415-52-05, E-mail: c34h@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9822-4357

Для цитирования: Аксенова А.В., Ощепкова Е.В., Горбунова Е.В., Макаров С.А., Аксенов Н.Н., Мусаева Н.З., Чазова И.Е. Контролируемая и неконтролируемая артериальная гипертония: особенности моно- и комбинированной ангиипертензивной терапии (по данным национального регистра артериальной гипертонии, 2019–2022 гг.). Системные гипертензии. 2024;21(2):17–24. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-2-17-24>

REVIEW

Controlled and uncontrolled arterial hypertension: features of mono- and combined antihypertensive therapy (according to the national registry of arterial hypertension, 2019–2022)

*Anna V. Aksenova¹, Elena V. Oshchepkova¹, Elena V. Gorbunova², Sergey A. Makarov², Nikita N. Aksenov³, Natavan Z. Musaeva¹, Irina E. Chazova¹

¹E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology, St. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation;

²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Academician L.S. Barbarash boulevard, building 6, Kemerovo 650002, Russian Federation;

³Higher School of Economics, 20 Myasnitskaya street, Moscow 101000, Russian Federation

Abstract

Relevance. More than half of patients with arterial hypertension who are on antihypertensive therapy do not achieve goal blood pressure levels, which causes a significant increase in the risk of CVD, including heart attack and acute cerebrovascular accident, chronic renal failure.

Aim: to analyze the features of antihypertensive therapy in a sample of patients with arterial hypertension observed in primary healthcare (2019–2022), to identify the features of therapy in patients with uncontrolled and controlled hypertension.

Materials and methods. An analysis was made of antihypertensive therapy in 4543 patients, the frequency of prescription of various combinations of antihypertensive drugs. For statistical data processing, the SPSS statistical software package was used. Drug combinations prescribed in less than 2% of cases were excluded from the graphical presentation

Results. The majority of patients with hypertension were prescribed combined AHT (2, 3 and 4-component therapy represented in 28.3%, 33%, 24.8%, respectively). More than 90% of patients receive drugs that block the RAAS system, more than 85% – BB. Every third patient received a CCB, diuretic therapy most often prescribed mineralocorticoid receptor antagonists (39.8%), loop diuretics (20%). Thiazide-like diuretics are prescribed 1.8 times more often than thiazide ones (18.6% and 10.1%). In the structure of monotherapy in patients with hypertension, the leading prescriptions are BBs, ACEIs and ARBs (43.3%; 31.4%; 15.1%) with a high incidence of coronary heart disease and heart failure. Combinations of BB, ACEI and ARB form the most frequently prescribed double combinations (BB+ACEI – 48.3%; ARB and BB – 22.8%). Almost all of the most commonly prescribed 4-antihypertensive combinations contained MRA. Among patients with controlled and uncontrolled hypertension, the frequency of prescription of different classes of antihypertensive drugs as monotherapy did not differ. Features of combination therapy in patients with uncontrolled hypertension included more frequent prescription of BB+ARB (25.6% vs. 20.8%), BB+ARB+TID (15.7% vs. 10.3%), BB+ARB+CCB (11.1% vs. 6.3%), ARB+CCBd+TID (2.9% vs. 1%), BB+BRA+CCBd+TID (15.3% vs. 8.1%), BB+ACEI+CCBd+TID (7.1% vs. 2%), BB+ACEI+CCBd+TID+AB (5.3% vs. 0%), BB+ARB+CCBd+TID+AB (5.3% vs. 0%).

Patients with controlled hypertension were more often prescribed BB+ACEI (53.5% vs. 41.3%), BB+ACEI+MRA (22.8% vs. 13.5%), BB+ACEI+LD (3.6% vs. 1.4%), BB+ACEI+LD+MRA (27.1% vs. 14.1%), BB+ACEI+CCBd+MRA (19.6% vs. 5.8%), BB+ACEI+TD+MRA+LD (2.5 times, (23.8% vs. 9.6%)), BB+ACEI+CCBd+MRA+TD (5 times, (14.9% vs. 2.9%).

Conclusions. Further escalation of the use of combination therapy is necessary given the high rate of failure to achieve target values.

Keywords: controlled arterial hypertension, uncontrolled arterial hypertension, target blood pressure, antihypertensive therapy, combination therapy, antihypertensive drugs, hypertension registry

Authors' contributions. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. CRediT author statement: conceptualization, methodology – Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Aksenova A.V.; software, validation, formal analysis – Aksenov N.N.; investigation, data curation, resources – Aksenova A.V., Gorbacheva E.V., Makarov S.A., Oshchepkova E.V., Chazova I.E.; writing original draft, visualization – Aksenova A.V., Musaeva N.Z.; writing, review and editing – Aksenova A.V., Musaeva N.Z., Oshchepkova E.V., Chazova I.E.; project administration, supervision – Aksenova A.V., Oshchepkova E.V., Chazova I.E.

Conflict of Interest. Author of the article Irina E. Chazova is the editor-in-chief of the Journal "System Hypertension" but she has nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Information about authors:

***Corresponding author: Anna V. Aksenova**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Hypertension, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, tel.: 8 (495) 414-61-86, E-mail: akseanovaannav@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8048-4882

Elena V. Oshchepkova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Chief Researcher, Department of Hypertension, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-4534-9890

Elena V. Gorbunova, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of cardiac arrhythmias and cardiac pacing, Department of heart and vascular surgery, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-2327-2637

Sergey A. Makarov, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Modeling Management Technologies, Department of Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-4649-2947

Nikita N. Aksenov, student, HSE, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0009-0000-5190-3806

Natavan Z. Musaeva, resident, Department of hypertension, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-7141-4388

Irina E. Chazova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Acad. of RAS, Deputy General Director for Scientific and Expert Work, Head of Hypertension Department, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, tel.: 8 (495) 415-52-05, E-mail: c34h@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9822-4357

For citation: Anna V. Aksenova, Elena V. Oshchepkova, Elena V. Gorbunova, Sergey A. Makarov, Nikita N. Aksenov, Natavan Z. Musaeva, Irina E. Chazova. Controlled and uncontrolled arterial hypertension: features of mono- and combined antihypertensive therapy (according to the national registry of arterial hypertension, 2019-2022). *Systemic Hypertension*. 2024;21(2):17-24 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-2-17-24>

Статья поступила в редакцию/ The article received: 08.04.2024

Статья принята к печати/ The article approved for publication: 16.05.2024

Актуальность

Отсутствие контроля артериального давления (АД) у больных АГ остается нерешенной проблемой здравоохранения, приводя к увеличению риска развития инфарктов миокарда, нарушения мозгового кровообращения и т.д., повышению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Неконтролируемая артериальная гипертония (АГ) ассоциирована с более высокими значениями холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ожирением и более низкой приверженностью лечению [2,3]. Несмотря на наличие эффективных антигипертензивных препаратов (АГП) уровень артериального давления у больных АГ далек от идеального [4,5]. Изучение особенностей антигипертензивной терапии (АГТ), в том числе комбинированной, анализ потенциала возможных механизмов для улучшения контроля АГ, может существенно повлиять на прогноз больных АГ.

Цель исследования – изучить особенности антигипертензивной терапии у пациентов с неконтролируемой и контролируемой АГ, наблюдающихся в первичном звене здравоохранения.

Материалы и методы

В данную выборку были включены данные медицинских карт больных АГ, включенных в национальный регистр АГ

с 2019 г. до 2022 г. Детальная характеристика регистра была описана ранее [6,7]. Критериями включения были: наличие диагноза АГ или гипертонической болезни, указания международных непатентованных названий АГП, возраст старше 18 лет. Отобраны данные 4543 пациентов. Целевыми значениями считались показатели АД при измерении в медицинском учреждении <140/90 мм рт. ст. Проведен анализ частоты и комбинаций назначаемых врачами АГП (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИААПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА), β-адреноблокаторы (ББ), блокаторы кальциевых каналов (БКК) дигидропиридинового (БККд) и недигидропиридинового ряда (БККнед), диуретики (тиазидные (ТД), тиазидоподобные (ТпД), петлевые (ПД)), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР), α-адреноблокаторы (АБ), препараты центрального действия (ЦД)). Также анализировалась частота назначения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статины). Для статистической обработки данных применялся пакет статистических программ SPSS. Для анализа таблиц сопряженности $n \times m$, где ($n > 2$, $m > 2$) использовался критерий χ^2 Пирсона. Для таблиц 2×2 применялся точный критерий Фишера. Для категориальных переменных p -значения приводятся для критерия χ^2 Пирсона, для непрерывных — для критерия Манна-Уитни. Сравнение между исследуемыми группами проводилось путем сравнения частот в соответствующих категориях. Для удобства восприятия из графиков были исключены комбинации препаратов, назначенные в менее чем 2% случаев.

Результаты и обсуждение

В зависимости от уровня АД, измеренного в медицинском учреждении – <140/90 мм рт. ст. и ≥140/90 мм рт. ст. – пациенты с АГ были разделены на две группы. Для удобства восприятия первая группа была обозначена как группа пациентов с контролируемой АГ, вторая – с неконтролируемой АГ. Группу контролируемой АГ составили 2204 пациентов (48,5%), САД 125 [120; 130], ДАД 80 [70;80] мм рт. ст., группу неконтролируемой АГ – 2339 пациентов (51,5%), САД 155 [140; 160], ДАД 90 [80;100] мм рт. ст. (p<0,0000). Медианы возраста пациентов не различалась: 66 [59;72] и

66 [60;73] лет. Более половины пациентов составили мужчины (55,2% и 51,8%). Отмечалась высокая отягощенность ССЗ, сахарным диабетом, ХБП (табл. 1) [2].

Наиболее часто назначаемыми АГП являются препараты из группы ББ (85,9%), ИАПФ (47,9%), БРА (43,5%), АМР (39,8%), БККд (31,7%), ПД (20%), ТпД (18,6%), ТД (10,1%), ЦД (2,4%), АБ 1,9%, БККнед 0,6% (рис. 1).

Подавляющее большинство пациентов АГ находилось на комбинированной АГТ (94,2%). Около 30% пациентов получали двойную, тройную АГТ и терапии 4 препаратами (28,3%, 33%, 24,8%) (рис. 2). Монотерапию получали 258 пациентов (5,7%). В структуре монотерапии преобла-

Таблица 1. Сердечно-сосудистые и почечные заболевания, сахарный диабет у пациентов контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией, n=4543. Адаптировано из [2]

Table 1. Cardiovascular and renal diseases, diabetes mellitus in patients with controlled and uncontrolled hypertension, n=4543. Adapted from [2]

Диагностированные сердечно-сосудистые и почечные заболевания, сахарный диабет	Контролируемая АГ, n=2339	Неконтролируемая АГ, n=2204	P
Диабет 2 типа, %, (n=2339, n=2204)	18,0%	24,6%	0,0000
Частота СКФ<60 мл/мин/1,73 м ² , (n=2011, n=2189)	30,7%	31,2%	0,7252
ИБС, %, (n=2339, n=2204)	83,2%	79,2%	0,0008
ИМ в анамнезе, %, (n=2339, n=2204)	38,8%	28,1%	0,0000
ИМ в анамнезе, подтвержденный ЭКГ, %, (n=2339, n=2204)	18,2%	12,0%	0,0000
ОНМК в анамнезе, %	6,0%	4,8%	0,0844
Атеросклероз периферических артерий, %	26,9%	29,0%	0,1187
Фибрилляция предсердий (по данным анамнеза и данным ЭКГ), %, (n=2204, n=2339)	34,4%	33,1%	0,3871
ХСН, %, (n=2204, n=2339)	98,1%	98,7%	0,1184

Примечание/Note: данные представлены в виде медианы, 25% и 75% перцентилей; % пациентов (median and interquartile range (IQR), percentage of patients). АГ – артериальная гипертензия (АГ – arterial hypertension), ИБС – ишемическая болезнь сердца (CAD – Coronary artery disease), ИМ – инфаркт миокарда (MI – myocardial infarction), ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения (stroke – acute cerebrovascular accident), ХСН – общий холестерин (TC – total cholesterol), ХСН – хроническая сердечная недостаточность (CHF – chronic heart failure).

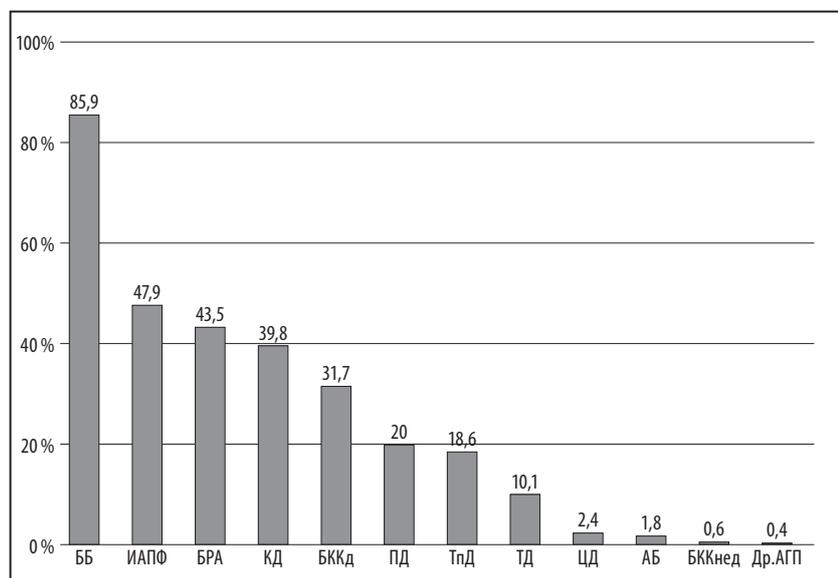


Рисунок 1. Структура антигипертензивной терапии в выборке пациентов АГ (n=4543) [составлено авторами]

Figure 1. Structure of antihypertensive therapy in a sample of patients with hypertension (n=4543) [compiled by the authors]

Примечание/Note: АБ – α-адреноблокаторы (АВ – alpha-blockers), ББ – β-адреноблокаторы (BB – beta-blockers), БККд – блокатор кальциевых каналов дигидропиридинового ряда (CCBd – calcium channel blocker of the dihydropyridine), БККнед – блокатор кальциевых каналов недигидропиридинового ряда (CCB non-dig – calcium channel blocker Non-dihydropyridine), БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина (ARBs – angiotensin receptor blockers), ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACEI – angiotensin-converting enzyme inhibitor), МРА – антагонист минералокортикоидных рецепторов (MRA – mineralocorticoid receptor antagonist), ПД – петлевой диуретик (LD – loop diuretic), ТД – тиазидный диуретик (TD – thiazide diuretic), ТпД – тиазидоподобный диуретик (TID – thiazide-like diuretic)

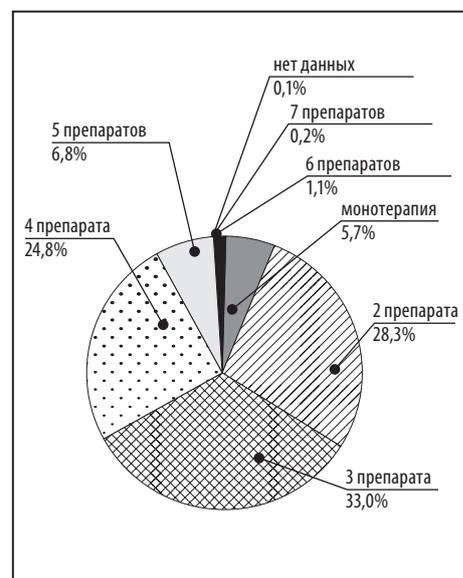


Рисунок 2. Количество принимаемых антигипертензивных препаратов пациентами АГ в первичном звене здравоохранения (n=4543) [составлено авторами]

Figure 2. The number of antihypertensive drugs taken by patients with hypertension in primary health care (n=4543) [compiled by the authors]

дало назначение β-адреноблокаторов (43,3), ИАПФ получал каждый третий пациент, каждый шестой – БРА. БКК были назначены в 6,2%. В настоящих клинических рекомендациях по лечению АГ показания к монотерапии ограничены пациентами низкого сердечно-сосудистого риска (ССР) с АД<150/90 мм рт. ст., пациентами 80 лет, пациентами с синдромом старческой астении, пациентами с двусторонним стенозом сонных артерий [8]. Несмотря на то, что предпочтительным является назначение ингибиторов РААС или БКК, при наличии клинической целесообразности и с учетом предпочтений пациента, врач имеет право назначать любой зарегистрированный в РФ антигипертензивный препарат. Возможно, выбор ББ в качестве монотерапии у пациентов АГ продиктован высокой частотой наличия ИБС, ХСН и ФП как сопутствующих заболеваний.

Двойную комбинированную АГТ получали 22,8% пациентов выборки (n=1287). Наиболее часто назначаемой комбинацией было сочетание ББ и ИАПФ (48,3%), БРА и ББ (22,8%). Две комбинации препаратов, содержащие ББ, назначались с частотой менее 5%: ББ+БККд (4,4%), ББ+МРА (4,2%). На долю рекомендованной комбинации ИАПФ+БККд приходится 3,2%, ИАПФ+МРА, БРА+БККд, БРА+ТпД, БРА+МРА назначаются с одинаковой частотой в 2,6%. Самую многочисленную группу (33%) составили пациенты с АГ, принимающие одновременно 3 АГП. Наиболее часто пациенты находились на терапии ББ+ИАПФ+МРА (17,8%), ББ+ИАПФ+БККд (13,2%), ББ+БРА+ТпД (12,3%), ББ+БРА+МРА (12,3%). Менее 10% составили комбинации ББ+БРА+БККд (8,9%), ББ+ИАПФ+ТпД (6,5%). Остальные комбинации были представлены менее, чем в 3%. Комбинированная 4-х компонентная терапия соответствовала рекомендациям, в которых в качестве 4-го препарата предлагается добавление

МРА. Наиболее часто использовалось сочетание терапии ББ+ИАПФ+ПД+МРА (20%), у 12-13% пациентов были назначены препараты ББ+БРА+ПД+МРА (13,5%), ББ+БРА+БККд+ТпД (12,1%), ББ+ИАПФ+БККд+МРА (12%); ББ+БРА+БККд+МРА (6,6%), ББ+ИАПФ+БККд+ТпД (4,8%). Остальные комбинации были использованы в менее чем 3,5%. Структура терапии из 5 АГП наиболее часто содержит такие комбинации как ББ+ИАПФ+ТД+МРА+ПД (14,2%), ББ+БРА+БККд+МРА+ПД (11%), ББ+БРА+ТД+МРА+ПД (10,4%).

Более 90% пациентов имели высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск (более 90%), что подразумевает необходимость достижения холестерина ЛПНП<1,8 ммоль/л (а у пациентов очень высокого риска менее 1,4 ммоль/л) [9], однако около 80% пациентов имеют уровень ЛПНП>1,8 ммоль/л [2]. У пациентов с недостижением целевых значений АД также чаще отмечается недостижение и целевых значений холестерина ЛПНП при высокой частоте (72,7%-91,1%) назначения статинов в обеих группах больных (без достоверных различий между группами пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ, получающих различное количество АГП) (рис. 3).

Среди пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ частота назначения различных классов АГП в качестве монотерапии статистически значимо не различалась (рис. 4). Тогда как при назначении 2-х компонентной терапии было выявлено, что среди пациентов с контролируемой АГ ББ+ИАПФ получали 53,5%, а среди неконтро-

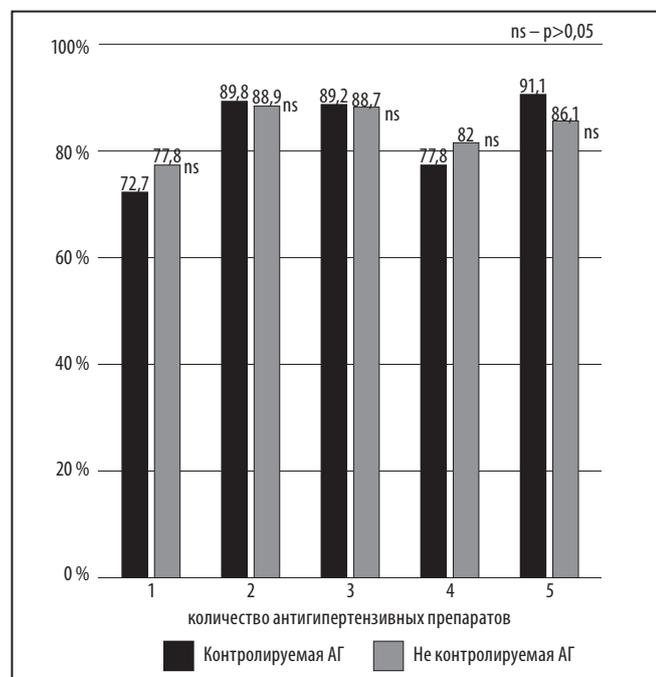


Рисунок 3. Структура антигипертензивной монотерапии у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ, получающих различное количество антигипертензивных препаратов (n (контролируемая АГ) = 2204, n (неконтролируемая АГ) = 2339) [составлено авторами]

Figure 3. Statin therapy in patients with controlled and uncontrolled hypertension receiving different amounts of antihypertensive drugs (n (controlled hypertension) = 2204, n (uncontrolled hypertension) = 2339) [compiled by the authors]

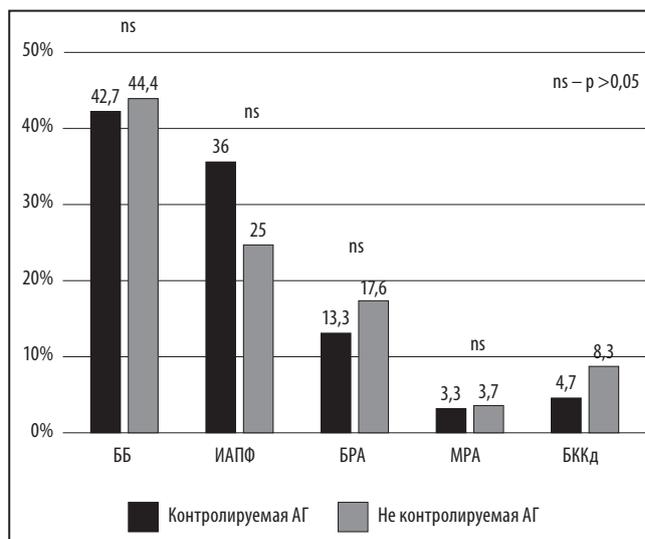


Рисунок 4. Структура антигипертензивной монотерапии у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ препаратов (n (контролируемая АГ) = 150, n (неконтролируемая АГ) = 108) [составлено авторами]

Figure 4. Structure of antihypertensive monotherapy in patients with controlled and uncontrolled hypertension drugs (n (controlled hypertension) = 150, n (uncontrolled hypertension) = 108) [compiled by the authors]

Примечание/Note: АБ – α-адреноблокаторы (АВ – alpha-blockers), ББ – β-адреноблокаторы (BB – beta-blockers), БККд – блокатор кальциевых каналов дигидропиридинового ряда (CCBd – calcium channel blocker of the dihydropyridine), БККнед – блокатор кальциевых каналов недигидропиридинового ряда (CCB non-dig – calcium channel blocker Non-dihydropyridine), БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина (ARBs – angiotensin receptor blockers), ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACEI – angiotensin-converting enzyme inhibitor), МРА – антагонист минералокортикоидных рецепторов (MRA – mineralocorticoid receptor antagonist), ПД – петлевой диуретик (LD – loop diuretic), ТД – тиазидный диуретик (TD – thiazide diuretic), ТпД – тиазидоподобный диуретик (TID – thiazide-like diuretic)

лируемой – 1,3%, для комбинации ББ+БРА ассоциация была обратной: среди пациентов с контролируемой АГ данную комбинацию получали 20,8%, а среди пациентов с неконтролируемой АГ – 25,6% (рис. 5). Среди 3-х компонентной терапии у пациентов с контролируемой АГ чаще назначалась комбинация ББ+ИАПФ+МРА и ББ+ИАПФ+

ПД, а у пациентов с неконтролируемой АГ ББ+БРА+ТпД, ББ+БРА+БККд, БРА+БККд+ТпД (рис. 6). Анализ 4-х компонентной АГТ выявил схожие различия. Среди пациентов с контролируемой АГ чаще назначалась комбинация ББ+ИАПФ+ПД+МРА и ББ+ИАПФ+БККд+МРА, а среди пациентов с неконтролируемой АГ ББ+БРА+БККд+ТпД и ББ+И-

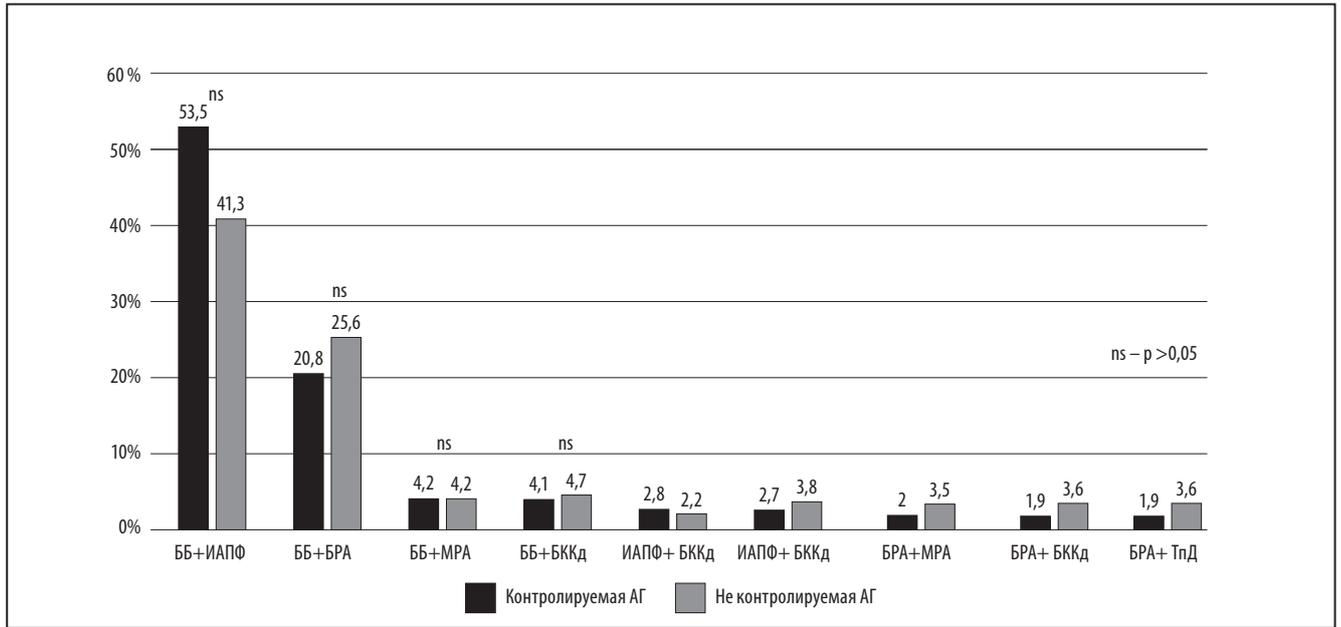


Рисунок 5. Структура антигипертензивной терапии двумя препаратами у пациентов контролируемой и неконтролируемой АГ (n (контролируемая АГ) = 737, n (неконтролируемая АГ) = 550) [составлено авторами]

Figure 5. Structure of antihypertensive therapy with two drugs in patients with controlled and uncontrolled hypertension (n (controlled hypertension) = 737, n (uncontrolled hypertension) = 550) [compiled by the authors]

Примечание/Note: АБ – α-адреноблокаторы (АВ – alpha-blockers), ББ – β-адреноблокаторы (BB – beta-blockers), БККд – блокатор кальциевых каналов дигидропиридинового ряда (CCBd – calcium channel blocker of the dihydropyridine), БККнед – блокатор кальциевых каналов недигидропиридинового ряда (CCB non-dig – calcium channel blocker Non-dihydropyridine), БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина (ARBs – angiotensin receptor blockers), ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACEI – angiotensin-converting enzyme inhibitor), МРА – антагонист минералокортикоидных рецепторов (MRA – mineralocorticoid receptor antagonist), ПД – петлевой диуретик (LD – loop diuretic), ТД – тиазидный диуретик (TD – thiazide diuretic), ТпД – тиазидоподобный диуретик (TID – thiazide-like diuretic)

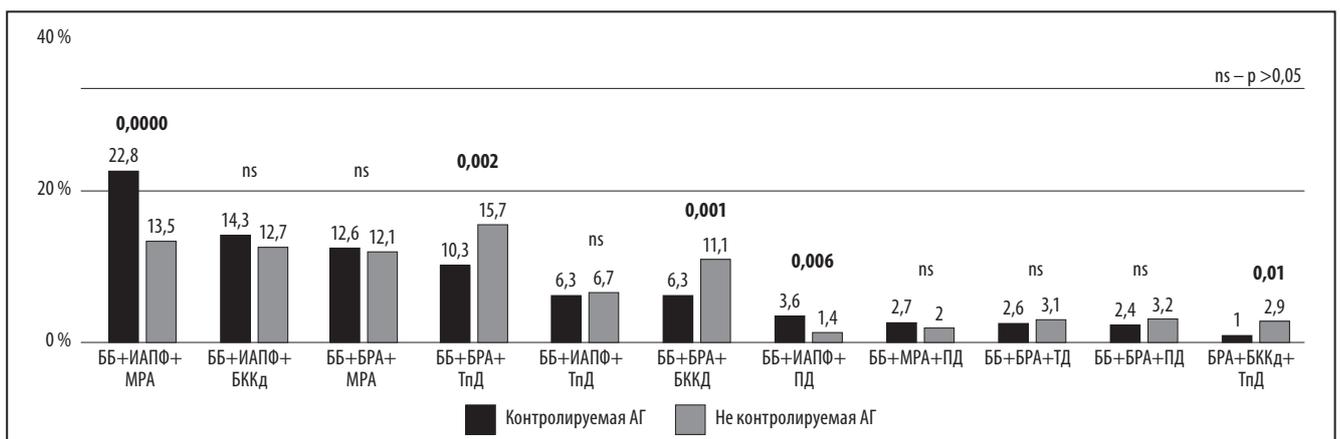


Рисунок 6. Структура антигипертензивной терапии тремя препаратами у пациентов контролируемой и неконтролируемой АГ (n (контролируемая АГ) = 697, n (неконтролируемая АГ) = 802) [составлено авторами]

Figure 6. Structure of antihypertensive therapy with three drugs in patients with controlled and uncontrolled hypertension (n (controlled hypertension) = 697, n (uncontrolled hypertension) = 802) [compiled by the authors]

Примечание/Note: АБ – α-адреноблокаторы (АВ – alpha-blockers), ББ – β-адреноблокаторы (BB – beta-blockers), БККд – блокатор кальциевых каналов дигидропиридинового ряда (CCBd – calcium channel blocker of the dihydropyridine), БККнед – блокатор кальциевых каналов (CCB non-dig – calcium channel blocker Non-dihydropyridine), БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина (ARBs – angiotensin receptor blockers), ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACEI – angiotensin-converting enzyme inhibitor), МРА – антагонист минералокортикоидных рецепторов (MRA – mineralocorticoid receptor antagonist), ПД – петлевой диуретик (LD – loop diuretic), ТД – тиазидный диуретик (TD – thiazide diuretic), ТпД – тиазидоподобный диуретик (TID – thiazide-like diuretic)

АПФ+БККд+ТпД (рис. 7). Назначение ББ+ИАПФ+ТД+МРА+ПД было в 2,5 чаще, а ББ+ИАПФ+БККд+МРА+ТД – в 5 раз чаще у пациентов с контролируемой АГ по сравнению с частотой назначения этих комбинаций у пациентов с неконтролируемой АГ (рис. 8). Тогда как комбинации ББ+ИАПФ+БККд+ТпД+АБ и ББ+БРА+БККд+ТпД+АБ назначались пациентам с неконтролируемой АГ и совсем не назначались пациентам с контролируемой АГ.

К ограничениям анализа относится невозможность установления причинно-следственных связей, оценки приверженности терапии.

В последние годы изменяется «характерный профиль» пациента с АГ, пациенты становятся старше, увеличивается количество сопутствующих заболеваний, уровень ССР пациентов [10]. Более 90% пациентов изучаемой выборки – пациенты высокого и очень высокого риска. Высокий процент назначения статинов у пациентов с АГ в настоящее время не привел к необходимому достижению целевых значений холестерина.

Большинство пациентов с АГ находится на комбинированной АГТ, что соответствует современным рекомендациям по лечению АГ [11,12,13]. Более 90% пациентов получа-

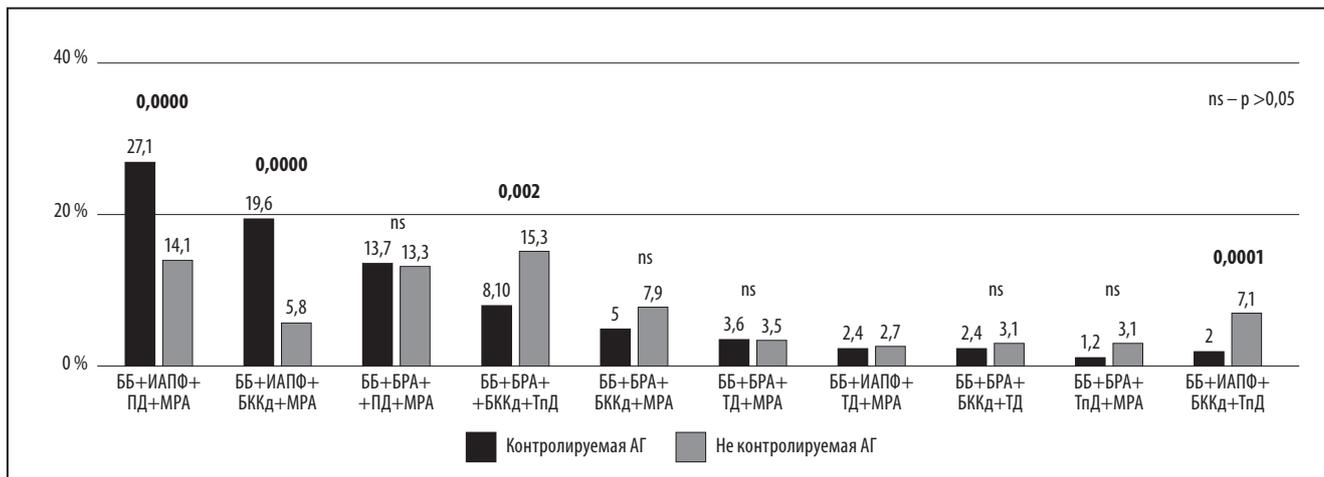


Рисунок 7. Структура комбинированной антигипертензивной терапии в составе 4 – х препаратов у пациентов АГ (n (контролируемая АГ) = 505, n (неконтролируемая АГ) = 622) [составлено авторами]

Figure 7. Structure of 4-drug combination antihypertensive therapy and in hypertensive patients (n (controlled hypertension) = 505, n (uncontrolled hypertension) = 622) [compiled by the authors]

Примечание/Note: АБ – α-адреноблокаторы (AB – alpha-blockers), ББ – β-адреноблокаторы (BB – beta-blockers), БККд – блокатор кальциевых каналов дигидропиридинового ряда (CCBd– calcium channel blocker of the dihydropyridine), БККнед – блокатор кальциевых каналов (CCB non-dihydropyridine), БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина (ARBs – angiotensin receptor blockers), ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACEI – angiotensin-converting enzyme inhibitor), МРА – антагонист минералокортикоидных рецепторов (MRA – mineralocorticoid receptor antagonist), ПД – петлевой диуретик (LD – loop diuretic), ТД – тиазидный диуретик (TD – thiazide diuretic), ТпД – тиазидоподобный диуретик (TID – thiazide-like diuretic)

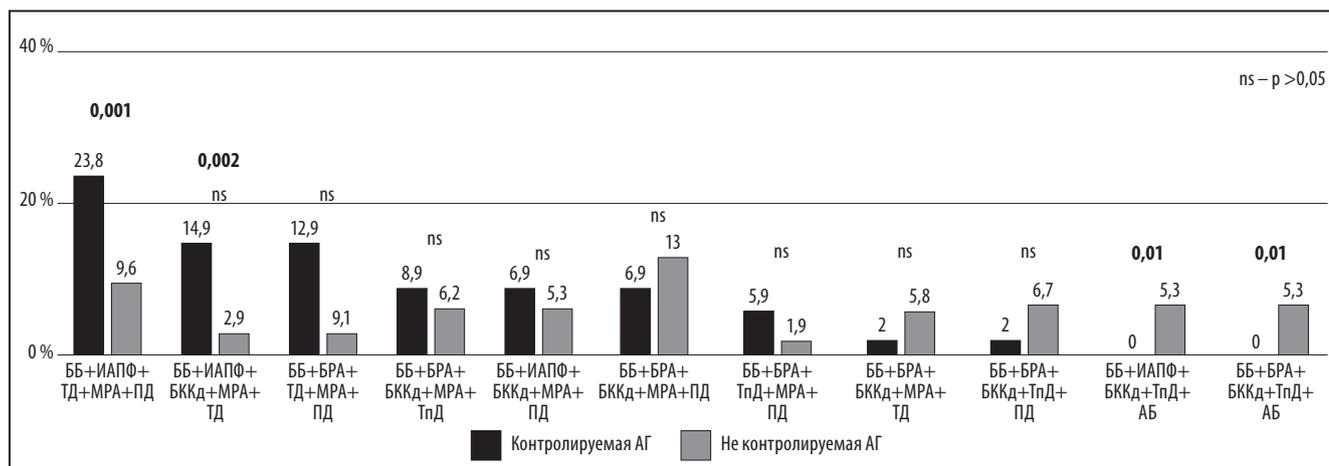


Рисунок 8. Структура комбинированной антигипертензивной терапии в составе 5 препаратов у пациентов АГ (n (контролируемая АГ) = 101, n (неконтролируемая АГ) = 208) [составлено авторами]

Figure 8. Structure of combination antihypertensive therapy consisting of 5 drugs in patients with hypertension (n (controlled hypertension) = 101, n (uncontrolled hypertension) = 208) [compiled by the authors]

Примечание/Note: АБ – α-адреноблокаторы (AB – alpha-blockers), ББ – β-адреноблокаторы (BB – beta-blockers), БККд – блокатор кальциевых каналов дигидропиридинового ряда (CCBd– calcium channel blocker of the dihydropyridine), БККнед – блокатор кальциевых каналов (CCB non-dihydropyridine), БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина (ARBs – angiotensin receptor blockers), ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACEI – angiotensin-converting enzyme inhibitor), МРА – антагонист минералокортикоидных рецепторов (MRA – mineralocorticoid receptor antagonist), ПД – петлевой диуретик (LD – loop diuretic), ТД – тиазидный диуретик (TD – thiazide diuretic), ТпД – тиазидоподобный диуретик (TID – thiazide-like diuretic)

ет препараты, блокирующие систему РААС, более 85% – ББ. Каждый третий пациент получает БККд, из диуретической терапии чаще всего назначаются АМР (39,8%), ПД (20%), ТпД назначаются в 1,8 раза чаще, чем ТД (18,6% и 10,1%). В структуре монотерапии у пациентов с АГ лидируют назначения ББ, ИАПФ и БРА (43,3%; 31,4%; 15,1). Высокая представленность ББ в структуре терапии АГ отмечена и рядом других авторов, при отсутствии очевидных преимуществ в качестве монотерапии [14]. Столь широкое назначение ББ в изучаемой выборке пациентов, по всей видимости, обусловлено высокой представленностью ИБС и ХСН. Сочетания ББ, ИАПФ и БРА формируют наиболее часто назначаемые двойные комбинации АГП у пациентов с АГ (ББ+ИАПФ – 48,3%; БРА и ББ – 22,8%). Лидирующие по частоте назначения тройные комбинации представлены добавлением к ББ, ИАПФ и БРА препаратов из групп МРА, БККд, ТпД. Почти все наиболее часто назначаемые комбинации из 4-х АГП содержали МРА, что может отражать как терапию ХСН, так и добавление МРА при резистентной к проводимому лечению

АГ [15]. Преимущественное присутствие в составе комбинированной терапии БРА, а не ИАПФ у пациентов с неконтролируемой АГ требует более подробного анализа, учитывая ограниченное количество прямых сравнений этих классов препаратов по данным литературы и противоречивые результаты. При этом, высококачественные систематические обзоры и метаанализы обычно приходят к выводу о аналогичной эффективности БРА и ИАПФ [16].

Заключение

Несмотря на широкую распространенность применения комбинированной терапии, необходимо продолжить ее эскалацию при недостижении целевых значений АД. Также необходим более тщательный контроль факторов ССР, включающий прием статинов и достижение целевых значений ХС ЛПНП.

Список литературы / References:

- Mills K.T., Stefanescu A., He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(4):223-237. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2>
- Аксенова А.В., Ощепкова Е.В., Горбунова Е.В., и др. Контролируемая и неконтролируемая артериальная гипертензия: сравнение клинико-демографических характеристик пациентов (по данным национального регистра артериальной гипертензии, 2019–2022 гг.). *Системные гипертензии.* 2024;21(1):15-20. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-15-20>
- Aksenova A.V., Oshepkova E.V., Gorbunova E.V., et al. Controlled and uncontrolled arterial hypertension: comparison of clinical and demographic characteristics in patients (according to the National Registry of Hypertension, 2019–2022). *Systemic Hypertension.* 2024;21(1):15-20. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-15-20>
- Солнцева Т.Д., Сивакова О.А., Аксёнова А.В., Чазова И.Е. Антигипертензивная терапия и приверженность к лечению у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. *Евразийский Кардиологический Журнал.* 2023;(4):24-30. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-24-30>
- Solntseva T.D., Sivakova O.A., Aksenova A.V., Chazova I.E. Antihypertensive therapy and medication adherence in patients with uncontrolled arterial hypertension. *Eurasian heart journal.* 2023;(4):24-30. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-24-30>
- Muntner P., Hardy S.T., Fine L.J., et al. Trends in Blood Pressure Control Among US Adults With Hypertension, 1999–2000 to 2017–2018. *JAMA.* 2020;324(12):1190–1200. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.14545>
- 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. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>
- Boyctov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A., et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ecd. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(4):4-14. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>
- Ощепкова Е.В., Довгалецкий П.Я., Гриднев В.И. Регистр артериальной гипертензии в первичном звене здравоохранения. Государство и медицина. *Атмосфера. Кардиология* 2006;3:43–44. [Oshepkova E.V., Dovgalevsky P.Ya., Gridnev V.I. Registry of arterial hypertension in primary healthcare. *State and medicine. Atmosphere. Cardiology* 2006;3:43–44. (In Russ.)]
- Ощепкова Е.В., Довгалецкий П.Я., Гриднев В.И., и др. Структура первичных элементов базы данных российского регистра больных артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. *Кардио-ИТ* 2014;1:0202. <https://doi.org/10.15275/cardioit.2014.0202>
- Oshepkova E.V., Dovgalevsky P.Ya., Gridnev V.I., et al. Key data elements and definitions of the Russian registry of patients with arterial hypertension, coronary artery disease and chronic heart failure. *Cardio-IT* 2014;1:0202. (In Russ.) <https://doi.org/10.15275/cardioit.2014.0202>
- Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
- [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>]
- Кухарчук В.В., Езов М.В., Сергиенко И.В., и др. Клинические рекомендации Евразийской Ассоциации Кардиологов (ЕАК) / Национального общества по изучению атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). *Евразийский Кардиологический Журнал.* 2020;(2):6-29. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-2-6-29>
- Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., et al. Eurasian Association of Cardiology (EAC) / Russian national atherosclerosis society (RNAS, Russia) guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis (2020). *Eurasian heart journal.* 2020;(2):6-29. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-2-6-29>
- Аксенова А.В., Ощепкова Е.В., Чазова И.Е. Лечение больных артериальной гипертензией в реальной клинической практике в 2010–2020 гг. (по данным национального регистра артериальной гипертензии). *Терапевтический архив.* 2022;94(1):9-17. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201318>
- Aksenova A.V., Oshepkova E.V., Chazova I.E. Treatment of patients with arterial hypertension in clinical practice in 2010–2020 (according to the national register of hypertension). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(1):9-17. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201318>
- Кисляк О.А., Жернакова Ю.В., Аксенова А.В., Чазова И.Е. Консенсус экспертов Российского меди-
- цинского общества по артериальной гипертензии: применение фиксированных комбинаций в лечении больных артериальной гипертензией. *Системные гипертензии.* 2024;21(1):5-13. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-5-13>
- [Kisliak O.A., Zhernakova J.V., Aksenova A.V., Chazova I.E. Russian medical society expert consensus on arterial hypertension: use of fixed combinations in the treatment of patients with arterial hypertension. *Systemic Hypertension.* 2024;21(1):5-13. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-5-13>]
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии.* 2019;16(1):6-31. <https://doi.org/10.26442/075082X.2019.1.190179>
- 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.) <https://doi.org/10.26442/075082X.2019.1.190179>
- Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal.* 2018;39(33):3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- Chan You S., Krumholz H.M., Suchard M.A., et al. Comprehensive Comparative Effectiveness and Safety of First-Line β -Blocker Monotherapy in Hypertensive Patients: A Large-Scale Multicenter Observational Study. *Hypertension.* 2021;77(5):1528–1538. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16402>
- Аксенова А.В., Сивакова О.А., Блинова Н.В., и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии по диагностике и лечению резистентной артериальной гипертензии. *Терапевтический архив.* 2021;93(9):1018–1029. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.09.201007>
- Aksenova A.V., Sivakova O.A., Blinova N.V., et al. Russian Medical Society for Arterial Hypertension expert consensus. Resistant hypertension: detection and management. *Terapevticheskii Arkhiv* 2021;93(9):1018–1029. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.09.201007>
- Chen R., Suchard M.A., Krumholz H.M., et al. Comparative First-Line Effectiveness and Safety of ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: A Multinational Cohort Study. *Hypertension.* 2021;78(3):591–603. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16667>



<https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-2-25-32>

УДК (UDC) 616.131+616.12-008.331.1:616.12-073.7+616-073.43

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Связь изменений электрической оси сердца на вдохе со структурно-функциональным состоянием сердца по данным эхокардиографии у больных прекапиллярной легочной гипертензией

*Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Мартынюк Т.В., Белевская А.А., Саидова М.А., Дроздов Д.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация.

Аннотация

Введение. Глубокий вдох вызывает целый спектр физиологических эффектов, находящих отражение на электрокардиограмме.

Цель исследования – оценить положение электрической оси сердца во время глубокого вдоха по сравнению со спокойным дыханием у больных прекапиллярной легочной гипертензией и сопоставить эти данные с эхокардиографическими характеристиками структурно-функционального состояния сердца.

Материалы и методы. В исследование были включены 40 пациентов идиопатической легочной гипертензией и 40 пациентов хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. При эхокардиографии оценивались размеры камер сердца, систолическая и диастолическая функция правого и левого желудочков, давление в легочной артерии, легочное сосудистое сопротивление, показатели сердечно-сосудистого сопряжения.

Результаты. Значения электрической оси сердца при свободном дыхании составили 106° [84° ; 123°], на вдохе – 89° [87° ; 120°] ($p=0,68$). У 50 (62,5%) пациентов во время глубокого вдоха происходило смещение электрической оси сердца влево от исходной, а у 30 (37,5%) пациентов – вправо от исходной. У больных со смещением электрической оси сердца влево от исходной по сравнению с остальными конечный диастолический размер левого желудочка, конечный диастолический и конечный систолический объемы левого желудочка, ударный объем, сердечный выброс были статистически значимо меньше, а индекс эксцентричности, легочное сосудистое сопротивление и эффективная жесткость аорты – значимо больше.

Заключение. У больных прекапиллярной легочной гипертензией выявлено два варианта изменений положения электрической оси сердца во время глубокого вдоха: смещение вправо от исходной и влево от исходной. Больные со смещением электрической оси сердца влево от исходной характеризовались значимо большим увеличением легочного сосудистого сопротивления, снижением объемов левого желудочка, ударного объема и сердечного выброса.

Ключевые слова: электрокардиограмма, вдох, легочная гипертензия, эхокардиография

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке. Вклад по системе Credit: Сахнова Т.А. – методология, проведение исследования, редактирование рукописи; Блинова Е.В. – методология, проведение исследования, формальный анализ, создание черновика рукописи; Мартынюк Т.В. – редактирование рукописи, руководство исследованием; Белевская А.А. – проведение исследования, редактирование рукописи; Саидова М.А. – редактирование рукописи, руководство исследованием; Дроздов Д.В. – концептуализация, редактирование рукописи.

Конфликт интересов. Автор статьи Мартынюк Т.В. является членом редакционного совета журнала «Системные гипертензии», но она не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Сведения об авторах:

***Автор, ответственный за переписку:** Сахнова Тамара Анатольевна, к.м.н., старший научный сотрудник, лаборатория ЭКГ, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация; E-mail: tamara-sahnova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5543-7184

Блинова Елена Валентиновна, к.м.н., научный сотрудник, лаборатория ЭКГ, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-8725-7084

Мартынюк Тамара Витальевна, д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России; профессор, кафедра кардиологии, факультет дополнительного профессионального образования, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-9022-8097

Белевская Анна Андреевна, к.м.н., младший научный сотрудник, отдел ультразвуковых методов исследования, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-8029-5739

Саидова Марина Абдулатиповна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, отдел ультразвуковых методов исследования, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-3233-1862

Дроздов Дмитрий Владимирович, к.м.н., руководитель лаборатории ЭКГ, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-7374-3604

Для цитирования: Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Мартынюк Т.В., Белевская А.А., Саидова М.А., Дроздов Д.В. Связь изменений электрической оси сердца на вдохе со структурно-функциональным состоянием сердца по данным эхокардиографии у больных прекапиллярной легочной гипертензией Системные гипертензии. 2024;21(2):25-32. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-2-25-32>

Relationship between changes in the electrical axis of the heart during inspiration and the structural and functional state of the heart according to echocardiography in patients with precapillary pulmonary hypertension

*Tamara A. Sakhnova, Elena V. Blinova, Tamila V. Martynyuk, Anna A. Belevskaya, Marina A. Saidova, Dmitry V. Drozdov
E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology, St. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation

Abstract

Introduction. A deep breath causes a whole range of physiological effects that are reflected in the electrocardiogram.

The purpose of the study is to assess the position of the electrical axis of the heart during deep inspiration compared to quiet breathing in patients with precapillary pulmonary hypertension and compare these data with echocardiographic characteristics of the structural and functional state of the heart.

Materials and methods. The study included 40 patients with idiopathic pulmonary hypertension and 40 patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Echocardiography assessed the size of the heart chambers, systolic and diastolic function of the right and left ventricles, pulmonary artery pressure, pulmonary vascular resistance and indicators of cardiovascular coupling.

Results. The values of the electrical axis of the heart during free breathing were 106° [84° ; 123°], on inspiration – 89° [87° ; 120°] ($p=0.68$). In 50 (62.5%) patients, during a deep inspiration, the electrical axis of the heart shifted to the left from the original one, and in 30 (37.5%) patients – to the right. In patients with a displacement of the electrical axis of the heart to the left from the original, compared with the others, the end-diastolic size of the left ventricle, end-diastolic and end-systolic volumes of the left ventricle, stroke volume, cardiac output were statistically significantly lower, and the eccentricity index, pulmonary vascular resistance and effective aortic stiffness – significantly larger.

Conclusion. In patients with precapillary pulmonary hypertension, two variants of changes of the heart electrical axis during deep inspiration were identified: a shift to the right from the original and to the left from the original. Patients with a displacement of the electrical axis to the left from the original were characterized by a significantly greater increase in pulmonary vascular resistance, a decrease in left ventricular volumes, stroke volume and cardiac output.

Keywords: electrocardiogram, inspiration, pulmonary hypertension, echocardiography

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing. CRediT author statement: Sakhnova T.A. – Methodology, Investigation, Writing – Review & Editing; Blinova E.V. – Methodology, Investigation, Formal analysis, Writing – Original Draft; Martynyuk T.V. – Writing – Review & Editing, Supervision; Belevskaya A.A. – Investigation, Writing – Review & Editing; Saidova M.A. – Writing – Review & Editing, Supervision; Drozdov D.V. – Conceptualization, Writing – Review & Editing.

Conflict of Interest and funding for the article. The author of the article Tamila V. Martynyuk is the member of the editorial board of the Journal "System Hypertension" but she has nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Founding source. The study had no sponsorship.

Information about authors:

***Corresponding author: Tamara A. Sakhnova**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, ECG Laboratory, A.L. Myasnikov Scientific Research Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology, St. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation; E-mail: tamara-sahnova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5543-7184

Elena V. Blinova, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, ECG Laboratory, A.L. Myasnikov Scientific Research Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-8725-7084

Tamila V. Martynyuk, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of pulmonary hypertension and heart diseases, A.L. Myasnikov Scientific Research Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology; professor, Department of Cardiology, Faculty of Continuing Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-9022-8097

Anna A. Belevskaya, jr. Researcher, Department of Ultrasound Research Methods, A.L. Myasnikov Scientific Research Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-8029-5739

Marina A. Saidova, Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher, Department of Ultrasound Research Methods, A.L. Myasnikov Scientific Research Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-3233-1862

Dmitry V. Drozdov, Cand. of Sci. (Med.), Head of ECG Laboratory, A.L. Myasnikov Scientific Research Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-7374-3604

For citation: Tamara A. Sakhnova, Elena V. Blinova, Tamila V. Martynyuk, Anna A. Belevskaya, Marina A. Saidova, Dmitry V. Drozdov. Relationship between changes in the electrical axis of the heart during inspiration and the structural and functional state of the heart according to echocardiography in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Systemic Hypertension*. 2024;21(2):25-35. (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-2-25-32>

Статья поступила в редакцию/ The article received: 22.03.2024

Статья принята к печати/ The article approved for publication: 09.04.2024

Введение

В современных рекомендациях по регистрации электрокардиограммы покоя в 12 общепринятых отведениях взрослым и детям [1] рекомендуется проводить регистрацию ЭКГ на высоте вдоха при выявлении зубца Q в отведении III или aVF для дифференциации его характера (позиционного или патологического), а также предусмотрена возможность регистрации ЭКГ на вдохе всем первичным взрослым пациентам, если такое правило присутствует в стандартной операционной процедуре медицинской организации.

При этом известно, что глубокий вдох вызывает целый спектр физиологических эффектов, которые могут находить отражение на ЭКГ [2], в том числе, опускание диафрагмы и изменение положения сердца в грудной клетке; снижение центрального венозного давления и повышение венозного возврата к сердцу; изменение симпатических и парасимпатических влияний; изменение электропроводности легких. Таким образом, оценка изменений ЭКГ во время глубокого вдоха потенциально может содержать полезную диагностическую информацию.

Одним из наиболее часто упоминаемых изменений ЭКГ во время глубокого вдоха является смещение электрической оси сердца вправо от исходного положения, что было описано как у здоровых лиц [3], так и у пациентов с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом [4]. Вместе с тем данных об изменении положения электрической оси сердца во время глубокого вдоха у больных легочной гипертензией в доступной нам литературе обнаружить не удалось.

Целью исследования было оценить положение электрической оси сердца во время глубокого вдоха по сравнению со спокойным дыханием у больных прекапиллярной легочной гипертензией и сопоставить эти данные с эхокардиографическими характеристиками структурно-функционального состояния сердца.

Материалы и методы

В исследование были включены 80 больных прекапиллярной легочной гипертензией: 40 пациентов с идиопатической легочной гипертензией (35 женщин и 5 мужчин в возрасте 43,5 [32; 53] лет) и 40 пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (25 женщин и 15 мужчин в возрасте 50,5 [41; 58] лет), находившихся на лечении в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» МЗ РФ. Диагноз был установлен на основании комплексного клинико-инструментального обследования. Пациенты с верифицированным диагнозом включались в исследование, если они не получали медикаментозную терапию, за исключением антикоагулянтов, или при возможности отмены вазодилататоров и диуретиков в течение, как минимум, 24 часов.

Электрокардиография

Для регистрации электрокардиограмм в 12 отведениях использовалась модульная система для регистрации и дистанционной передачи ЭКГ «EASY ECG» (ООО «АТЕС МЕДИКА софт», Россия). Регистрация ЭКГ сначала проводилась в положении пациента лежа на спине при свободном дыхании. После этого медсестра отдавала команду: «Сделать глубокий вдох и задержать дыхание» и после стабили-

зации изолинии производила повторную регистрацию ЭКГ. Продолжительность каждой записи ЭКГ составляла 10 с, частота дискретизации – 500 Гц, диапазон сигнала –7,4-7,4 мВ по каждому отведению, разрядность – 16 бит. Средствами программного обеспечения системы «EASY ECG» сходные по форме кардиоциклы 10-ти секундной записи усреднялись в один кардиокомплекс, разметка которого проводилась в автоматическом режиме (при необходимости с ручной коррекцией), после чего в автоматическом режиме вычислялось положение электрической оси сердца.

Эхокардиография

Трансторакальная ЭхоКГ проводилась на ультразвуковом приборе экспертного класса Vivid E9 (GE Healthcare, США) с использованием датчика M5S-D для регистрации изображений в 2D режиме и матричного датчика 4V-D для регистрации изображений в 3D режиме в соответствии с рекомендациями по эхокардиографической оценке правых камер сердца у взрослых [5]. Для расчета СДЛА использовалась формула: $СДЛА = мГДсТК + РПП$, где мГДсТК – максимальный систолический градиент на ТК, РПП – давление в правом предсердии [6, 7]. Расчет срДЛА проводился по формуле: $срДЛА = срГДсТК + РПП$, где срГДсТК – средний систолический градиент на ТК [8]. Для определения давления в ПП использовался диаметр НПВ и ее коллабирование на вдохе. Расчет ДДЛА проводился по формуле: $ДДЛА = (3срДЛА - СДЛА) \div 2$, полученной путем преобразования формулы $срДЛА = (СДЛА + 2ДДЛА) \div 3$. Для расчета давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) использовалась формула Nagueh: $ДЗЛА = 1,24 \times E' \div 1,9$, где E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, измеренная с помощью импульсно-волновой доплерографии, E' – максимальная скорость раннего диастолического смещения латерального сегмента кольца митрального клапана, измеренная с помощью тканевой миокардиальной доплерографии [9]. Для оценки систолической функции правого желудочка в M- и 2D режиме использовались показатели систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана (TAPSE) и фракционного изменения площади (FAC). Для оценки систолической функции правого желудочка в 3D режиме запись изображения в апикальной 4-камерной позиции переносилась на рабочую станцию EchoPac PC (GE Healthcare, США), снабженную программой Tomtec для расчета фракции выброса правого желудочка (ФВ ПЖ). Фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) рассчитывали по методу Симпсона в 2D-режиме из апикальной 4- и 2-камерной позиции. Для расчета ударного объема (УО) использовалась формула: $УО = \pi r^2 \times VTI$, где r – радиус (½ диаметра) выходного тракта ЛЖ (ВТЛЖ), VTI – интеграл линейной скорости кровотока в ВТЛЖ. Сердечный выброс (СВ) рассчитывался путем умножения УО на частоту сердечных сокращений. Для оценки диастолической функции правого и левого желудочков использовалось отношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения (E/A), скорость раннего диастолического смещения колец митрального и трикуспидального (E') клапанов по данным тканевой миокардиальной доплерографии и отношение E/E'. В качестве показателя межжелудочкового взаимодействия использовался диастолический индекс эксцентричности (ИЭ), который рассчитывался как отношение двух взаимно перпендикулярных диаметров ЛЖ из парастернальной позиции

по короткой оси на уровне папиллярных мышц. Для расчета CC сопряжения использовалась формула: $CC \text{ сопряжение} = E_a \div E_s$, где E_a – эффективная артериальная жесткость, E_s – конечно-систолическая жесткость желудочка [10-12]. Расчет эффективной артериальной жесткости проводился по формуле: $E_a = KCD \div UO$, где KCD – конечно-систолическое давление, расчет конечно-систолической жесткости желудочка по формуле: $E_s = KCD \div KCO$, где KCO – конечно-систолический объем. При оценке CC сопряжения ЛЖ и аорты расчет KCD проводился по формуле: $KCD = 0,9 \times САД$, где $САД$ – систолическое артериальное давление [13]. Расчет эффективной артериальной жесткости ЛА проводился по формуле: $E_a = (срДЛА - ДЗЛА) \div UO$, расчет конечно-систолической жесткости ПЖ по формуле: $E_s = срДЛА \div KCO$ [14].

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился с помощью программного обеспечения MedCalc (MedCalc Software BVBA, Бельгия). Непрерывные переменные при нормальном распределении представлены в виде среднего \pm SD; при распределении, отличном от нормального – в виде медианы и межквартильного размаха (25-й и 75-й перцентиль); качественные переменные – как число (процент). Для оценки различий двух независимых количественных переменных в зависимости от типа распределения использовался непарный t -тест Стьюдента или критерий Манна-Уитни, для сравнения зависимых количественных переменных в зависимости от типа распределения использовался парный тест Стьюдента или критерий Вилкоксона. Для сравнения качественных переменных использовались точный критерий Фишера и метод хи-квадрат. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты

В данное исследование были включены пациенты с прекапиллярной легочной гипертензией, преимущественно II-III функционального класса по классификации ВОЗ, у которых по данным эхокардиографии отмечались гипертрофия и дилатация правого желудочка, дилатация правого предсердия, нарушения систолической и диастолической функции правого желудочка; более чем у 40% пациентов имелся такой признак неблагоприятного прогноза, как наличие перикардального выпота.

Значения электрической оси сердца при свободном дыхании составили 106° [84° ; 123°], на вдохе – 89° [87° ; 120°] ($p=0,68$). Разница между положением электрической оси сердца при свободном дыхании и на вдохе в группе в целом составила 2° [-4° ; 5°], при этом у 50 (62,5%) пациентов во время глубокого вдоха происходило смещение электрической оси сердца влево от исходной (то есть разница Ось QRSпокой–Ось QRSвдох была положительной), а у 30 (37,5%) пациентов во время глубокого вдоха происходило смещение электрической оси сердца вправо от исходной (то есть разница Ось QRSпокой–Ось QRSвдох была отрицательной). По этому признаку пациенты были разделены на две группы: со смещением электрической оси сердца во время глубокого вдоха влево от исходной (с положительной разностью Ось QRSпокой–Ось QRSвдох) и со смещением электрической оси сердца вправо от исходной (отрицательной разностью Ось QRSпокой–Ось QRSвдох). Пол, возраст пациентов и значения электрической оси сердца в сформированных группах представлены в таблице 1.

Далее нами были проанализированы показатели структурно-функционального состояния сердца по данным эхокардиографии в сформированных группах. Эти данные представлены в таблицах 2-7.

Таблица 1. Пол, возраст и значения электрической оси сердца в сформированных группах [составлено авторами]
Table 1. Gender, age and values of the electrical axis of the heart in the formed groups [compiled by the authors]

Показатель	Ось QRSпокой–Ось QRSвдох >0 (n=50)	Ось QRSпокой–Ось QRSвдох <0 (n=30)	p
Мужской пол	11 (22%)	9 (30%)	0,43
Возраст, годы	44,2 \pm 11,9	46,7 \pm 12,7	0,38
Ось QRSпокой	114 [101;127]	76,1 \pm 58,9	0,001
Ось QRSвдох	107° [97°; 123°]	83,8 \pm 61,0°	0,02
Ось QRSпокой–Ось QRSвдох	4° [2°; 7°]	–9,5 \pm 8,2°	<0,0001

Примечание/Note: данные представлены в виде среднего значения \pm стандартного отклонения или медианы, 25% и 75% перцентилей; % пациентов (arithmetic mean \pm standard deviation or median and interquartile range (IQR), percentage of patients).

Таблица 2. Показатели структурного состояния сердца в сформированных группах [составлено авторами]
Table 2. Indicators of the structural state of the heart in the formed groups [compiled by the authors]

Показатель	Ось QRSпокой–Ось QRSвдох >0 (n=50)	Ось QRSпокой–Ось QRSвдох <0 (n=30)	p
ПЗР ПЖ, см	3,64 \pm 0,57	3,51 \pm 0,53	0,33
ТПС ПЖ, см	0,60 [0,50; 0,70]	0,60 [0,60; 0,70]	0,45
ВПЖ, см	3,83 \pm 0,40	3,75 \pm 0,31	0,34
БРПЖ, см	4,81 \pm 0,62	4,57 \pm 0,61	0,09
S ПП, см ²	22,6 \pm 6,9	20,9 \pm 6,7	0,28
S ЛП, см ²	13,0 \pm 2,4	13,7 \pm 2,9	0,26
КДР ЛЖ, см	4,19 \pm 0,58	4,51 \pm 0,51	0,01
ИЭ	1,35 \pm 0,25	1,24 \pm 0,17	0,03

Примечание/Note: данные представлены в виде среднего значения \pm стандартного отклонения или медианы, 25% и 75% перцентилей (arithmetic mean \pm standard deviation or median and interquartile range (IQR)).

ПЗР ПЖ – переднезадний размер правого желудочка (RV APD – anteroposterior dimension of the right ventricle); ТПС ПЖ – толщина передней стенки правого желудочка (RV AWT – thickness of the anterior wall of the right ventricle); ВПЖ – выходной тракт правого желудочка (RVOT – right ventricular outflow tract); БРПЖ – базальный размер правого желудочка (RV BD – basal dimension of the right ventricle); S ПП – площадь правого предсердия (S RA – area of the right atrium); S ЛП – площадь левого предсердия (S LA – area of the left atrium); КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка (LV EDD – end diastolic dimension of the left ventricle); ИЭ – диастолический индекс эксцентricности (IE – diastolic eccentricity index)

Таблица 3. Показатели систолической функции правого и левого желудочков в сформированных группах [составлено авторами]**Table 3. Indicators of systolic function of the right and left ventricles in the formed groups [compiled by the authors]**

Показатель	Ось QRSпокой–Ось QRSвдох >0 (n=50)	Ось QRSпокой–Ось QRSвдох <0 (n=30)	p
Скд ПЖ, см ²	29,1±6,8	26,9±6,6	0,16
Скс ПЖ, см ²	21,8±6,0	19,9±6,1	0,19
FAC, %	25,6±5,0	26,8±5,9	0,35
TAPSE, см	1,45±0,27	1,48±0,21	0,62
КДО ПЖ, мл	144,7±42,7	134,3±47,5	0,47
КСО ПЖ, мл	106,8±38,1	94,0±38,2	0,31
ФВ ПЖ, %	27,2±6,6	30,8±5,2	0,08
КДО ЛЖ, мл	67,2±19,3	78,9±20,5	0,01
КСО ЛЖ, мл	25,5±6,9	29,5±7,3	0,01
ФВ ЛЖ, %	61,4±2,1	62,1±2,1	0,16
УО ЛЖ, мл	44,2±13,0	52,0±11,8	0,009
СВ, л/мин	3,00±0,91	3,70±0,94	0,001

Примечание/Note: данные представлены в виде среднего значения ± стандартного отклонения (arithmetic mean ± standard deviation).

Скд ПЖ – конечная диастолическая площадь правого желудочка (Sed RV – end-diastolic area of the right ventricle); Скс ПЖ – конечная систолическая площадь правого желудочка (Ses RV – end systolic area of the right ventricle); FAC – фракционное изменение площади правого желудочка (FAC – fractional area change of the right ventricle); TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion); КДО ПЖ – конечный диастолический объем правого желудочка (RV EDV – right ventricular end-diastolic volume); КСО ПЖ – конечный систолический объем правого желудочка (RV ESV – end systolic volume of the right ventricle); ФВ ПЖ – фракция выброса правого желудочка (RVEF – right ventricular ejection fraction); КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка (LV EDV – left ventricular end-diastolic volume); КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка (LV ESV – left ventricular end-systolic volume); ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка (LVEF – left ventricular ejection fraction); УО ЛЖ – ударный объем левого желудочка (LVSV – left ventricular stroke volume); СВ – сердечный выброс (CO – cardiac output)

Таблица 4. Показатели диастолической функции правого и левого желудочка в сформированных группах [составлено авторами]**Table 4. Indicators of diastolic function of the right and left ventricle in the formed groups [compiled by the authors]**

Показатель	Ось QRSпокой–Ось QRSвдох >0 (n=50)	Ось QRSпокой–Ось QRSвдох <0 (n=30)	p
Е ТК, см/с	41,8±11,6	43,4±13,6	0,57
А ТК, см/с	31,5±9,2	35,1±11,0	0,12
Е/А ТК	1,6 [1,3;1,8]	1,35±0,55	0,69
Е'тк, см/с	5,92±1,41	6,10±1,34	0,57
Е/Е'тк	7,61±3,72	7,66±3,73	0,95
Тип ДДФ ПЖ	1	25 (50%)	0,86
	2	20 (40%)	
	3	5 (10%)	
Е МК, см/с	45,3±17,1	51,9±13,7	0,07
А МК, см/с	54,9±14,9	55,8±18,7	0,82
Е/А МК	0,6 [0,6; 1,3]	0,7 [0,6; 1,5]	0,16
Е'лмк, см/с	8,5 [8,0;12,0]	9,86±2,64	0,67
Е'смк, см/с	5,70±1,88	6,06±1,59	0,37
Е/Е'мк	5,99±1,62	6,65±1,53	0,07
ДДФ ЛЖ	нет	8 (16%)	0,88
	есть	42 (84%)	

Примечание/Note: данные представлены в виде среднего значения ± стандартного отклонения или медианы, 25% и 75% перцентилей; % пациентов (arithmetic mean ± standard deviation or median and interquartile range (IQR), percentage of patients).

Е – пиковая скорость в фазу раннего диастолического наполнения (Е – peak velocity in the early diastolic filling phase); А – пиковая скорость в фазу позднего диастолического наполнения (А – peak velocity in the late diastolic filling phase); ТК – трикуспидальный клапан (TV – tricuspid valve); МК – митральный клапан (MV – mitral valve); Е'тк – скорость раннего диастолического смещения латерального сегмента кольца трикуспидального клапана по данным тканевой миокардиальной доплерографии (Е'тк – the speed of early diastolic displacement of the lateral segment of the tricuspid valve annulus according to tissue myocardial Doppler); Е'лмк – скорость раннего диастолического смещения латерального сегмента кольца митрального клапана (Е'лмк – speed of early diastolic displacement of the lateral segment of the mitral valve annulus); Е'смк – скорость раннего диастолического смещения медиального сегмента кольца митрального клапана (Е'смк – speed of early diastolic displacement of the medial segment of the mitral valve annulus); ДДФ – диастолическая дисфункция (DDF – diastolic dysfunction); ПЖ – правый желудочек (RV – right ventricle); ЛЖ – левый желудочек (LV – left ventricle)

Таким образом, в группе больных, у которых во время глубокого вдоха происходило смещение электрической оси сердца влево от исходной по сравнению с теми, у которых происходило смещение электрической оси сердца вправо от исходной, были статистически значимо меньше конечный диастолический размер левого желудочка, конечный диастолический и конечный систолический объемы левого желудочка, ударный объем, сердечный выброс и статистически значимо больше индекс эксцентricности, легочное сосудистое сопротивление и эффективная жесткость аорты.

У этих больных также наблюдалась тенденция к увеличению базального размера правого желудочка, эффективной жесткости легочной артерии и конечной систолической жесткости левого желудочка и тенденция к уменьшению фракции выброса правого желудочка, пиковой скорости митрального кровотока в фазу раннего диастолического наполнения, соотношения E/E_{мк} и давления заклинивания легочной артерии.

Таблица 5. Показатели сердечно-сосудистого сопряжения в сформированных группах [составлено авторами]
Table 5. Indicators of cardiovascular coupling in the formed groups [compiled by the authors]

Показатель	Ось QRSпокой–Ось QRSвдох >0 (n=50)	Ось QRSпокой–Ось QRSвдох <0 (n=30)	p
Еа ЛА, мм рт. ст./мл	1,00±0,42	0,75±0,29	0,06
Еs ПЖ, мм рт. ст./мл	0,54±0,19	0,53±0,16	0,93
ССС ПЖ-ЛА	2,07±1,12	1,52±0,72	0,11
Еа Ао, мм рт. ст./мл	2,20 [1,91;3,00]	2,10±0,52	0,02
Еs ЛЖ, мм рт. ст./мл	3,88 [3,43;4,50]	3,71±0,86	0,09
ССС ЛЖ-Ао	0,57±0,07	0,56±0,06	0,29

Примечание/Note: данные представлены в виде среднего значения ± стандартного отклонения или медианы, 25% и 75% перцентилей; (arithmetic mean ± standard deviation or median and interquartile range (IQR)).

Еа ЛА – эффективная жесткость легочной артерии (Еа PA – effective pulmonary artery stiffness); Еs ПЖ – конечная систолическая жесткость правого желудочка (Еs RV – end-systolic stiffness of the right ventricle); СССР ПЖ-ЛА – сердечно-сосудистое сопряжение правого желудочка и легочной артерии (CVC RV-PA – cardiovascular coupling of the right ventricle and pulmonary artery); Еа Ао – эффективная жесткость аорты (Еа Ао – effective aortic stiffness); Еs ЛЖ – конечная систолическая жесткость левого желудочка (Еs LV – end-systolic stiffness of the left ventricle); СССР ЛЖ-Ао – сердечно-сосудистое сопряжение левого желудочка и аорты (CVC LV-AO – cardiovascular coupling of the left ventricle and aorta)

Таблица 6. Показатели гемодинамики в сформированных группах [составлено авторами]
Table 6. Hemodynamic parameters in the formed groups [compiled by the authors]

Показатель	Ось QRSпокой–Ось QRSвдох >0 (n=50)	Ось QRSпокой–Ось QRSвдох <0 (n=30)	p
СДЛА, мм рт. ст.	85,3±17,1	78,9±18,4	0,11
срдЛА, мм рт. ст.	50,7±9,8	47,1±10,0	0,12
ДДЛА, мм рт. ст.	33,1±7,5	30,9±7,0	0,19
ДЗЛА, мм рт. ст.	7,98±1,29	8,48±1,30	0,09
ДПП, мм рт. ст.	5,0 [5,0;10,0]	5,0 [5,0;8,0]	0,59
ЛСС, динхсек/см ⁵	1071±415	844±357	0,01

Примечание/Note: данные представлены в виде среднего значения ± стандартного отклонения или медианы, 25% и 75% перцентилей; (arithmetic mean ± standard deviation or median and interquartile range (IQR)).

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии (PASP – pulmonary artery systolic pressure); срдЛА – среднее давление в легочной артерии (mPAP – mean pulmonary artery pressure); ДДЛА – диастолическое давление в легочной артерии (PADP – pulmonary artery diastolic pressure); ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии (PAWP – pulmonary artery wedge pressure); ДПП – давление в правом предсердии (RAP – right atrium pressure); ЛСС – легочное сосудистое сопротивление (PVR – pulmonary vascular resistance)

Таблица 7. Частота наличия недостаточности трикуспидального клапана и перикардального выпота в сформированных группах [составлено авторами]

Table 7. Frequency of presence of tricuspid valve insufficiency and pericardial effusion in the formed groups [compiled by the authors]

Показатель	Ось QRSпокой–Ось QRSвдох >0 (n=50)	Ось QRSпокой–Ось QRSвдох <0 (n=30)	p
Недостаточность ТК	1 степени	11 (22%)	0,18
	2 степени	27 (54%)	
	3 степени	12 (24%)	
Перикардальный выпот	нет	27 (54%)	0,84
	есть	23 (46%)	

Примечание/Note: данные представлены в виде числа (%) пациентов (number (percentage) of patients).

Клинические примеры

На рисунке 1 приведены ЭКГ при спокойном дыхании и на вдохе больной 53 лет с диагнозом «Идиопатическая легочная гипертензия. Функциональный класс III (ВОЗ). Легочное сердце: относительная недостаточность трикуспидального клапана 2 степени». При спокойном дыхании ось QRS 44°, на вдохе 67°.

При эхокардиографии расширены правые отделы сердца, ствол и ветви легочной артерии. Движение межжелудочковой перегородки парадоксальное, обусловленное перегрузкой правых камер сердца давлением. Трикуспидальная регургитация 2 степени. Гипертрофия правого желудочка. Признаки легочной гипертензии (СДЛА 75 мм рт. ст.). Выпот в перикарде. Нижняя полая вена не расширена, удовлетворительно коллабируется на вдохе.

КДО ЛЖ 86 мл, КСО ЛЖ 32 мл, ИЭ 1,3, Ea Ao 1,7 мм рт. ст./мл, ЛСС 811 дин×сек/см⁵, СВ 3,7 л/мин.

На рисунке 2 приведены ЭКГ при спокойном дыхании и на вдохе больной 44 лет с диагнозом «Идиопатическая легочная гипертензия. Функциональный класс III (ВОЗ). Легочное сердце: относительная недостаточность трикуспидального клапана 3 степени». При спокойном дыхании ось QRS 119°, на вдохе 110°.

При эхокардиографии расширены правые отделы сердца, ствол и ветви легочной артерии. Движение межжелудочковой перегородки парадоксальное, обусловленное перегрузкой правых камер сердца давлением. Трикуспидальная регургитация 3 степени. Гипертрофия правого желудочка. Признаки легочной гипертензии (СДЛА 80 мм рт. ст.). Расширение нижней полой вены и печеночных вен, нижняя полая неудовлетворительно коллабируется на вдохе. Выпот в перикарде.

КДО ЛЖ 64 мл, КСО ЛЖ 22 мл, ИЭ 1,4, Ea Ao 2,25 мм рт. ст./мл, ЛСС 1200 дин×сек/см⁵, СВ 2,4 л/мин.



Рисунок 1. ЭКГ при спокойном дыхании и на вдохе больной 53 лет идиопатической легочной гипертензией. При спокойном дыхании ось QRS 44°, на вдохе 67° [составлено авторами]

Figure 1. ECG during quiet breathing and during inspiration of a 53-year-old patient with idiopathic pulmonary hypertension. During quiet breathing, the QRS axis is 44°, during inspiration it is 67° [compiled by the authors]

Обсуждение

При оценке положения электрической оси сердца во время глубокого вдоха у больных прекапиллярной легочной гипертензией нами было выявлено два варианта изменений. Смещение электрической оси сердца вправо по сравнению со спокойным дыханием, которое было описано в литературе у здоровых лиц [3] и у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом [4], наблюдалось у 37,5% пациентов в нашей группе. У 62,5% пациентов нашей группы наблюдалась противоположная картина – смещение электрической оси сердца влево во время глубокого вдоха по сравнению со спокойным дыханием. Во время спокойного дыхания значения электрической оси сердца у этих больных были намного больше (то есть, она была расположена правее), чем у больных со смещением электрической оси сердца на вдохе вправо.

При анализе данных эхокардиографического исследования больные с «парадоксальным» поведением электрической оси сердца на вдохе по сравнению с остальной группой характеризовались значимо большим увеличением индекса эксцентричности, снижением объемов левого желудочка и эффективной жесткости аорты. Кроме того, у них было выше легочное сосудистое сопротивление, меньше ударный объем и сердечный выброс.

Причины изменения положения электрической оси сердца на вдохе не совсем ясны. В литературе к ним обычно относят изменения положения сердца в грудной клетке, кровенаполнения камер сердца и электропроводности легких.

Что касается литературных данных о влиянии дыхания на состояние камер сердца, то известно, что при магнитно-резонансной томографии сердца в реальном времени у здоровых лиц на вдохе происходит увеличение конечного диастолического, конечного систолического объемов правого



Рисунок 2. ЭКГ при спокойном дыхании и на вдохе больной 44 лет с идиопатической легочной гипертензией. При спокойном дыхании ось QRS 119°, на вдохе 110° [составлено авторами]

Figure 2. ECG during quiet breathing and during inspiration of a 44-year-old patient with idiopathic pulmonary hypertension. During quiet breathing, the QRS axis is 119°, during inspiration it is 110° [compiled by the authors]

желудочка и ударного объема и уменьшение объемов левого желудочка [15]. У лиц без признаков сердечной недостаточности задержка дыхания на вдохе приводила к уменьшению конечного диастолического и конечного систолического объемов левого желудочка, уменьшению объема и фракции выброса левого предсердия, уменьшению скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка [16]. У детей с врожденными пороками сердца и хронической перегрузкой правого желудочка объемом индексированные конечный диастолический и ударный объемы правого желудочка во время вдоха увеличивались (как и в контрольной группе), однако увеличение фракции выброса правого желудочка во время вдоха было достоверно ниже, а кривая Франка-Старлинга имела значительно меньший наклон, чем в контрольной группе [17].

При анализе кривых давления в правом предсердии, полученных при катетеризации правых отделов сердца у пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией, отсутствие дыхательных колебаний давления (конец выдоха-конец вдоха ≤ 2 мм рт. ст.) ассоциировалось с более низким сердечным индексом, более высоким легочным сосудистым сопротивлением, наличием дисфункции правого желудочка при эхокардиографии, и увеличением числа госпитализаций в течение года по поводу правожелудочковой недостаточности [18].

Наше исследование имеет ряд ограничений. Не проводилось объективизации глубины и скорости вдоха. Регистрация ЭКГ при задержке дыхания на вдохе производилась после стабилизации изолинии, поэтому у разных больных время от окончания вдоха до начала записи ЭКГ могло несколько отличаться. Однако необходимо отметить, что порядок регистрации ЭКГ в данном исследовании соответствовал современным рекомендациям [1], поэтому полученные данные можно сопоставлять с ЭКГ, которые регистрируются в рутинной клинической практике.

Вдох оказывает влияние на множество параметров ЭКГ

[2, 19], однако в данном пилотном исследовании мы ограничились только изучением изменений электрической оси сердца – простого показателя, доступного для применения в широкой практике.

В наше исследование не была включена контрольная группа здоровых лиц, однако изменения ЭКГ на вдохе у здоровых людей достаточно полно описаны в имеющейся литературе.

Полученные нами данные о разных вариантах изменения электрической оси сердца на вдохе у больных прекапиллярной легочной гипертензией и связь этих особенностей со структурно-функциональным состоянием сердца позволяют считать перспективными дальнейшие исследования в этой области.

Заключение

У больных идиопатической и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией выявлено два варианта изменений положения электрической оси сердца во время глубокого вдоха. У 37,5% пациентов происходило смещение электрической оси сердца вправо по сравнению со спокойным дыханием, описанное в литературе у здоровых лиц. У 62,5% пациентов наблюдалась противоположная картина – смещение электрической оси сердца влево от исходной. Больные с «парадоксальным» смещением электрической оси сердца на вдохе влево от исходной по сравнению теми, у которых она смещалась вправо от исходной, характеризовались значимо большим увеличением легочного сосудистого сопротивления, индекса эксцентricности, снижением объемов левого желудочка, эффективной жесткости аорты, ударного объема и сердечного выброса.

Полученные нами данные позволяют считать перспективными дальнейшие исследования изменений электрического поля сердца на вдохе у больных легочной гипертензией.

Список литературы/References:

1. Дроздов ДВ, Макаров ЛМ, Баркан ВС, Газашвили ТМ, Ефимова ВП, Жук МЮ, Иртыга ОБ, Калинин ЛА, Ковалев ИА, Комолятова ВН, Пармон ЕВ, Рогоза АН, Стручков ПВ, Татарнинова АА, Терегулов ЮЭ, Трешкур ТВ, Шутлов ДВ. Регистрация электрокардиограммы покоя в 12 общепринятых отведениях взрослым и детям 2023. Методические рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(10):5631. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5631> [Drozhdov D.V., Makarov L.M., Barkan V.S., Gazashvili T.M., Efimova V.P., Zhuk M.Yu., Irtyuga O.B., Kalinin L.A., Kovalev I.A., Komolyatova V.N., Parmon E.V., Rogoza A.N., Struchkov P.V., Tatarinova A.A., Tereregulov Yu.E., Treshkur T.V., Shutlov D.V. Resting 12-lead electrocardiography for adults and children. 2023 Guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(10):5631. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5631>]
2. Баркан ВС, Дроздов ДВ, Резветсов ГД. Электрокардиограмма на вдохе: физиологические механизмы и диагностические возможности пробы. Медицинский алфавит. 2023;(22):36–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-22-36-42> [Barkan VS, Drozdov DV, Rezvetsov GG. Deep inspiration electrocardiogram test: physiologic mechanisms and diagnostic capabilities. Medical alphabet. 2023;(22):36–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-22-36-42>]
3. Hariharan VP, Srinivasan K, Trakroo M. Effect of Deep Breathing on Cardiac Axis of Young Normal Subjects in Various Postures- A Pilot Study. J Clin of Diagn Res. 2019; 13(3):CC01-CC03. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2019/39722.12721>
4. Uematsu Y, Moriwaki M, Yoshikawa M, Takahashi N, Kiraku J, Ashida T. QRS axis shift in deep breathing. Rinsho Byori. 1997;45(6):595-8.
5. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2010;23:685–713. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>
6. Hatle L, Angelsen BA, Tromsdal A. Non-invasive estimation of pulmonary artery systolic pressure with Doppler ultrasound. Br Heart J 1981;45:157-65. <https://doi.org/10.1136/hrt.45.2.157>
7. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. Circulation 1984;70:657-62. <https://doi.org/10.1161/01.cir.70.4.657>
8. Aduen JF, Castello R, Lozano MM, et al. An alternative echocardiographic method to estimate mean pulmonary artery pressure: diagnostic and clinical implications. J Am Soc Echocardiogr 2009; 22:814-9. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2009.04.007>
9. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. J Am Coll Cardiol 1997;30:1527-1533. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)00344-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00344-6)
10. Sunagawa K, Maughan WL, Burkhoff D, Sagawa K. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1983;245:H773–H780. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1983.245.5.H773>
11. Chen CH, Nakayama M, Nevo E, et al. Coupled systolic-ventricular and vascular stiffening with age: implications for pressure regulation and cardiac reserve in the elderly. J Am Coll Cardiol 1998;32:1221–1227. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(98\)00374-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00374-x)
12. Chantler PD, Lakatta EG, Najjar SS. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. J Appl Physiol (1985). 2008;105(4):1342-51. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.90600.2008>
13. Morimont P, Lambermont B, Ghuysen A, et al. Effective arterial elastance as an index of pulmonary vascular load. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008;294(6):H2736-42. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00796.2007>
14. Sanz J, Garcia-Alvarez A, Fernández-Friera L, et al. Right ventriculo-arterial coupling in pulmonary hypertension: a magnetic resonance study. Heart. 2012;98(3):238-43. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300462>
15. Claessen G, Claus P, Delcroix M, Bogaert J, La Gerche A, Heidbuchel H. Interaction between respiration and right versus left ventricular volumes at rest and during exercise: a real-time cardiac magnetic resonance study. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2014;306(6):H816-24. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00752.2013>
16. Reiter C, Reiter U, Kräuter C, Nizhnikava V, Greiser A, Scherr D, Schmidt A, Fuchsjaeger M, Reiter G. Differences in left ventricular and left atrial function assessed during breath-holding and breathing. Eur J Radiol. 2021;141:109756. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.109756>
17. Röwer LM, Radke KL, Hußmann J, Malik H, Eichinger M, Voit D, Wiplütz MO, Frahm J, Klee D, Pillekamp F. First experience with real-time magnetic resonance imaging-based investigation of respiratory influence on cardiac function in pediatric congenital heart disease patients with chronic right ventricular volume overload. Pediatr Radiol. 2023;53(13):2608-2621. <https://doi.org/10.1007/s00247-023-05765-9>
18. Al-Qadi MO, Holbrook J, Ford HJ, Ceppe A, LeVerge BL. Prognostic Value of Respiratory Variation in Right Atrial Pressure in Patients with Precapillary Pulmonary Hypertension. Chest. 2023;164(2):481-489. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.03.030>
19. Varon C, Morales J, Lázaro J, Orini M, Deviaene M, Kontaxis S, Testelmans D, Buyse B, Borzé P, Sörnmo L, Laguna P, Gil E, Bailón R. A Comparative Study of ECG-derived Respiration in Ambulatory Monitoring using the Single-lead ECG. Sci Rep. 2020;10(1):5704. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62624-5>



<https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-2-33-40>
УДК (UDC) 615.21/.26+615.03+615.355+575.191

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа с неалкогольной жировой болезнью печени при различных полиморфизмах гена CYP2C9

*Луконин И.А., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Шульга Е.К.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. имени Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар 350063, Краснодарский край, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Трудность достижения целевых уровней (ЦУ) артериального давления (АД) пациентами с артериальной гипертензией (АГ) часто обусловлена встречающимися у них сахарным диабетом 2 типа (СД2) и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). В свою очередь, учет индивидуальных генетических особенностей организма помогает персонализировать лечение и сделать его более эффективным.

Цель исследования. Сравнить антигипертензивную эффективность фиксированной комбинации амлодипина и олесартана медоксомила (Амл/Ол-М) у больных АГ и СД2 с и без НАЖБП, в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9.

Материалы и методы. В исследование включено 139 пациентов с неконтролируемой АГ и сопутствующим СД2, после диагностики НАЖБП были сформированы 2 группы: без НАЖБП (группа 1, n=70) и с НАЖБП (группа 2, n=69). Предшествующая неэффективная антигипертензивная терапия отменялась, и больные переводились на фиксированную комбинацию (ФК) Амл/Ол-М в дозах 5-10/20-40 мг/сут. Исходно, через 4, 8, 12 и 24 недели у них определялись уровни офисного АД; также при первичном визите и через 24 недели лечения проводилось измерение основных показателей суточного мониторирования АД (СМАД). Не достигшие ЦУ АД за 12 недель терапии больные исключались из исследования. У продолживших участие на амплификаторе Rotor Gene-Q методом дискриминации аллелей выявлено следующее распределение полиморфных вариантов гена CYP2C9: *1/*1 встречался у 52 и 47 исследуемых, *1/*2 – у 6 и 5, *1/*3 – у 5 и 6 исследуемых, для 1-й и 2-й групп соответственно.

Результаты. Исходные уровни офисных значений АД были значимо выше у больных 2 группы и составили 153,5 мм рт. ст. для систолического и 93 мм рт. ст. для диастолического АД, в сравнении с 145 мм рт. ст. и 88 мм рт. ст. у включенных в 1 группу. Через 12 недель терапии достижение ЦУ АД зарегистрировано у 63 (90%) пациентов группы 1 и у 58 (84,1%) группы 2. Спустя 24 недели наблюдения в обеих группах отмечено благоприятное влияние ФК Амл/Ол-М на все показатели СМАД, однако более выраженное их улучшение отмечено у больных с НАЖБП. Наряду с этим и в 1-й, и во 2-й группе зарегистрированы значимые улучшения суточных профилей АД: увеличение количества больных с профилем «dipper» и уменьшение с патологическим профилем «non-dipper». Антигипертензивная эффективность Амл/Ол-М продемонстрирована при всех выделенных аллельных вариантах гена CYP2C9.

Выводы. В 24-недельном исследовании на фоне применения ФК Амл/Ол-М продемонстрирована высокая частота достижения ЦУ офисного АД больными АГ и СД2 с и без НАЖБП. Однако более выраженное снижение показателей СМАД было выявлено у больных с НАЖБП. Носительство ни одного из выделенных полиморфных вариантов гена CYP2C9 не оказало влияния на клинические эффекты изучаемой комбинации.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, суточное мониторирование артериального давления, полиморфизм гена CYP2C9

Информация о соблюдении этических норм. Протокол исследования был утвержден на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 67 от 05.10.2018 г.).

Вклад авторов. Все авторы соответствуют международным критериям авторства СМЖЕ. Авторский вклад (по системе Credit): концептуализация, методология исследования – Скибицкий В.В., Фендрикова А.В.; программное обеспечение, верификация данных, формальный анализ – Луконин И.А., Шульга Е.К.; проведение исследования, ресурсы, администрирование данных – Луконин И.А., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В.; подготовка и создание черновика рукописи, визуализация – Луконин И.А., Фендрикова А.В., Шульга Е.К.; подготовка и создание рукописи и её редактирование – Скибицкий В.В.; руководство исследованием, администрирование проекта – Скибицкий В.В., Фендрикова А.В.

Конфликт интересов. Автор статьи Скибицкий В.В. является членом редакционного совета журнала «Системные гипертензии», но не имеет отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах авторы не заявляют.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации его результатов.

Сведения об авторах:

*Автор, ответственный за переписку: Луконин Илья Андреевич, ассистент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. имени Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар 350063, Краснодарский край, Российская Федерация, e-mail: lukonin-ilya2013@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-2097-4227

Скибицкий Виталий Викентьевич, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар, Российская Федерация, e-mail: vvsdoctor@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7750-7358

Фендрикова Александра Вадимовна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар, Российская Федерация, e-mail: alexandra2310@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-4323-0813

Шульга Екатерина Константиновна, студентка, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар, Российская Федерация, e-mail: mmrapk@yandex.ru, ORCID: 0009-0003-8584-9408

Для цитирования: Луконин И.А., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Шульга Е.К. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа с неалкогольной жировой болезнью печени при различных полиморфизмах гена CYP2C9. Системные гипертензии. 2024;21(2): 33-40. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-2-33-40>

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of combined antihypertensive therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease with various polymorphisms of the CYP2C9 gene

*Ilya A. Lukonin, Vitaliy V. Skibitsky, Alexandra V. Fendrikova, Ekaterina K. Shulga

Kuban State Medical University, st. Mitrofan Sedin, 4, Krasnodar 350063, Russian Federation

Abstract

Background. The difficulty of achieving target blood pressure (BP) levels in patients with arterial hypertension (AH) is often due to their type 2 diabetes mellitus (T2DM) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). In turn, taking into account the individual genetic characteristics of the body helps to personalize treatment and make it more effective.

Aim. To compare the antihypertensive efficacy of a fixed combination of amlodipine and olmesartan medoxomil (Aml/OI-M) in patients with hypertension and T2DM, with and without NAFLD, depending on the polymorphism of the CYP2C9 gene.

Materials and methods. The study included 139 patients with uncontrolled hypertension and concomitant T2DM; after diagnosis of NAFLD, they were randomized into 2 groups: without NAFLD (group 1, n=70), with NAFLD (group 2, n=69). After discontinuation of previous ineffective antihypertensive therapy, they were prescribed a combination of Aml/OI-M in doses of 5-10/20-40 mg/day. At baseline, 4, 8, 12 and 24 weeks, their office BP levels were determined; Also, at the initial visit and after 24 weeks of treatment, the main indicators of 24-hour blood pressure monitoring (ABPM) were measured. Patients who did not reach the blood pressure target within 12 weeks of therapy were excluded from the study. Those who continued to participate in the amplifierThe Rotor Gene-Q allele discrimination method revealed the following distribution of polymorphic variants of the CYP2C9 gene: *1/*1 was found in 52 and 47, *1/*2 – in 6 and 5, *1/*3 – in 5 and 6 subjects, for groups 1 and 2, respectively.

Results. The initial levels of office BP values were significantly higher in patients of group 2 and amounted to 153,5 mm Hg for systolic and 93 mm Hg for diastolic blood pressure, compared with 145 mm Hg and 88 mm Hg those included in group 1. After 12 weeks of therapy, the achievement of target blood pressure was registered in 63 (90%) patients of group 1 and in 58 (84,1%) of group 2. After 24 weeks of observation, in both groups a beneficial effect of the studied combination of drugs on all indicators of ABPM was noted, but a more pronounced improvement was noted in patients with NAFLD. Along with this, significant improvements in daily blood pressure profiles were registered in both groups 1 and 2: an increase in the number of patients with the “dipper” profile and a decrease in the number of patients with the pathological “non-dipper” profile. The antihypertensive effectiveness of Aml/OI-M has been demonstrated for all isolated allelic variants of the CYP2C9 gene.

Conclusions. A 24-week study with the use of Aml/OI-M demonstrated a high incidence of achieving office BP target values in patients with hypertension and T2DM, with and without NAFLD. However, a more pronounced decrease in ABPM levels was found in patients with NAFLD. Carriage of any of the identified polymorphic gene variants CYP2C9 had no effect on the clinical effects of the studied combination.

Keywords: arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, 24-hour blood pressure monitoring, CYP2C9 gene polymorphism

Ethical Compliance Information. The study protocol was approved at a meeting of the local ethics committee of the Kuban State Medical University (protocol No. 67 of October 5, 2018).

Authors' contributions. All authors meet the CMJE international authorship criteria. CRediT author statement: conceptualization, methodology – Vitaliy V. Skibitsky, Alexandra V. Fendrikova; software, validation, formal analysis – Ilya A. Lukonin, Ekaterina K. Shulga; investigation, data curation, resources – Ilya A. Lukonin, Vitaliy V. Skibitsky, Alexandra V. Fendrikova; writing original draft, visualization – Ilya A. Lukonin, Alexandra V. Fendrikova, Ekaterina K. Shulga; writing, review and editing – Vitaliy V. Skibitsky; project administration, supervision – Vitaliy V. Skibitsky, Alexandra V. Fendrikova

Conflict of Interest and funding for the article. Author of the article Vitaliy V. Skibitsky is a member of the editorial board of the journal «System Hypertension», but was not involved in the decision to publish this article. The article passed the journal's peer review procedure. The authors declare no other conflicts.

Founding source. The authors declare no external funding to conduct the research and publish its results.

Information about authors:

***Corresponding author: Ilya A. Lukonin**, assistant of the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University, st. Mitrofan Sedina, 4, Krasnodar 350063, Russian Federation, e-mail: lukonin-ilya2013@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-2097-4227

Vitaliy V. Skibitsky, Professor, Dr. Of Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation, e-mail: vvsdoctor@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7750-7358

Alexandra V. Fendrikova, Cand. Of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation, e-mail: alexandra2310@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-4323-0813

Ekaterina K. Shulga, student, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation, e-mail: mmrapk@yandex.ru, ORCID: 0009-0003-8584-9408

For citation: Ilya A. Lukonin, Vitaliy V. Skibitsky, Alexandra V. Fendrikova, Ekaterina K. Shulga. Efficacy of combined antihypertensive therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease with various polymorphisms of the CYP2C9 gene. Systemic Hypertension. 2024;21(2):33-40 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-2-33-40>

Статья поступила в редакцию/ The article received: 26.05.2024

Статья принята к печати/ The article approved for publication: 04.06.2024

Введение

Артериальная гипертензия (АГ), встречаясь у 58,8-65% больных с сахарным диабетом 2 типа (СД2), является одним из важных компонентов сердечно-сосудистого континуума, вносящим значимый вклад в ухудшение прогноза [1]. В свою очередь, частое сочетание этих заболеваний с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), имеющей место у 70-95% пациентов с повышенным артериальным давлением (АД) [1,2], обуславливает более выраженные негативные изменения сосудистого русла и органов-мишеней, и как следствие, сопровождается увеличением смертности в 4-7 раз [3].

Кроме того, высокий риск кардиоваскулярных событий у лиц с АГ, СД2 и НАЖБП определяется еще и сложностью контроля АД. Так, если в общей популяции пациентов с АГ целевые уровни (ЦУ) АД отмечаются в 20-25% случаев, то при сочетании АГ и СД2 частота регистрации оптимальных значений АД существенно меньше [4,5].

Современные руководства предлагают широкий арсенал медикаментозной терапии для управления АГ, в том числе при наличии метаболических нарушений, и наиболее эффективной является стратегия комбинированной терапии, предпочтительно в виде фиксированных комбинаций (ФК), у лиц высокого риска. Одна их рекомендуемых для пациентов с АГ и СД2 комбинаций – блокатор рецепторов ангиотензина (БРА) и блокатор кальциевых каналов (БКК) [6,7]. Важно, что применение БРА и АК может способствовать улучшению метаболических показателей (гликемии, параметров липидного спектра) у пациентов с СД2 и НАЖБП.

Одним из способов оптимизации проводимой терапии является фармакогенетический подход. Так, в ряде исследований показано влияние индивидуальных особенностей генотипа пациента (полиморфизма генов системы цитохрома P450, в частности, CYP2C9) на реализацию антигипертензивного потенциала препаратов [8,9]. Вместе с тем антигипертензивная эффективность ФК амлодипин/олмесартана медоксомил (Амл/Ол-М) у больных АГ, сочетанной с СД2, в зависимости от наличия НАЖБП и аллелей генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков, практически не исследована.

В связи с этим, целью исследования было сравнение антигипертензивной эффективности фиксированной комбинации Амл/Ол-М у больных АГ, сочетанной с СД2, с и без НАЖБП, при различных полиморфных вариантах гена CYP2C9.

Материалы и методы

Было обследовано 139 пациентов с неконтролируемой АГ (АД \geq 130/80 мм рт. ст.) и компенсированным СД2, с и без НАЖБП, диагноз которой устанавливался на основании актуальных рекомендаций (увеличение линейных размеров печени при ультразвуковом исследовании и значение индекса стеатоза печени (FLI) >60) [10]. После обследования на наличие НАЖБП были сформированы две группы больных: с АГ и СД2 (группа 1, n=70) и с АГ, СД2 и НАЖБП (группа 2, n=69).

Протокол исследования был утвержден на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 67 от 05.10.2018 г.), клиническими базами являлись ГБУЗ ГКБ №1 г. Краснодара Минздрава Краснодарского Края и ГБУЗ ККБСМП Минздрава Краснодарского Края. Всем включенным в исследование был разъяснен дизайн, затем они подписали индивидуальное добровольное согласие на участие.

Больным проводилось общеклиническое исследование: сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи. Инструментальная диагностика была представлена электрокардиографией, ультразвуковым исследованием органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Исходно, через 4, 8, 12, 24 недели измерялись показатели офисного АД и проводился анализ дневников самоконтроля. При первичном визите и через 24 недели определялись параметры СМАД и суточного профиля АД (СПАД): среднесуточное, дневное, ночное систолическое и диастолическое АД (САД24 и ДАД24, САДд и ДАДд, САДн и ДАДн), индекс времени систолического и диастолического АД днём и ночью (ИВ САДд и ИВ ДАДд, ИВ САДн и ИВ ДАДн), вариабельность систолического АД и диастолического АД днем и ночью (VarСАДд и VarДАДд, VarСАДн и VarДАДн), величина утреннего подъема и скорость утреннего подъема систолического и диастолического АД (ВУП САД и ВУП ДАД, СУП САД и СУП ДАД).

При включении пациентов в исследование отменялась предшествующая неэффективная антигипертензивная терапия и назначалась ФК Амл/Ол-М в дозах 5-10/20-40 мг/сут, с последующей эскалацией дозирования при необходимости. Приверженность к приему лекарственных препаратов оценивалась на основании телефонных контактов не менее 1 раза в 4 недели. Через 12 недель, в случае недостижения ЦУ

офисного АД, больным назначался третий антигипертензивный препарат, однако их показатели САД и СПАД уже не учитывались при анализе. Управление гликемией у больных осуществлялось посредством инсулинотерапии в базис-болюсном режиме в сопоставимых дозах в комбинации с метформином 2000 мг/сут.

Для проведения молекулярно-генетического тестирования у продолживших исследование участников были взяты образцы венозной крови, из которой посредством фенольно-хлороформной экстракции из лейкоцитов были выделены ДНК. На амплификаторе Rotor Gene-Q (Qiagen, Германия) проводилась амплификация в реальном времени методом TaqMan (дискриминация аллелей) с использованием набора праймеров и зондов («Синтол», Россия). Определены следующие мутации гена CYP2C9: rg144Cys – CYP2C9*2 (rs1799853) и Ile359Leu – CYP2C9*3 (rs1057910), «дикий» аллель был обозначен как CYP2C9*1. После проведения генотипирования выявлено сопоставимое с европейской популяцией распределение полиморфных вариантов гена CYP2C9, а из участников 1 и 2 групп были сформированы подгруппы: 52 (82,5%) (подгруппа 1.1) и 47 (81%) (подгруппа 2.1) человек с «диким» аллелем (*1/*1), 6 (9,5%) (подгруппа 1.2) и 5 (8,6%) (подгруппа 2.2) пациентов – с вариантом *1/*2, 5 (8%) (подгруппа 1.3) и 6 (10,4%) (подгруппа 2.3) – с полиморфизмом *1/*3, для 1 и 2 групп соответственно. В зависимости от носительства одного из трех выделенных аллельных вариантов в обеих группах проводился дополнительный анализ динамики параметров САД.

Анализ полученных данных выполнялся в программе Statistica 12.6 (StatSoftInc., США). Распределение количественных показателей на предмет нормальности определялось при помощи критерия Колмогорова-Смирнова, данные представлены в виде медиан (Me) и интерквартильных размахов [Q1;Q3]. Сравнение результатов в связанных группах осуществлялось при помощи критерия Вилкоксона, в двух независимых – посредством критерия Манна-Уитни соответственно. При сопоставлении качественных показателей применялся χ^2 в модификации Пирсона, статистическая значимость различий учитывалась при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Клинико-морфологические характеристики пациентов на момент включения, представленные в таблице 1, были сопоставимы по большинству показателей. Однако сравнение исходных офисных значений АД показало, что медианы САД, ДАД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также индекса массы тела (ИМТ) и FLI во 2 группе оказались значимо больше.

Использование Амл/Ол-М приводило к достижению ЦУ АД через 4 недели у 30 (42,8%) больных 1-й группы и у 25 (36,2%) 2-й, через 8 недель – у 53 (75,7%) и 40 (58%) ($p < 0,05$) пациентов соответственно. Через 12 недель уровни ЦУ АД зарегистрированы у 63 (90%) пациентов 1-й группы и у 58 (84,1%) 2-й группы при сохранении достигнутых результатов вплоть до завершения исследования. Применение максимальных терапевтических доз препаратов зарегистрировано у 50 (71,4%) больных без НАЖБП и у 56 (81,1%) с НАЖБП.

Анализ изменения офисных показателей АД через 24 недели лечения показал более выраженное снижение САД и ДАД 2-й группы: на 17,8% и 16%, в сравнении с 13,8% и 13,6% у пациентов 1-й группы (рис. 1).

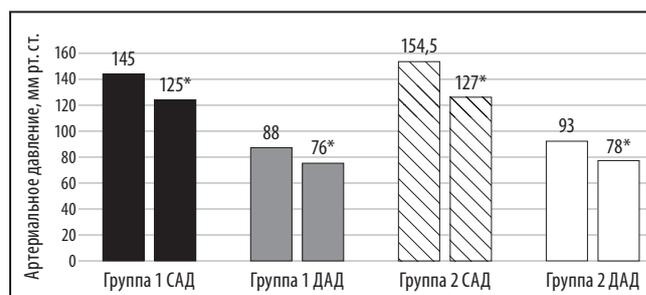


Рисунок 1. Динамика офисных значений САД и ДАД у больных АГ, СД2, с и без НАЖБП на фоне применения Амл/Ол-М [составлено авторами]

Picture 1. Dynamics of office values of SBP and DBP in patients with hypertension, T2DM, with and without NAFLD during the use of Aml/Ol-M [compiled by the authors]

Примечание/Note: * – $p < 0,05$ для различий показателей по сравнению с исходными (* – $p < 0,05$ for differences in indicators compared to the original ones)

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов [составлено авторами]

Table 1. Clinical characteristics of patients [compiled by the authors]

Показатель	Значение		p
	Группа 1 (n=70)	Группа 2 (n=69)	
Возраст, лет	56 [51;58]	56 [51;58]	0,46
Длительность АГ, лет	7 [6;9]	8 [7;11]	0,062
САД, мм рт. ст.	145 [140;147]	153,5 [143;163]	0,028
ДАД, мм рт. ст.	88 [85;90]	93 [91;97]	0,036
ЧСС, уд/мин	86 [82;89]	92 [78;100]	0,04
HbA1c, %	6,9 [6,8;7]	7,1 [6,9;7,2]	0,6
ОХС, ммоль/л	4,1 [4;4,3]	4,2 [4,1;4,4]	0,45
ИМТ, кг/м ²	28,6 [27,1;30,3]	31,9 [27,8;34,7]	0,04
FLI, ед.	27 [25;29]	81 [70;92]	<0,001

Примечание/Note: HbA1c – гликированный гемоглобин (HbA1c – glycated hemoglobin), ОХС – общий холестерин (TC – total cholesterol), p – статистическая значимость различий показателей у пациентов 1-й и 2-й групп (p – statistical significance of differences in indicators in patients of the 1st and 2nd groups).

За 24 недели терапии в обеих группах больных отмечено статистически значимое уменьшение всех параметров СМАД по сравнению с исходными, однако межгрупповое сравнение показало их более выраженное снижение в группе больных с НАЖБП (группа 2) (таблица 2). Особенно существенно у этой категории пациентов снижались такие параметры как: ДАДн, ИВ САДд, ИВ ДАДн, ВарСАДн.

В ходе исследования в группе 1 выявлено более значимое улучшение параметров СПАД, что проявлялось через 24 недели лечения увеличением количества пациентов с бла-

гоприятным профилем «dipper» (с 15 до 61 в 1-й группе и с 12 до 50 во 2-й) и уменьшением с патологическим профилем «non-dipper» (с 48 до 2 и с 46 до 8 человек, для 1-й и 2-й групп соответственно) (рис. 2, 3).

При сравнительной оценке антигипертензивной эффективности Амл/Ол-М, в зависимости от полиморфного варианта гена CYP2C9, в подгруппах с аллелем CYP2C9 *1/*1 выявлены позитивные изменения всех параметров СМАД. Статистически значимые улучшения этих показателей выявлены как внутри подгрупп, так и при межгрупповом

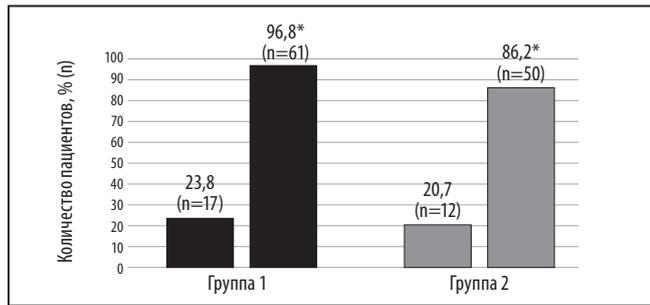


Рисунок 2. Количество пациентов (в %) с профилем «dipper» до и после 24 недель терапии [составлено авторами]

Figure 2. Number of patients (in %) with a “dipper” profile before and after 24 weeks of therapy [compiled by the authors]

Примечание/Note: * – $p < 0,05$ для различий показателей до и через 24 недели лечения (* – $p < 0,05$ for differences in indicators before and after 24 weeks of treatment)

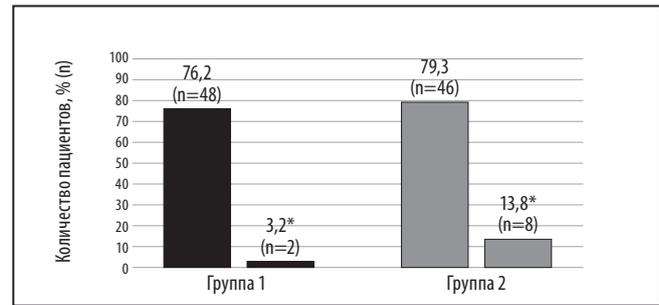


Рисунок 3. Количество пациентов (в %) с профилем «non-dipper» до и после 24 недель терапии [составлено авторами]

Figure 3. Number of patients (in %) with a “non-dipper” profile before and after 24 weeks of therapy [compiled by the authors]

Примечание/Note: * – $p < 0,05$ для различий показателей до и через 24 недели лечения (* – $p < 0,05$ for differences in indicators before and after 24 weeks of treatment)

Таблица 2. Изменение показателей СМАД на фоне 24-недельного применения комбинации олмесартана медоксомила и амлодипина у больных АГ и СД2, в зависимости от наличия НАЖБП [составлено авторами]

Table 2. Changes in ABPM parameters during 24-week use of the combination of olmesartan medoxomil and amlodipine in patients with hypertension and type 2 diabetes, depending on the presence of NAFLD [compiled by the authors]

Показатель	Группа 1 (n=63)				Группа 2 (n=58)				p3
	Исходно	Через 24 недели	Δ, %	p1	Исходно	Через 24 недели	Δ, %	p2	
САД24, мм рт. ст.	148 [146;151]	127 [123;128]	-15	<0,001	156 [149;161]	127 [123;129]	-18	<0,001	0,042
ДАД24, мм рт. ст.	88,5 [87;91]	77 [75;78]	-13	<0,001	96 [95;98]	77 [75;79]	-19	<0,001	0,03
САДд, мм рт. ст.	147,5 [146;151]	127 [126;128]	-14	<0,001	154 [147;167]	124 [122;124]	-20	<0,001	0,02
ДАДд, мм рт. ст.	88 [85;90]	78 [76;79]	-11	<0,001	96 [93;99]	77 [75;79]	-19	<0,001	0,01
САДн, мм рт. ст.	149 [148;152]	127 [126;128]	-15	<0,001	158 [153;164]	127 [126;128]	-20	<0,001	0,032
ДАДн, мм рт. ст.	88 [86;91]	76 [75;77]	-14	<0,001	95 [93;97]	73 [73;75]	-23	<0,001	0,01
ИВ САДд, %	60 [56;63]	32 [29;37]	-45	<0,001	78 [72;85]	32 [29;37]	-58	<0,001	0,02
ИВ САДн, %	59,5 [58;62]	33 [30;38]	-44	<0,001	74 [69;79]	33 [30;38]	-56	<0,001	0,012
ИВ ДАДд, %	54,5 [52;58]	28 [27;30]	-48	<0,001	75 [70;83]	28 [27;30]	-63	<0,001	0,001
ИВ ДАДн, %	51,5 [49;55]	27 [26;29]	-46	<0,001	74 [68;78]	27 [26;29]	-61	<0,001	0,001
ВарСАДд, мм рт. ст.	12 [11;13]	10 [9;11]	-16	<0,001	15 [14;17]	11 [10;12]	-26	<0,001	0,01
ВарСАДн, мм рт. ст.	12 [11;13]	10 [9;11]	-16	<0,001	16 [14;17]	10 [9;12]	-33	<0,001	0,02
ВарДАДд, мм рт. ст.	11 [10;12]	8 [7;9]	-20	<0,001	14 [13;15]	10 [9;11]	-27	<0,001	<0,001
ВарДАДн, мм рт. ст.	12 [11;13]	9 [8;10]	-25	<0,001	13 [13;16]	9 [8;10]	-36	<0,001	0,02
ВУП САД, мм рт. ст.	44 [41;46]	34 [33;37]	-21	<0,001	50 [47;54]	38 [36;41]	-22	<0,001	0,093
ВУП ДАД, мм рт. ст.	34 [31;37]	27 [26;28]	-22	<0,001	46 [41;50]	31 [30;32]	-32	<0,001	0,03
СУП САД, мм рт. ст./ч	18 [16;19]	13 [12;15]	-25	<0,001	18 [17;21]	15 [13;17]	-21	<0,001	0,045
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	15 [14;16]	12 [11;13]	-20	<0,001	17 [14;19]	12 [11;14]	-24	<0,001	0,042

Примечание/Note: Δ – разница показателей в % по сравнению с исходными, p1 и p2 – статистическая значимость различий показателей до и через 24 недели лечения, p3 – статистическая значимость межгрупповых различий (Δ – difference in indicators in % compared to baseline, p1 and p2 – statistical significance of differences in indicators before and after 24 weeks of treatment, p3 – statistical significance of intergroup differences)

сравнении, однако более выраженная их динамика зафиксирована у пациентов с НАЖБП (табл. 3).

При анализе влияния исследуемой ФК на показатели СМАД у больных с полиморфизмами CYP2C9*2 и CYP2C9*3 выявлены схожие тенденции: определяемые

параметры улучшались через 24 недели, а у больных с НАЖБП эти изменения были более существенными, однако статистической значимости не достигли. Вероятно, это обусловлено малым количеством больных в этих подгруппах (табл. 4, табл. 5).

Таблица 3. Изменение показателей СМАД при использовании комбинации амлодипина и олмесартана медоксомила у больных с полиморфным вариантом CYP2C9*1 [составлено авторами]

Table 3. Changes in ABPM parameters when using a combination of amlodipine and olmesartan medoxomil in patients with the polymorphic variant CYP2C9*1 [compiled by the authors]

Показатель	Подгруппа 1.1 (n=52)				Подгруппа 2.1 (n=47)				
	Исходно	Через 24 недели	Δ, %	p1	Исходно	Через 24 недели	Δ, %	p2	p3
САД24, мм рт. ст.	149 [146;151]	127 [123,3;128]	-15	0,001	155,5 [148,3;161]	127 [123;129]	-18	0,001	0,04
ДАД24, мм рт. ст.	88 [87;92]	77 [75,3;78]	-13	0,002	95 [93;99]	77 [75,3;79]	-19	0,001	0,04
САДд, мм рт. ст.	147,5 [146,3;151]	127 [126;128]	-14	0,001	157 [150;163,5]	127 [126;129]	-20	0,001	0,03
ДАДд, мм рт. ст.	88,5 [85;90]	77 [76;78]	-12	0,001	96,5 [95;98]	77 [75;79]	-19	0,001	0,03
САДн, мм рт. ст.	149 [145,8;152]	127 [126;128]	-15	0,001	156 [147;167]	123 [122;124]	-20	0,001	0,03
ДАДн, мм рт. ст.	92 [88;94]	77 [76;78]	-14	0,003	95 [92,3;97]	73,5 [73;75]	-23	0,001	0,02
ИВ САДд, %	59 [57,3;62]	35 [29;37]	-48	<0,001	77,5 [72,3;85]	34 [29;37]	-58	<0,001	0,03
ИВ САДн, %	59,5 [58;62]	34,5 [31,3;38]	-42	<0,001	74 [68,3;78]	34,5 [31,3;38]	-56	<0,001	0,02
ИВ ДАДд, %	55 [51,3;58]	28,5 [27;31]	-48	<0,001	74,5 [69;83]	28,5 [27;31]	-63	<0,001	0,01
ИВ ДАДн, %	51,5 [49;55]	28 [26;30]	-46	<0,001	73,5 [68;77,5]	28 [26;30]	-61	<0,001	0,01
ВарСАДд, мм рт. ст.	12 [11;13]	10 [9;11]	-16	0,001	15 [14;17]	11 [10;12]	-26	0,001	0,02
ВарСАДн, мм рт. ст.	12 [11;13]	10 [9;11]	-15	0,002	15 [14;17]	11 [10;12]	-33	0,001	0,01
ВарДАДд, мм рт. ст.	11 [10,3;12]	8 [7;9]	-20	0,001	14 [12,3;15]	10 [9;11]	-27	0,001	0,04
ВарДАДн, мм рт. ст.	12 [11;13]	9 [8;10]	-25	0,001	14,5 [13;16]	9 [8;10]	-36	<0,001	0,03
ВУП САД, мм рт. ст.	43 [41;46,8]	34,5 [33;37]	-21	0,001	51 [47;54,8]	37,5 [36;40]	-22	0,001	0,04
ВУП ДАД, мм рт. ст.	34 [30,3;37]	27 [26;28]	-21	0,001	44,5 [37,5;49]	31 [30;32,8]	-32	<0,001	0,02
СУП САД, мм рт. ст./ч	17,5 [16;19]	13,5 [12,3;14,8]	-24	0,001	19 [17;21,8]	15 [14;16]	-21	0,001	0,04
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	15 [14;16]	12 [11,3;13]	-20	0,001	17 [14;19]	12 [11;14]	-24	0,001	0,03

Примечание/Note: Δ – разница показателей в % по сравнению с исходными, p1 и p2 – статистическая значимость различий показателей до и через 24 недели лечения, p3 – статистическая значимость межгрупповых различий (Δ – difference in indicators in % compared to baseline, p1 and p2 – statistical significance of differences in indicators before and after 24 weeks of treatment, p3 – statistical significance of intergroup differences)

Таблица 4. Изменение показателей СМАД при использовании комбинации амлодипина и олмесартана медоксомила у больных с полиморфным вариантом CYP2C9*2 [составлено авторами]

Table 4. Changes in ABPM parameters when using a combination of amlodipine and olmesartan medoxomil in patients with the polymorphic variant CYP2C9*2 [compiled by the authors]

Показатель	Подгруппа 1.2 (n=6)				Подгруппа 2.2 (n=5)				
	Исходно	Через 24 недели	Δ, %	p1	Исходно	Через 24 недели	Δ, %	p2	p3
САД24, мм рт. ст.	147 [145;149]	128 [123;129]	-15	0,72	158 [149;161]	128 [123;129]	-20	0,64	0,82
ДАД24, мм рт. ст.	85 [84;86]	75 [74;76]	-15	0,67	96 [94;97]	75 [74;76]	-20	0,63	0,8
САДд, мм рт. ст.	148 [146;149]	126 [125;127]	-13	0,82	161 [156;166]	127 [126;128]	-24	0,58	0,78
ДАДд, мм рт. ст.	89 [87;90]	78 [77;79]	-11	0,74	96 [95;97]	77 [76;78]	-20	0,62	0,75
САДн, мм рт. ст.	148 [147;151]	126 [125;127]	-15	0,73	154 [153;166]	122 [121;124]	-19	0,67	0,88
ДАДн, мм рт. ст.	90 [89;91]	74 [73;75]	-13	0,68	96 [93;98]	73 [72;74]	-24	0,63	0,78
ИВ САДд, %	61 [58;63]	34 [31;36]	-44	0,52	84 [80;86]	34 [30;35]	-58	0,58	0,76
ИВ САДн, %	60 [58;61]	33 [30;38]	-49	0,51	68 [63;70]	31 [30;32]	-52	0,58	0,72
ИВ ДАДд, %	53 [51;56]	28 [27;30]	-51	0,49	76 [75;81]	29 [28;30]	-64	0,52	0,68
ИВ ДАДн, %	53 [51;54]	27 [26;29]	-47	0,53	73 [65;77]	27 [26;28]	-63	0,54	0,66
ВарСАДд, мм рт. ст.	12 [11;13]	11 [10;12]	-15	0,71	14 [13;16]	13 [12;14]	-7	0,9	0,72
ВарСАДн, мм рт. ст.	12 [11;13]	10 [9;11]	-17	0,68	15 [14;17]	9 [10;12]	-43	0,64	0,68
ВарДАДд, мм рт. ст.	11 [10;12]	8 [7;9]	-20	0,65	13 [12;14]	11 [10;12]	-27	0,72	0,67
ВарДАДн, мм рт. ст.	12 [11;13]	9 [8;10]	-25	0,62	11 [10;12]	9 [8;10]	-18	0,73	0,81
ВУП САД, мм рт. ст.	45 [44;46]	35 [33;36]	-24	0,62	51 [50;54]	38 [36;39]	-21	0,68	0,76
ВУП ДАД, мм рт. ст.	34 [31;36]	26 [25;27]	-26	0,61	51 [47;53]	30 [29;32]	-30	0,62	0,84
СУП САД, мм рт. ст./ч	17 [16;18]	12 [11;13]	-29	0,54	17 [16;18]	13 [12;17]	-24	0,56	0,88
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	16 [15;17]	12 [11;13]	-19	0,58	16 [14;20]	13 [11;15]	-30	0,52	0,76

Примечание/Note: Δ – разница показателей в % по сравнению с исходными, p1 и p2 – статистическая значимость различий показателей до и через 24 недели лечения, p3 – статистическая значимость межгрупповых различий (Δ – difference in indicators in % compared to baseline, p1 and p2 – statistical significance of differences in indicators before and after 24 weeks of treatment, p3 – statistical significance of intergroup differences)

В ходе наблюдения за участниками исследования явлений лекарственной непереносимости и иных нежелательных реакций зарегистрировано не было, назначенная терапия принималась непрерывно всеми пациентами.

Обсуждение результатов

Не вызывает сомнения, что АГ, СД2 и НАЖБП имеют тесную патогенетическую связь и представляют серьезную проблему здравоохранения. Одно из важных направлений снижения риска сердечно-сосудистых катастроф у данной категории больных – повышение эффективности антигипертензивной терапии. В проведенном исследовании предпринята попытка оценки эффективности комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с и без НАЖБП при различных полиморфных вариантах гена CYP2C9.

При оценке исходных показателей установлены более высокие значения офисных САД и ДАД, параметров СМАД у пациентов с НАЖБП, что могло быть обусловлено более выраженной активацией симпатоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, инсулинорезистентностью, системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией, дисбалансом адипокина и лептина. Данные согласуются с результатами исследования Fresneda S. с соавторами, в котором установлено, что по мере увеличения индекса FLI в группах пациентов с НАЖБП наблюдались более высокие значения ИМТ, окружности талии, уровня АД, гликемии и атерогенных фракций липидного спектра

крови [11]. В другой работе, где проводилась оценка показателей СМАД у больных с АГ и НАЖБП, также выявлены большие значения САД24 и ДАД24 в сравнении с таковыми у лиц с изолированной АГ [12].

Использование Амл/Ол-М в течение 24 недель участниками нашего исследования обеспечивало значимую антигипертензивную эффективность вне зависимости от наличия НАЖБП. Однако в группе без НАЖБП имелась тенденция к более быстрому и частому достижению ЦУ АД, а также меньшей потребности в назначении максимальных дозировок применяемых препаратов. Возможно это обусловлено исходными характеристиками больных без НАЖБП: меньшими значениями САД и ДАД на момент включения в исследование. Кроме того, как известно, наличие метаболических нарушений, в частности НАЖБП, утяжеляет течение АГ и зачастую требует интенсификации фармакотерапии.

В то же время по результатам СМАД на фоне лечения именно в группе лиц с АГ и НАЖБП регистрировались статистически более значимые позитивные изменения всех исследуемых показателей в сравнении с группой больных АГ. Отчасти данные результаты подтверждаются некоторыми исследованиями. Например, в работе Ram CV с соавторами применение Амл/Ол-М пациентами с АГ и СД2 в максимальных дозах (10/40 мг/сут) оказалось недостаточно результативным, что потребовало инициации 2-й фазы исследования – добавления гидрохлортиазида 12,5-25 мг/сут. Спустя 18 недель лечения частота достижения офисных ЦУ АД (<130/80 мм рт. ст.) составила 62% [13].

Таблица 5. Изменение показателей СМАД при использовании комбинации амлодипина и олмесартана медоксомила у больных с полиморфным вариантом CYP2C9*3 [составлено авторами]

Table 5. Changes in ABPM parameters when using a combination of amlodipine and olmesartan medoxomil in patients with the polymorphic variant CYP2C9*3 [compiled by the authors]

Показатель	Подгруппа 1.3 (n=5)				Подгруппа 2.3 (n=6)				
	Исходно	Через 24 недели	Δ, %	p1	Исходно	Через 24 недели	Δ, %	p2	p3
САД24, мм рт. ст.	146 [145;149]	123 [122;127]	-15	0,72	157 [152;161]	123 [122;127]	-22	0,68	0,8
ДАД24, мм рт. ст.	86 [84;87]	76 [75;79]	-14	0,74	96 [95;98]	76 [75;79]	-19	0,66	0,8
САДд, мм рт. ст.	147 [146;148]	127 [126;128]	-13	0,8	160 [158;162]	127 [126;128]	-20	0,68	0,78
ДАДд, мм рт. ст.	88 [87;91]	77 [77;79]	-12	0,82	98 [95;99]	77 [76;78]	-19	0,7	0,82
САДн, мм рт. ст.	151 [149;154]	127 [125;127]	-16	0,78	147 [146;154]	122 [121;124]	-20	0,7	0,84
ДАДн, мм рт. ст.	93 [92;94]	76 [75;77]	-13	0,86	96 [94;98]	73 [72;74]	-23	0,66	0,64
ИБ САДд, %	56 [55;67]	34 [31;36]	-40	0,68	72 [66;75]	34 [30;35]	-58	0,58	0,7
ИБ САДн, %	61 [59;62]	31 [30;32]	-51	0,7	78 [70;85]	31 [30;32]	-56	0,6	0,72
ИБ ДАДд, %	52 [51;54]	28 [27;29]	-44	0,72	78 [70;85]	29 [28;30]	-63	0,54	0,64
ИБ ДАДн, %	51 [48;53]	27 [26;28]	-45	0,74	75 [74;80]	27 [26;28]	-61	0,56	0,72
ВарСАДд, мм рт. ст.	12 [11;13]	10 [9;11]	-17	0,8	14 [13;16]	10 [9;12]	-26	0,7	0,8
ВарСАДн, мм рт. ст.	11 [10;12]	9,5 [9;10]	-17	0,8	16 [14;17]	11 [10;13]	-33	0,66	0,74
ВарДАДд, мм рт. ст.	11 [10;12]	9 [8;10]	-18	0,78	13 [12;14]	10 [9;11]	-27	0,64	0,76
ВарДАДн, мм рт. ст.	12 [11;13]	9 [8;10]	-25	0,7	11 [10;12]	8,3 [8;10]	-36	0,58	0,78
ВУП САД, мм рт. ст.	43 [40;44]	33 [32;34]	-18	0,78	51 [50;54]	39 [36;41]	-22	0,62	0,84
ВУП ДАД, мм рт. ст.	35 [34;36]	27 [26;28]	-22	0,72	51 [47;53]	31 [30;32]	-32	0,64	0,8
СУП САД, мм рт. ст./ч	18 [17;19]	14 [12;15]	-25	0,7	17 [16;18]	14 [12;15]	-21	0,7	0,82
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	15 [14;17]	12 [11;13]	-21	0,68	16 [14;19]	12 [11;14]	-24	0,68	0,86

Примечание/Note: Δ – разница показателей в % по сравнению с исходными, p1 и p2 – статистическая значимость различий показателей до и через 24 недели лечения, p3 – статистическая значимость межгрупповых различий (Δ – difference in indicators in % compared to baseline, p1 and p2 – statistical significance of differences in indicators before and after 24 weeks of treatment, p3 – statistical significance of intergroup differences)

Нами было установлено более значимое улучшение показателей СМАД у больных с подобным фенотипом. Вероятно, данные результаты подтверждают более высокую эффективность и целесообразность применения именно ФК со старта терапии, как и регламентируют современные клинические рекомендации.

В то же время клинические эффекты Амл/Ол-М были продемонстрированы вне зависимости от генетических особенностей пациентов: при всех трех выделенных полиморфизмах гена CYP2C9 выявлена высокая антигипертензивная эффективность терапии. Тем не менее статистически значимые позитивные изменения СМАД регистрировались в подгруппах с аллелем CYP2C9*1/*1. Можно полагать, что невысокая распространенность аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 в группах затрудняет получение достоверных результатов, что совпадает с данными других российских исследователей [14]. Причиной этому могут являться особенности биотрансформации Ол-М: в этих процессах не участвует система цитохрома P450, а его превращение из пролекарства в активный метаболит происходит в слизистой оболочке кишечника путем гидролиза [8]. В свою очередь, биотрансформация Амл происходит с помощью изофермента CYP3A4, полиморфные варианты которого нами не определялись. Кроме того, полученные результаты исследования отчасти могут быть обусловлены тем, что Ол-М является высокоселективным БРА, и в сравнении с другими

представителями этого класса, чтобы заблокировать 50% АТ1-рецепторов к ангиотензину II, требуется меньшая его концентрация: в 1,2 раза, чем телмисартана, в 12 раз, чем лозартана [15]. Таким образом, фармакологические особенности Ол-М, в том числе в комбинации с Амл, позволяют успешно применять его у широкого круга пациентов, в частности, при сочетании АГ с СД2 и НАЖБП.

Заключение

У пациентов с АГ, СД2 и НАЖБП в сравнении с лицами без стеатоза печени, на момент включения в исследование регистрировались более высокие значения офисных САД и ДАД, что потребовало коррекции доз назначенных антигипертензивных препаратов в процессе наблюдения. Вместе с тем применение ФК Амл/Ол-М сопровождалось статистически более выраженными позитивными изменениями параметров СМАД у больных с НАЖБП в отличие от пациентов с изолированной АГ. Положительные эффекты проводимой терапии наблюдались при всех выделенных полиморфизмах гена CYP2C9, что дает возможность применения данной ФК вне зависимости от носительства какого-либо из этих аллельных вариантов. Полученные в ходе наблюдения результаты позволяют предположить, что ФК Амл/Ол-М может быть успешно использована для лечения АГ у лиц с СД2 и НАЖБП независимо от полиморфизма гена CYP2C9.

Список литературы/ References:

- Cowie CC. Diabetes Diagnosis and Control: Missed Opportunities to Improve Health: The 2018 Kelly West Award Lecture. *Diabetes Care*. 2019 Jun;42(6):994-1004. <https://doi.org/10.2337/dci18-0047>
- Kasper P, Martin A, Lang S et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin Res Cardiol*. 2021 Jul;110(7):921-937. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01709-7>
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг. Сахарный диабет. 2023;26(2):104-123. <https://doi.org/10.14341/DM13035>
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104-123. (in Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM13035>
- Баланова ЮА, Шальнова СА, Имаева АЭ и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(4):450-466. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466>
- [Balanova YA, Shalnova SA, Imaeva AE et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSE-RF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(4):450-466 (in Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466>
- Недогода СВ, Сабанов АВ. Достижение целевого артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии в условиях реальной клинической практики. Российский кардиологический журнал. 2018;(11):100-109. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-100-109>
- [Nedogoda SV, Sabanov AV. Achievement of target blood pressure in patients with arterial hypertension on the background of antihypertensive therapy in real clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(11):100-109. (in Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-100-109>
- Кобалава ЖД, Конради АО, Недогода СВ и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
- [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>
- Кисляк ОА, Жернакова ЮВ, Аксенова АВ, Чазова ИЕ. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии: применение фиксированных комбинаций в лечении больных артериальной гипертонией. Системные гипертензии. 2024;21(1):5-13. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-5-13>
- [Kisliak OA, Zhernakova JV, Aksenova AV, Chazova IE. Russian medical society expert consensus on arterial hypertension: use of fixed combinations in the treatment of patients with arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2024;21(1):5-13. (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-5-13>
- Синицина ИИ, Боярко АВ, Темирбулатов ИИ. Клиническая фармакогенетика блокаторов рецепторов ангиотензина II. Фармакогенетика и фармакоэкономика. 2020;(1):19-25. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2020-1-19-25>
- [Sinititsina II, Boyarko AV, Temirbulatov II. Clinical pharmacogenetics of angiotensin II receptor blockers. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2020;(1):19-25. (in Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2020-1-19-25>
- Луконин ИА, Скибицкий ВВ, Фендрикова АВ и др. Эффективность комбинированной антигипертензивной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертонией, сочетанной с сахарным диабе-
- том 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени. Системные гипертензии. 2022;19(1):31-38. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-31-38>
- [Lukonin IA, Skibitsky VV, Fendrikova AV et al. Efficiency of combined antihypertensive pharmacotherapy in patients with arterial hypertension, combined with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease. *Systemic Hypertension*. 2022;19(1):31-38. (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-31-38>
- Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Жаркова МС и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):104-140. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>
- [Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):104-140. (in Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>
- Fresneda S, Abbate M, Busquets-Cortés C et al. Sex and age differences in the association of fatty liver index-defined non-alcoholic fatty liver disease with cardiometabolic risk factors: a cross-sectional study. *Biol Sex Differ*. 2022 Nov 4;13(1):64. <https://doi.org/10.1186/s13293-022-00475-7>
- Стаценко МЕ, Стрельцова АМ. Суточный профиль артериального и центрального аортального давления у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2023;4(1):61-67. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2023-4-1-61-67>
- [Statsenko ME, Streltsova AM. Daily profile of arterial and central aortic pressure in patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(1):61-67. (in Russ.). <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2023-4-1-61-67>
- Ram CV, Sachson R, Littlejohn T et al. Management of hypertension in patients with diabetes using an amlodipine-, olmesartan medoxomil-, and hydrochlorothiazide-based titration regimen. *Am J Cardiol*. 2011 May 1;107(9):1346-52. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.12.045>
- Мирзаев КБ, Федоринов ДС, Иващенко ДВ, Сычев ДА. Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома P450 и мембранных транспортеров в российской популяции. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(3):393-406. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-3-393-406>
- [Mirzaev KB, Fedorinov DS, Ivashchenko DV, Sychev DA. Multi-Ethnic Analysis of Cardiac Pharmacogenetic Markers of Cytochrome p450 and Membrane Transporters Genes in the Russian Population. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):393-406. (in Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-3-393-406>
- Mire DE, Silfani TN, Pugsley MK. A review of the structural and functional features of olmesartan medoxomil, an angiotensin receptor blocker. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005 Nov;46(5):585-93. <https://doi.org/10.1097/01.fjc.0000180902.78230.f0>

Оценка функциональной значимости стенозов коронарных артерий с помощью определения фракционного резерва кровотока на основании данных компьютерной томографической ангиографии

*Балахонова А.А.¹, Веселова Т.Н.¹, Сухинина Т.С.¹, Благодосклонова Е.Р.², Калугина М.Д.³, Гаврилов А.В.⁴, Аксенов А.А.³, Лобанов А.И.⁵, Арутюнян Г.К.¹, Певзнер Д.В.¹, Терновой С.К.^{1,6}

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация;

²Общество с ограниченной ответственностью «Гаммамед-Софт», 3-й Самотечный пер., д. 11, стр. 1, г. Москва 127473, Российская Федерация;

³Общество с ограниченной ответственностью «ТЕСИС», ул. Юннатов д. 18, г. Москва 127083, Российская Федерация;

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Ленинские Горы, д. 1, г. Москва 119991, Российская Федерация;

⁵ФГАУ ВО «Московский физико-технический институт», Институтский переулок, д. 9, Московская область, г. Долгопрудный 141701, Российская Федерация;

⁶ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва 119048, Российская Федерация.

Аннотация

Актуальность. Для определения тактики лечения и показаний к реваскуляризации миокарда у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий (КА) нередко необходима функциональная оценка гемодинамической значимости поражения коронарного русла. При проведении коронароангиографии (КАГ) это можно сделать с помощью измерения фракционного резерва кровотока (ФРК), который называют «золотым стандартом» определения гемодинамической значимости стенозов КА. Для неинвазивной визуализации КА используется компьютерная томографическая ангиография (КТА). Метод определения ФРК на основании данных КТА (ФРК_{КТ}) – HeartFlow FFR-CT (HeartFlow, Redwood City, CA) обладает доказанной диагностической точностью и включен в клинические рекомендации Американской ассоциации кардиологов. На территории РФ программное обеспечение для расчета ФРК_{КТ} отсутствует, поэтому разрабатываются алгоритмы таких расчетов.

Цель. Провести сравнительный анализ данных ФРК_{КТ} и инвазивно измеренного ФРК (ФРК_{ИНВ}) у пациентов со стенозами КА средней степени выраженности.

Материалы и методы. В исследование включены 20 пациентов с болями в груди и подозрением на ишемическую болезнь сердца (ИБС) или известной ИБС. После проведения стандартного клинико-инструментального обследования, исключения диагноза острого инфаркта миокарда выполняли КТА на 640-срезовом компьютерном томографе. В случае выявления по данным КТА стеноза средней степени выраженности (50–85%) в одной КА строили трехмерную математическую модель коронарного кровотока с использованием отечественного алгоритма расчета ФРК_{КТ}. Данные ФРК_{КТ} сопоставляли с данными ФРК_{ИНВ}, значение которого равно или менее 0,8 указывало на функциональную значимость стеноза КА.

Результаты. В окончательный анализ показателей ФРК_{КТ} и ФРК_{ИНВ} включены 13 пациентов. В 35% случаев не удалось построить математическую модель для расчета ФРК_{КТ} из-за выраженного кальциноза КА. Корреляционный анализ показал сильную и статистически значимую взаимосвязь показателей ФРК_{КТ} и ФРК_{ИНВ}. Коэффициент Пирсона составил 0,86.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о хорошей сопоставимости ФРК_{КТ} и ФРК_{ИНВ} в определении функционально значимых стенозов КА. Несмотря на определенные ограничения, метод неинвазивного расчета ФРК на основании данных КТА является перспективным направлением совершенствования неинвазивного обследования пациентов с ИБС. Для дальнейшего изучения и использования методики требуются автоматизация алгоритма расчета ФРК_{КТ} и проведение исследований с включением большего числа пациентов.

Ключевые слова: компьютерная томографическая ангиография (КТА) коронарных артерий, фракционный резерв кровотока (ФРК), неинвазивный ФРК_{КТ}, ишемическая болезнь сердца (ИБС), атеросклероз коронарных артерий

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке. Вклад по системе Credit: Балахонова А.А.: визуализация, проведение исследования, написание-редактирование рукописи; Веселова Т.Н., Сухинина Т.С.: концептуализация, методология, написание-рецензирование рукописи, администрирование исследования; Благодосклонова Е.Р., Калугина М.Д., Гаврилов А.В., Аксенов А.А., Лобанов А.И.: программное обеспечение, формальный анализ, проведение исследования; Арутюнян Г.К.: визуализация, проведение исследования; Певзнер Д.В., Терновой С.К.: руководство исследованием, концептуализация, администрирование исследования.

Этические нормы. Все пациенты до включения в исследование подписали информированное согласие.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии известных конкурирующих финансовых интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на работу, описанную в этой статье.

Сведения об авторах:

***Автор, ответственный за переписку: Балахонова Анастасия Андреевна**, врач-кардиолог, аспирант, отдел неотложной кардиологии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, 121552, Российская Федерация, e-mail: lyutovaanastasya@yandex.ru, ORCID: 0009-0002-9640-4474

Веселова Татьяна Николаевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, отдел рентгеновской компьютерной томографии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, г. Москва, Российская Федерация, e-mail: tnikeselova@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8319-3714

Сухинина Татьяна Сергеевна, к.м.н., старший научный сотрудник, отдел неотложной кардиологии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, e-mail: sukhinina.t@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5509-6623

Благосклонова Евгения Романовна, старший научный сотрудник, ООО «Гаммамед-Софт», г. Москва, Российская Федерация, e-mail: erblagosklonova@multivox.ru, ORCID: 0000-0002-4678-060X

Калугина Мария Денисовна, инженер, ООО «ТЕСИС», г. Москва, Российская Федерация, e-mail: mkalugina@flowvision.ru, ORCID: 0000-0002-0985-6409

Гаврилов Андрей Васильевич, к.т.н., заведующий лабораторией, лаборатория медицинских компьютерных систем, Научно-исследовательский институт ядерной физики им. Д.В. Скобельцына, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», г. Москва, Российская Федерация, e-mail: agavrilov49@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7838-584X

Аксенов Андрей Александрович, к.ф.-м.н., технический директор, ООО «ТЕСИС», г. Москва, Российская Федерация, e-mail: andrey@tesis.com.ru, ORCID: 0000-0001-8498-9984

Лобанов Алексей Иванович, д.ф.-м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт», Институтский переулок, г. Долгопрудный, Российская Федерация, e-mail: lobanov.ai@phystech.edu, ORCID: 0000-0003-0391-3289

Арутюнян Гоар Кимовна, к.м.н., научный сотрудник, отдел рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, e-mail: argoar@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8600-3189

Певзнер Дмитрий Вольфович, д.м.н., руководитель отдела неотложной кардиологии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, e-mail: pevsner@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5290-0065

Терновой Сергей Константинович, д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель отдела рентгеновской компьютерной томографии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России; заведующий кафедрой лучевой диагностики и терапии, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация; e-mail: prof_ternovoy@list.ru, ORCID: 0000-0003-4374-1063

Для цитирования: Балахонова А.А., Веселова Т.Н., Сухинина Т.С., Благосклонова Е.Р., Калугина М.Д., Гаврилов А.В., Аксенов А.А., Лобанов А.И., Арутюнян Г.К., Певзнер Д.В., Терновой С.К. Оценка функциональной значимости стенозов коронарных артерий с помощью определения фракционного резерва кровотока на основании данных компьютерной томографической ангиографии. Системные гипертензии. 2024;21(2):41-47. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-2-41-47>

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of functional significance of coronary arteries stenoses with estimation of fractional flow reserve based on computed tomography angiography data

*Anastasia A. Balakhonova¹, Tatiana N. Veselova¹, Tatyana S. Sukhinina¹, Evgenia R. Blagosklonova², Maria D. Kalugina³, Andrey V. Gavrilov⁴, Andrey A. Aksenov³, Alexey I. Lobanov⁵, Gohar K. Arutunyan¹, Dmitry V. Pevzner¹, Sergey K. Ternovoy^{1,6}

¹A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology, St. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation;

²Gammamed-Soft Ltd, 3d Samotyochny Lane, 11/1, Moscow 127473, Russian Federation;

³Tesis Ltd, St. Yunnatov, 18, Moscow 127083, Russian Federation;

⁴M.V. Lomonosov Moscow State University, Leninskiye Gory, 1, Moscow 119991, Russian Federation;

⁵Moscow Institute for Physics and Technology, Institutsky Lane, 9, Moscow Region, Dolgoprudny 141701, Russian Federation;

⁶I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, St. Trubetskaya, 8/2, Moscow 119048, Russian Federation.

Abstract

Relevance. In patients with coronary artery disease (CAD) it is necessary to evaluate the functional significance of coronary tree lesion for determining of management and indications for myocardial revascularization. During invasive coronary angiography (ICA) it can be made by measurement of fractional flow reserve (FFR), which is called the «gold standard» of functional significance of coronary artery (CA) evaluation. For noninvasive visualization of CA is used coronary

computed tomography angiography (CTA). The method of definition of FFR based on CTA data (FFR_{CT}) – HeartFlow FFR-CT (HeartFlow, Redwood City, CA) has proved diagnostic accuracy and includes in clinical guidelines of American College of Cardiology. In Russian Federation there is no a software for FFR_{CT} estimation, so algorithms are developed for this computation.

Purpose. To provide comparative analysis of FFR_{CT} and invasive measuring FFR (FFR_{INV}) in patients with moderate stenoses of CA.

Materials and methods. In trial included 20 patients with chest pain and suspected or known ischemic heart disease (IHD). As usual clinical and instrumental care was provided and acute myocardial infarction was excluded CTA on 640-slices computed tomography was performed. If CTA determine in one CA a moderate stenosis (50–85%) the three-dimensional mathematical model of coronary tree was created with domestic algorithms of FFR_{CT} calculation. FFR_{CT} compared with FFR_{INV} data, the mean of FFR_{INV} equal or less than 0,8 indicated the functional significance of CA stenosis.

Results. In final analysis of FFR_{CT} and FFR_{INV} parameters were included 13 patients. In 35% cases a mathematical model for FFR_{CT} calculation was not created because of severe calcification of CA. Correlation analysis shows the strong and statistically significant association between FFR_{CT} and FFR_{INV} parameters. Pearson coefficient is 0,86.

Conclusions. Derived results revealed a good correlation between FFR_{CT} and FFR_{INV} in identifying of functional significance of CA stenoses. Despite of some limitations, method of noninvasive FFR calculation based on CTA data is a perspective direction of noninvasive examination development in patients with IHD. For future studying and using of method it is necessary to make algorithm of FFR_{CT} calculation automatically and to provide trials with more including participants.

Keywords: coronary computed tomography angiography (CTA), fractional flow reserve (FFR), noninvasive FFR_{CT}, ischemic heart disease (IHD), coronary artery disease (CAD)

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing. Deposit using the Credit system: Anastasia A. Balakhonova: visualization, investigation, writing – original draft; Tatiana N. Veselova, Tatyana S. Sukhinina: conceptualization, methodology, writing – review & editing, project administration; Evgenia R. Blagosklonova, Maria D. Kalugina, Andrey V. Gavrilov, Andrey A. Aksenov, Alexey I. Lobanov: software, formal analysis, investigation; Gohar K. Arutunyan: visualization, investigation; Dmitry V. Pevzner, Sergey K. Ternovoy: supervision, conceptualization, project administration.

Ethic rules. All participants wrote the informed agreement before including in the trial.

Founding source. The authors declare that there is not conflict of interest.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interest.

Information about authors:

***Corresponding author: Anastasia A. Balakhonova**, Cardiologist, Postgraduate, Emergency Cardiology Department, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, St. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, e-mail: lyutovaanastasya@yandex.ru, ORCID: 0009-0002-9640-4474

Tatiana N. Veselova, Dr. Of Sci. (Med.), Leading Researcher, Computed Tomography Department, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, e-mail: tnikveselova@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8319-3714

Tatyana S. Sukhinina, Cand. Of Sci. (Med.), Senior Researcher, Emergency Cardiology Department, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, e-mail: sukhinina.t@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5509-6623

Evgenia R. Blagosklonova, Senior Research Scientist, Gammamed-Soft, Ltd, Moscow, Russian Federation, e-mail: erblagosklonova@multivox.ru, ORCID: 0000-0002-4678-060X

Maria D. Kalugina, Engineer, TESIS Ltd, Moscow, Russian Federation, e-mail: mkalugina@flowvision.ru, ORCID: 0000-0002-0985-6409

Andrey V. Gavrilov, Cand. Of Sci. (Tech.), Head of Laboratory, Laboratory of Medical Computing System, D.V. Skobeltsyn Institute of nuclear physics, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation, e-mail: agavrilov49@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7838-584X

Andrey A. Aksenov, Cand. Of Sci. (Phys.–Math.), Technical Director, TESIS Ltd, Moscow, Russian Federation, e-mail: andrey@tesis.com.ru, ORCID: 0000-0001-8498-9984

Alexey I. Lobanov, Dr. Of Sci. (Phys.–Math.), Moscow Institute for Physics and Technology, Dolgoprudny, Russian Federation, e-mail: lobanov.ai@phystech.edu, ORCID: 0000-0003-0391-3289

Gohar K. Arutunyan, Cand. Of Sci. (Med.), Researcher, Department of X-ray Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, e-mail: argoar@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8600-3189

Dmitry V. Pevzner, Dr. Of Sci. (Med.), Head of Emergency Cardiology Department, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, e-mail: pevsner@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5290-0065

Sergey K. Ternovoy, Dr. Of Sci. (Med.), Prof., Acad. of RAS, Head of Computed Tomography Department, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology; Head of Department of Radiation Diagnostics and Therapy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation; e-mail: prof_ternovoy@list.ru, ORCID: 0000-0003-4374-1063

For citation: Anastasia A. Balakhonova, Tatiana N. Veselova, Tatyana S. Sukhinina, Evgenia R. Blagosklonova, Maria D. Kalugina, Andrey V. Gavrilov, Andrey A. Aksenov, Alexey I. Lobanov, Gohar K. Arutunyan, Dmitry V. Pevzner, Sergey K. Ternovoy. Evaluation of functional significance of coronary arteries stenoses with estimation of fractional flow reserve based on computed tomography angiography data. Systemic Hypertension. 2024;21(2):41-47 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-2-41-47>

Статья поступила в редакцию/ The article received: 24.05.2024

Статья принята к печати/ The article approved for publication: 07.06.2024

Введение

Ведущей причиной ишемической болезни сердца (ИБС) является атеросклероз коронарных артерий (КА). Для определения тяжести поражения коронарного русла используют инвазивную коронароангиографию (КАГ). Несмотря на то, что диаметр стеноза КА и протяженность поражения могут влиять на тяжесть ишемии миокарда, во многих случаях только визуального анализа степени стенозирования недостаточно для уточнения его гемодинамической значимости. Необходима функциональная оценка, которая может быть выполнена во время КАГ с помощью определения фракционного резерва кровотока (ФРК) [1]. Эта методика основана на измерении трансстенозического градиента в условиях максимальной гиперемии с использованием одноразового датчика давления [2]. В международных клинических исследованиях FAME, FAME II и DEFER была продемонстрирована клиническая эффективность чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) на основании данных ФРК [3, 4, 5]. Таким образом, ФРК стал «золотым стандартом» для оценки функциональной значимости стеноза и принятия решения о реваскуляризации пораженной КА. На основании данных рандомизированных клинических исследований (РКИ) определено значение ФРК ниже 0,80, которое считается лучшим показателем гемодинамической значимости стеноза [2]. Хотя ФРК является надежным инструментом для оценки функциональной значимости стеноза, его применение в клинической практике ограничено из-за высокой стоимости одноразовых катетеров и инвазивности. Компьютерная томографическая ангиография (КТА) КА служит надежной альтернативой КАГ. При выявлении стенозов средней степени выраженности для определения их гемодинамической значимости необходима функциональная оценка. Последние достижения в области математического моделирования расширили возможности КТА. Постобработка изображений КА позволяет моделировать гемодинамические параметры коронарного русла с последующим расчетом ФРК на основании данных КТА (ФРК_{КТ}) [6]. Метод ФРК_{КТ} в сочетании с данными КТА КА теперь может предоставить как анатомические, так и функциональные характеристики состояния коронарного русла, поэтому расчет ФРК_{КТ} является перспективным методом, позволяющим по результатам КТА оценить функциональную значимость выявленных стенозов. Доказанной диагностической точностью по отношению к инвазивно измеренному ФРК (ФРК_{ИНВ}) обладает метод HeartFlow FFR-CT (HeartFlow, Redwood City, CA) [7]. На сегодняшний день это единственная коммерчески доступная методика расчета ФРК_{КТ}, одобренная Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration (FDA)) и Национальным институтом здравоохранения и совершенства медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence (NICE)) [8, 9]. Необходимость передачи данных для расчета ФРК_{КТ} из центра, где проводилось исследование, в компанию HeartFlow, а затем обратно лечащему врачу, связанные с этим дополнительные затраты средств и времени, а также высокая стоимость самой методики ограничивают её применение в повседневной клинической практике. На территории Российской Федерации в настоящее время нет доступного системного программного обеспечения для расчета ФРК_{КТ}. В связи с перспективными диагностическими

возможностями метода разрабатывается математическая модель коронарного кровотока для расчета ФРК_{КТ}.

Цель: провести сравнительный анализ данных расчетного ФРК (ФРК_{КТ}) и инвазивно измеренного ФРК (ФРК_{ИНВ}) у пациентов со стенозами КА средней степени выраженности.

Материалы и методы

В пилотное исследование, проходившее на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, включены 20 пациентов с болями в груди и выявленным по данным КТА стенозом средней степени выраженности (50-85%) в одной КА. Всем пациентам был исключен острый инфаркт миокарда (ИМ) на основании комплексного обследования, включающего анализ крови на высокочувствительный тропонин. Помимо острого ИМ, критериями исключения из исследования являлись стенокардия напряжения 3-4 функционального класса, наличие более одного стеноза в исследуемой КА >50%, крупноочаговый ИМ в анамнезе в бассейне исследуемой КА, операция коронарного шунтирования в анамнеза, недавнее (менее 1 месяца) ЧКВ со стентированием КА, почечная недостаточность, аллергия на йодсодержащие препараты, беременность. Все пациенты подписали информированное согласие на проведение КТА КА и КАГ с измерением ФРК_{ИНВ}. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, госпитализированных с жалобами на боль в груди [Собственное наблюдение]

Table 1. Clinical characteristic of patients, hospitalized with chest pain [Own observation]

Показатель	Значение
Количество пациентов, n (%)	20 (100%)
Средний возраст, годы (M±σ)	59,95±10,08
Пол: м/ж, n (%)	14/6 (70%/ 30%)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	14 (70%)
ЧКВ со стентированием КА в анамнезе, n (%)	15 (75%)
Артериальная гипертония, n (%)	17 (85%)
Сахарный диабет, n (%)	3 (15%)
Курение, n (%)	12 (60%)

Примечание/ Note: ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство (PCI – percutaneous coronary intervention), КА – коронарная артерия (CA – coronary artery).

Компьютерная томографическая ангиография коронарных артерий

КТА КА выполняли на 640-срезовом компьютерном (Aquilion 640, Canon, Япония) с внутривенным введением 50-70 мг (в зависимости от массы тела пациента) контрастного препарата со скоростью 5 мл/с при ретроспективной кардиосинхронизации. За один оборот рентгеновской трубки, составляющий по времени 0,275 с, одновременно выполнялось 640 томографических срезов толщиной 0,5 мм, без движения стола. Напряжение на рентгеновской трубке составляло 100 кВ при индексе массы тела (ИМТ) <25 кг/м² (120 кВ при ИМТ ≥25 кг/м²).

Анализ КА диаметром более 1,0 мм осуществлялся на рабочей станции Vitrea Fx 6.2 (Vital Images, Minnetonka, Minnesota, США) с использованием 19-сегментной модели коронарного русла.

Построение модели ФРККТ

Персонифицированная трехмерная геометрическая модель КА строилась по описанной ранее методике [6]. Последовательность построения геометрической модели КА представлена на рисунке 1. Затем с помощью отечественного программного комплекса FlowVision [10] производили автоматическое моделирование гемодинамики в КА и расчет ФРК_{КТ} (рис. 1).

Коронароангиография с измерением ФРКИНВ

Инвазивную КАГ проводили лучевым доступом на установке Allura Xper FD-10. Для достижения максимальной дилатации эпикардиальных артерий и измерения ФРК_{ИНВ} интракоронарно вводили нитроглицерин (250 мкг). После этого датчик подвели к кончику направляющего катетера для измерения давления в проксимальной части коронарного русла. Далее внутрисосудистый датчик заво-

дили не менее, чем на 2 см дистальнее целевого стеноза. С целью достижения максимальной гиперемии интракоронарно вводили папаверин. Для левой коронарной артерии – 12 мг, для правой коронарной артерии – 8 мг. После этого измеряли ФРК_{ИНВ}. Показатель ФРК_{ИНВ} рассчитывали как отношение среднего коронарного давления за местом стеноза к среднему аортальному давлению. Значение ФРК_{ИНВ} ≤ 0,8 указывало на функциональную значимость стеноза КА.

Результаты

В сравнительный анализ показателей ФРК_{КТ} и ФРК_{ИНВ} включены 13 пациентов. В 7 случаях (35%) не удалось построить математическую модель для расчета ФРК_{КТ} из-за выраженного кальциноза КА. Оценка ФРК_{ИНВ} и ФРК_{КТ} проводилась в одной КА каждого пациента (табл. 2).

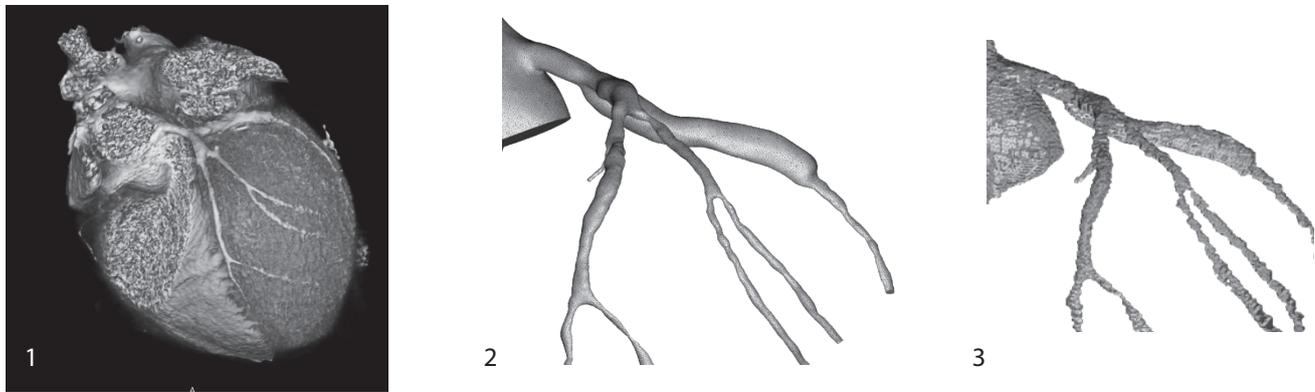


Рисунок 1. Последовательность построения геометрии КА [Собственное наблюдение]

Figure 1. Consequence of CA geometry creating [Own observation]

1 – трехмерная реконструкция КТ-изображений сердца (three-dimensional reconstruction of heart CT-image), 2 – трехмерная математическая модель КА (three-dimensional mathematical model of CA), 3 – полуавтоматическое сглаживание контуров КА в CAD-программе (semiautomatic smoothing of CA contours in CAD-programmer).

Примечание/ Note: КА – коронарная артерия (CA – coronary artery), КТ – компьютерная томография (CT – computed tomography), CAD – программа компьютерного дизайна (computer aided design)

Таблица 2. Сравнение данных ФРК_{ИНВ} и ФРК_{КТ} [Собственное наблюдение]

Table 2. Comparison of FFR_{INV} and FFR_{CT} parameters [Own observation]

Пациент	Коронарная артерия	Степень стеноза, %	ФРК _{ИНВ}	ФРК _{КТ}	Отклонение ФРК _{КТ} от ФРК _{ИНВ} , %
№1	ПНА	85	0,75	0,76	1,3
№2	ПНА	80	0,54	0,5	7,4
№3	ПНА	60	0,89	0,84	5,6
№4	ПНА	85	0,38	0,3	21,1
№5	ПКА	70	0,66	0,62	6,1
№6	ОА	85	0,61	0,5	18
№7	ОА	85	0,68	0,97	42,6
№8	ПНА	65	0,91	0,92	1,1
№9	ПКА	70	0,95	0,9	5,3
№10	ПНА	70	0,58	0,7	20,7
№11	ПНА	70	0,7	0,7	0
№12	ПНА	75	0,74	0,75	1,4
№13	ПНА	60	0,8	0,8	0

Примечание/ Note: ФРК_{ИНВ} – фракционный резерв кровотока, измеренный во время проведения инвазивной коронароангиографии (FFR_{INV} – fractional flow reserve, measured during invasive coronary angiography), ФРК_{КТ} – фракционный резерв кровотока, рассчитанный на основании данных компьютерной томографической ангиографии коронарных артерий (FFR_{CT} – fractional flow reserve, calculated on results of coronary computed tomography angiography), ПНА – передняя нисходящая артерия (LAD – left anterior descending artery), ПКА – правая коронарная артерия (RCA – right coronary artery), ОА – огибающая артерия (LC – left circumflex)

Согласно представленным данным, в 4 случаях значения $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}}$ и $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ различались более, чем на 10%. При этом только в одном случае были получены противоположные результаты: по данным $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}}$ стеноз КА был определен как функционально значимый (0,68), в то время как $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ не выявил функциональную значимость стеноза КА (0,97).

Между показателями $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ и $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}}$ наблюдалась сильная и статистически значимая корреляция. Коэффициент корреляции Пирсона составил 0,86, $P=0,0003$, 95% ДИ: 0,55-0,95 (рис. 2).

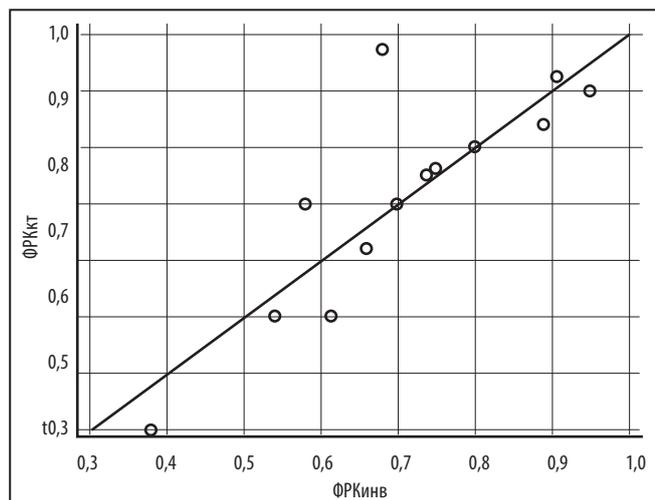


Рисунок 2. График корреляционного анализа $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}}$ и $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ [Собственное наблюдение]

Figure 2. Graphic of correlation analysis of FFRINV and FFRCT [Own observation]

Примечание/ Note: $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}}$ – фракционный резерв кровотока, измеренный во время проведения инвазивной коронароангиографии (FFRINV – fractional flow reserve, measured during invasive coronary angiography), $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ – фракционный резерв кровотока, рассчитанный на основании данных компьютерной томографической ангиографии коронарных артерий (FFRCT – fractional flow reserve, calculated on results of coronary computed tomography angiography)

Пример построения цветной математической модели коронарного кровотока для расчета $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ представлен в нашей предыдущей работе [11].

Обсуждение

В проведенной нами работе для расчета $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ использовали ранее разработанную методику, основанную на построении трехмерной математической модели коронарного русла [6]. Полученные результаты корреляционного анализа показали хорошую сопоставимость $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ и $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}}$, что соответствует данным исследования, проведенного на другой группе пациентов со стенозами КА 50-75%, где коэффициент Пирсона составил 0,97 [11].

Существенным ограничением нашей работы явилось то, что в 35% случаев (7 из 20 пациентов) не удалось построить математическую модель для расчета $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ из-за выраженных артефактов вследствие массивного кальциноза КА, затрудняющего визуализацию просвета КА.

За рубежом единственно доступной методикой расчета $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ является алгоритм, разработанный компанией HeartFlow. Несмотря на определенные недостатки, метод HeartFlow FFR-CT имеет хорошую доказательную базу, что позволило включить его в клинические рекомендации [12].

Алгоритм метода HeartFlow FFR-CT совершенствовался

постепенно. Первоначально выраженный кальциноз являлся ограничением метода, в последующем это было преодолено [13].

В пилотное исследование DISCOVER-FLOW было включено 103 пациента с предполагаемой или известной ИБС и выявленными по данным КТА стенозами КА $\geq 50\%$, проанализировано 159 КА. В качестве референсной методики использовали $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}} \leq 0,8$. Диагностическая точность, чувствительность и специфичность $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ при оценке в каждой артерии составила 84,3%, 87,9% и 82,2%, соответственно. Коэффициент корреляции Пирсона между $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ и $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}}$ равен 0,678, что указывает на умеренную взаимосвязь двух величин [14].

В последующее исследование (DeFACTO) были включены 252 пациента с предполагаемой или известной ИБС и 407 КА со стенозом $\geq 50\%$. Чувствительность и специфичность $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ по отношению к $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}} \leq 0,8$ оказались ниже, чем в исследовании DISCOVER-FLOW, и составили 80% и 61%, соответственно [15]. Проведенный позже анализ Leipsic и соавт. показал, что более низкий показатель специфичности мог быть обусловлен тем, что в 28% случаев пациенты не получали бета-блокаторы перед проведением КТА КА, а в 25% случаев – нитроглицерин [16].

В исследовании NXT так же изучалась диагностическая точность $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ по отношению к $\text{ФРК}_{\text{ИНВ}} \leq 0,8$ в определении функционально значимых стенозов КА. У 251 пациента с подозрением на ИБС проанализировано 484 КА со стенозами 30-90%. Чувствительность и специфичность изучаемой методики составили 84% и 86%, соответственно [17]. По мнению авторов, улучшение диагностических показателей в исследовании NXT по сравнению с исследованием DISCOVER-FLOW, в частности в отношении специфичности, обусловлено улучшением физиологического моделирования и технологии $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$, а также повышенным вниманием к качеству КТ-изображений и соблюдению официальных рекомендаций по получению КТА [17]. Нитроглицерин сублингвально перед КТА получили 99% пациентов, в технологии $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ были усовершенствованы физиологические модели микроциркуляторного сопротивления и автоматизированные методы обработки изображений для более точной идентификации границы просвета. Тем не менее у 13% пациентов, первоначально планирующих для включения в исследование с определением $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$, были получены непригодные для этого изображения КТА [17].

В настоящее время особое внимание уделяется изучению прогностических возможностей расчета $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$. Так, в работе Wada и соавт. оценивалась способность $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ предсказывать развитие нежелательных сердечно-сосудистых событий у пациентов с подозрением на ИБС. Включенным в исследование 933 пациентам в возрасте 50-74 лет была выполнена КТА КА. В течение 2 лет наблюдения частота развития нежелательных сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, проведение реваскуляризации миокарда спустя 3 месяца после КТА КА, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, сердечная недостаточность, заболевание аорты) была выше в группе пациентов со стенозами КА $\geq 50\%$ по сравнению с группой пациентов со стенозами КА $< 50\%$ (6,11 против 1,16 на 100 пациент-лет). У 241 пациента со стенозами КА $\geq 50\%$ и рассчитанным $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ анализ пропорциональных рисков показал, что более низкий показатель $\text{ФРК}_{\text{КТ}}$ так же, как сахарный диабет и низкий уровень

липопротеидов высокой плотности, связан с частотой развития нежелательных сердечно-сосудистых событий. У пациентов с наличием всех трех факторов отношение рисков выше, чем у пациентов с 0-2 факторами (ОР-6,01; 95% ДИ 2,77-13,03) [18]. Авторы другого исследования [19] изучали прогностическую ценность расчета ФРК_{КТ} за 3-летний период наблюдения у пациентов, включенных в ADVANCE registry [20]. В анализ включены 900 пациентов со стабильной ИБС и выявленными по данным КТА стенозами КА $\geq 30\%$. Частота наступления первичной конечной точки (смерть от всех причин, развитие нефатального ИМ) у пациентов с ФРК_{КТ} $> 0,8$ (n=523) была в 3,2 раза ниже по сравнению с пациентами с ФРК_{КТ} $\leq 0,8$ (n=377) (P<0,001). Частота наступления вторичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, развитие нефатального ИМ) у пациентов с ФРК_{КТ} $> 0,8$ была в 8,8 раза ниже по сравнению с пациентами с ФРК_{КТ} $\leq 0,8$ (P=0,001). Результаты РКИ

PRECISE, проведенного по этому поводу, оказались неоднозначными, о чем подробно написано в нашей предыдущей работе [21].

Оценка ФРК_{КТ} на основании данных КТА представляется перспективным методом для обследования пациентов перед принятием решения о проведении реваскуляризации миокарда. В нашем небольшом исследовании показана хорошая сопоставимость результатов ФРК_{КТ} и ФРК_{ИНВ} при использовании российской математической модели. Ограничениями метода является трудоемкий ручной процесс реконструкции коронарного русла для каждого пациента, включающий корректное удаление кальцинов, сглаживание контуров КА, удаление коротких и мелких ветвей. Создание алгоритма автоматической обработки геометрии коронарного русла для осуществления расчетов может способствовать дальнейшему изучению и широкому использованию метода.

Список литературы/ References:

1. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Каштанов В.В., и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4076>. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4076>
2. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *The New England Journal of Medicine*. 2009;360(3):213-224. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807611>
3. Fearon WF, Tonino PA, De Bruyne B, et al. Rationale and design of the Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) study. *American Heart Journal*. 2007;154:632-636. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.06.012>
4. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *The New England Journal of Medicine*. 2012;367(11):991-1001. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205361>
5. Beach GJ, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation*. 2001;103:2928-2934. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.24.2928>
6. Терновой С.К., Чеповский А.М., Веселова Т.Н., и др. Математическое моделирование коронарного кровотока для оценки функциональной значимости стенотического поражения по данным компьютерной томографии. Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики. 2019; 9(2):205-12. <http://doi.org/10.21569/2222-7415-2019-9-2-205-212>
7. [Ternovoy S.K., Chepovskiy A.M., Veselova T.N., et al. Mathematical modeling of coronary blood flow to assess the functional significance of stenotic lesion according to computed tomography. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2019; 9(2):205-12. (In Russ.) <http://doi.org/10.21569/2222-7415-2019-9-2-205-212>]
8. Agasthi P, Kanmanthareddy A, Khalil C, et al. Comparison of Computed Tomography derived Fractional Flow Reserve to invasive Fractional Flow Reserve in Diagnosis of Functional Coronary Stenosis: A Meta-Analysis. *Scientific Reports*. 2018;8(1):11535. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29910-9>
9. FDA. 510(k) Premarket Notification. [Internet] Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm>
10. NICE. HeartFlow FFRCT for estimating fractional flow reserve from coronary CT angiography. Medical technologies guidance [MTG32]. [Internet] Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg32>
11. Аксенов А.А. FlowVision: Индустриальная вычислительная гидродинамика. Компьютерные исследования и моделирование. 2017;9(1):5-20. <http://doi.org/10.20537/2076-7633-2017-9-5-20>
12. [Aksenov A.A. FlowVision: Industrial computational fluid dynamics. *Computer Research and Modeling*. 2017;9(1):5-20. (In Russ.) <http://doi.org/10.20537/2076-7633-2017-9-5-20>]
13. Веселова Т.Н., Терновой С.К., Чеповский А.М., и др. Оценка фракционного резерва кровотока по данным компьютерной томографии: сравнение расчетных показателей с результатами инвазивных измерений. *Кардиология*. 2021;61(7). <http://doi.org/10.18087/cardio.2021.7.n1540>
14. [Veselova T.N., Ternovoy S.K., Chepovskiy A.M., et al. Evaluation of the Fractional Flow Reserve by Computer Tomography Data: Comparison of the Calculated Parameters With the Results of Invasive Measurements. *Kardiologia*. 2021;61(7):28-35. (In Russ.) <http://doi.org/10.18087/cardio.2021.7.n1540>]
15. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2023;148:e9-e119. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001168>
16. Maragna R, Mushtaq S, Baggiano A, et al. Cardiac computed tomography: from anatomy to function. *European Heart Journal Supplements*. 2023;25:C49-C57. <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suad037>
17. Koo BK, Erglis A, Doh JH, et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms: Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58:1989-97. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.066>
18. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, et al. Diagnostic Accuracy of Fractional Flow Reserve From Anatomic CT Angiography. *Journal of the American Medical Association*. 2012;308(12):1237-45. <https://doi.org/10.1001/2012.jama.11274>
19. Leipsic J, Yang TH, Thompson A, et al. CT Angiography (CTA) and diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve: Results from the determination of fractional flow reserve by anatomic CTA (DeFACTO) study. *American Journal of Roentgenology*. 2014;202:989-94. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.11441>
20. Nørgaard BL, Leipsic J, Gaur S, et al. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(12):1145-1155. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.043>
21. Wada S, Iwanaga Y, Nakai M, et al. Combination of coronary CT angiography, FFRCT, and risk factors in the prediction of major adverse cardiovascular events in patients suspected CAD. *Clinical Cardiology*. 2023;46: 494-501. <https://doi.org/10.1002/clc.23989>
22. Madsen KT, Nørgaard BL, Øvrehus KA, et al. Prognostic Value of Coronary CT Angiography-derived Fractional Flow Reserve on 3-year Outcomes in Patients with Stable Angina. *Radiology*. 2023; 308(3):e230524. <https://doi.org/10.1148/radiol.230524>
23. Chinnaiyan KM, Akasaka T, Amano T, et al. Rationale, design and goals of theHeartFlow assessing diagnostic value of non-invasive FFRCT in Coronary Care (ADVANCE) registry. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2017;11(1):62-67. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2016.12.002>
24. Балахоннова А.А., Сухинина Т.С., Веселова Т.Н., и др. Роль компьютерной томографии в диагностике коронарного атеросклероза и его осложнений. *Кардиологический вестник*. 2024;19(1):7-15. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2024190117>
25. [Anastasia A. Balakhonova, Tatyana S. Sukhinina, Tatiana N. Veselova, et al. Computed tomography in diagnosis of coronary atherosclerosis and its complications. *Cardiology Bulletin*. 2024;19(1):7-15. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2024190117>]



ЕВРАЗИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ
КАРДИОЛОГОВ

V ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ



**КАРДИО
НЕФРОЛОГИЯ
2024**

**19 ноября
2024**

онлайн-
трансляция

WWW.CARDIO-EUR.ASIA



<https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-2-49-55>
УДК (UDC) 616.12-008.331.1+616.89

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Влияние тревожно-депрессивных расстройств на развитие резистентной артериальной гипертензии

Пчеленок Ю.В.¹, Фомичева А.В.², Канаева М.¹, *Родионов А.В.¹, Толоконин А.О.³, Волець Б.А.²

¹Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1, г. Москва 119435, Российская Федерация;

²Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), ул. Россолимо, д. 11, стр. 9, г. Москва 119021, Российская Федерация;

³Клиника «Нео Вита», Крылатская улица, д. 45, к. 1, г. Москва 121609, Российская Федерация.

Аннотация

Проблема коморбидности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и тревожно-депрессивных расстройств (ТДР) активно обсуждается в современной научной литературе. С учетом широкой распространенности ТДР в популяции, их негативного влияния на качество жизни и функционирование пациентов, накапливаются предпосылки для диагностики и терапии этих состояний врачами непсихиатрического профиля. В обзоре представлены современные данные о факторах риска, взаимосвязи и принципах диагностики резистентной артериальной гипертензии (РАГ) и ТДР. Распространённость РАГ составляет около 10–20%, при этом значительная часть случаев приходится на вторичную АГ и псевдорезистентность. Частота тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией — 42% и 52% соответственно. Распространённость ТДР при РАГ составляет 36,8%. Такая коморбидность способствует прогрессированию РАГ, ухудшает прогноз пациента, снижает приверженность терапии. Учитывая тесную связь между психоэмоциональными факторами и ССЗ, пациентам с РАГ показано проведение скрининга на тревогу и на депрессию.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, резистентная артериальная гипертензия, тревожно-депрессивные расстройства, вторичная артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке. Вклад по системе Credit: Б.А. Волець — концептуализация, методология, руководство исследованием; А.В. Родионов — концептуализация, методология, администрирование проекта; Ю.В. Пчеленок — подготовка и написание рукописи; А.В. Фомичева — редактирование, комментирование рукописи; М. Канаева — предоставление учебных материалов; А.О. Толоконин — редактирование, комментирование рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Сведения об авторах:

***Автор, ответственный за переписку: Родионов Антон Владимирович**, к.м.н., доцент, каф. факультетской терапии №1, Институт клинической медицины, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Университетская КБ №1 Клинического центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1, г. Москва 119435, Российская Федерация; e-mail: avrodion@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1565-5440

Пчеленок Юлия Владимировна, врач-терапевт, клинический ординатор, кафедра факультетской терапии №1, Институт клинической медицины, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0009-0009-9236-9019

Фомичева Анастасия Вячеславовна, врач-психиатр, аспирант, каф. психиатрии и психосоматики, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0003-3624-0981

Канаева Медине, студент, каф. факультетской терапии №1, Институт клинической медицины, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0009-0005-5398-8272

Толоконин Артём Олегович, к.м.н., главный врач, клиника «Нео Вита», г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-0306-4494

Волець Беатриса Альбертовна, д.м.н., профессор, каф. психиатрии и психосоматики; директор, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); ст. науч. сотр., ФГБНУ НЦПЗ, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0003-1667-5355

Для цитирования: Пчеленок Ю.В., Фомичева А.В., Канаева М., Родионов А.В., Толоконин А.О., Волець Б.А. Влияние тревожно-депрессивных расстройств на развитие резистентной артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2024;21(2):49-55. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-2-49-55>

REVIEW

The influence of anxiety and depressive disorders on the development of resistant arterial hypertension

Julia V. Pchelenok¹, Anastasia V. Fomicheva², Medine Kanaeva¹, *Anton V. Rodionov¹, Artem O. Tolokonin³, Beatrice A. Volel²

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 6 Bolshaya Pirogovskaya street, building 1, Moscow 119435, Russian Federation;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 11 Rossolimo street, building 9, Moscow 119021, Russian Federation;

³Clinic «Neo-vita», 45 Krylatskaya street, building 1, Moscow 121609, Russian Federation

Abstract

The problem of comorbidity of cardiovascular diseases (CVD) and anxiety-depressive disorders is actively discussed in modern scientific literature. Taking into account the widespread prevalence of anxiety and depressive disorders in the population, their negative impact on the quality of life and functioning of patients, prerequisites are accumulating for the diagnosis and treatment of these conditions by non-psychiatric doctors. The review presents current data on risk factors, relationships and principles for diagnosing resistant arterial hypertension (RAH) and anxiety-depressive disorders. The prevalence of resistant arterial hypertension is about 10–20%, with a significant proportion of cases accounting for secondary arterial hypertension and pseudoresistance. The incidence of anxiety and depressive disorders in patients with arterial hypertension is 42% and 52%, respectively. The prevalence of anxiety and depressive disorders in RAH is 36.8%. Such comorbidity contributes to the progression of PAH, worsens the patient's prognosis, and reduces adherence to therapy. Given the close relationship between psychoemotional factors and CVD, patients with RAH are advised to undergo screening for anxiety and depression.

Keywords: arterial hypertension, resistant arterial hypertension, anxiety-depressive disorders, secondary arterial hypertension, antihypertensive therapy

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing. Deposit using the Credit system: Beatrice A. Volel — Conceptualization, Methodology, Supervision; Anton V. Rodionov — Conceptualization, Methodology, Project administration; Julia V. Pchelenok — Writing-Review & Editing; Anastasia V. Fomicheva — Commentary & Revision; Medine Kanaeva — Provision of study materials; Artem O. Tolokonin — Commentary & Revision.

Conflict of Interest and funding for the article. The authors declare no conflict of interest.

Founding source. The study had no sponsorship.

Information about authors:

***Corresponding author: Anton V. Rodionov**, Cand. of Sci. (Med.), docent, the Department of faculty therapy number 1, the Faculty of Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 6 Bolshaya Pirogovskaya street, building 1, Moscow 119435, Russian Federation, e-mail: avrodion@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1565-5440

Julia V. Pchelenok, therapist, clinical resident, the Department of faculty therapy number 1, the Faculty of Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation, ORCID: 0009-0009-9236-9019

Anastasia V. Fomicheva, psychiatrist, graduate student, the Department of psychiatry and psychosomatics, the Faculty of Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-3624-0981

Medine Kanaeva, student, the Department of faculty therapy number 1, the Faculty of Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation, ORCID: 0009-0005-5398-8272

Artem O. Tolokonin, Cand. of Sci. (Med.), the chief physician, Clinic «Neo-vita», Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-0306-4494

Beatrice A. Volel, Dr. of Sci. (Med.), Professor, the Department of Psychiatry and Psychosomatics, Director, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Senior Researcher, Institution of Scientific Research Mental Health Research Centre, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-1667-5355

For citation: Julia V. Pchelenok, Anastasia V. Fomicheva, Medine Kanaeva, Anton V. Rodionov, Artem O. Tolokonin, Beatrice A. Volel. The influence of anxiety and depressive disorders on the development of resistant arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2024;21(2):49-55 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-2-49-55>

Статья поступила в редакцию/ The article received: 27.02.2024

Статья принята к печати/ The article approved for publication: 09.04.2024

Артериальная гипертензия (АГ) относится к числу наиболее распространенных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с ежегодной смертностью в мире более 9 млн человек [1]. По данным популяционных исследований есть линейная зависимость между уровнем артериального давления (АД) и частотой развития сердечно-сосудистых осложнений. Снижение АД сопровождается пропорциональным снижением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [2], однако целевого АД даже в странах с высоким уровнем развития здравоохранения достигают только 30-50% пациентов [3]. По данным 2022 г. в РФ доля пациентов с контролируемой АГ остается низкой, составляя 14.1% для мужчин и 21.4% для женщин при уровне лечения АГ – 42,6% и 57% соответственно [4].

Резистентная артериальная гипертензия (РАГ) — состояние, при котором адекватная комбинированная терапия тремя антигипертензивными препаратами, один из которых диуретик, в оптимальных терапевтических дозах не приводит к достижению целевого АД [5]. По данным специализированных клиник, частота РАГ в популяции достигает 10-20% [6], однако эти показатели могут колебаться в зависимости от выборки пациентов в анализируемых когортах.

Около половины случаев РАГ приходится на долю псевдорезистентности, связанной с использованием нерациональных схем лечения, нарушением техники измерения АД, а также повышенной жесткостью артерий у пожилых людей [5]. Одна из наиболее значимых причин псевдорезистентности — низкая комплаентность: >20% пациентов не начинают принимать назначенные антигипертензивные препараты (АГП), в течение первого года лечения самостоятельно отменяют терапию 50-65% больных АГ [7]. Низкой комплаентности способствуют молодой возраст пациентов, мужской пол, злоупотребление алкоголем, боязнь побочных эффектов препаратов, сложность дозирования и отсутствие симптомов при высоком АД [8,9]. Известная причина псевдорезистентности — феномен «гипертонии белого халата», поэтому всем пациентам с РАГ необходимо проводить суточное мониторирование АД [5].

Важный аспект ведения пациентов с РАГ — исключение вторичных АГ, обусловленных заболеваниями почек, почечных артерий, надпочечников, синдромом обструктивного апноэ сна, приемом некоторых лекарственных препаратов и т.д. [5].

Среди факторов риска истинной РАГ выделяют избыточное потребление натрия и злоупотребление алкоголем,

ожирение, сахарный диабет, хроническую болезнь почек и наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний [7,10]. Вероятно, наличие генетических причин РАГ, в частности связанных с мутацией в гене ангиотензиногена (аллель AGT 235T) [11].

Обсуждая соматические причины РАГ, не следует забывать и о потенциальном влиянии психогенных факторов в развитии трудно контролируемой АГ [12]. Взаимосвязь между АГ и формированием различных невротических нарушений в литературе обсуждается [13,14,15], тем не менее актуальные клинические рекомендации обходят стороной эту проблему. Данных о частоте и роли тревожно-депрессивных расстройств (ТДР) в развитии РАГ достаточно мало, однако согласно исследованию Resist-Pol частота ТДР у больных с РАГ составляет 36,8% [16]. В рамках этого обзора мы рассмотрим факторы риска, механизмы, лежащие в основе связи РАГ и ТДР, а также принципы их диагностики.

Наличие аффективных нарушений повышает вероятность возникновения ССЗ за счет повышения уровня кортизола, активации тромбоцитов и симпатно-адреналовой системы [17]. Оценка уровня стресса и попытка его модификации — важная часть первичной профилактики АГ и ССО. Высокий уровень хронического стресса ассоциирован с психологическими и поведенческими изменениями, которые увеличивают риск развития АГ и ее прогрессирования в РАГ [18]. Доказано, что стресс может вызвать значительное усиление системной воспалительной активности: гиперсекреция кортизола приводит к резистентности глюкокортикоидных рецепторов и снижению чувствительности иммунной системы к противовоспалительным факторам [19,20,21]. Высокие уровни кортизола подавляют экспрессию синтазы оксида азота, снижают его концентрацию в плазме, тем самым повышая сосудистое сопротивление. Хроническое вялотекущее воспаление также приводит к развитию висцерального ожирения и инсулинорезистентности [18].

Тревога — аффективное состояние, которое может возникать у любого человека при отсутствии явной психиатрической патологии. Между поведенческой и патологической тревогой есть отличия: первая возникает в ответ на реальную угрозу, а вторая служит проявлением тревожного расстройства. Пациенты, страдающие тревожным расстройством (ТР), часто обращаются к врачам общей практики по поводу астении, бессонницы, когнитивных нарушений, болевых синдромов, проявлений вегетативной дисфункции. Симптомы патологической тревоги могут быть приступообразными — при панических атаках, специфических фобиях, и постоянными — например, при генерализованном тревожном расстройстве [22,23]. Отличительная черта ТР — неспособность регулировать эмоциональный ответ на предполагаемую угрозу. Возможность диагностики ТР как самостоятельного заболевания снижает наличие сопутствующей соматической патологии.

Диагностика тревожных нарушений играет важную роль для пациентов с АГ. Распространенность ТР при АГ достигает 42%, что вдвое превышает их частоту в популяции [14,24]. Высокий уровень тревоги у пожилых пациентов коррелирует с повышенной вероятностью развития АГ в 3,6 раза у мужчин и в 6,8 раз — у женщин [25]. В исследовании NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) наличие ТР увеличивало риски возникновения АГ

у нормотензивных лиц 45-64 лет в 1,82 раза, прогрессирования заболевания у пациентов с имеющейся АГ — в 2,36 раза, снижало эффективность антигипертензивной терапии [26]. Пациенты с ТР, по сравнению с лицами без такого диагноза, чаще курят, злоупотребляют алкоголем и страдают ожирением [27]. Сопутствующие ТР негативно влияют на течение АГ: способствуют дестабилизации АД, резистентности к антигипертензивной терапии, повышают риск развития ССО, снижают комплаентность, ухудшают качество жизни. По мере прогрессирования ТР возникает устойчивое повышение сосудистого сопротивления, гиперсекреция ангиотензина II, гиперактивация симпатической нервной системы. Эти механизмы снижают почечный кровоток, увеличивают задержку натрия и воды, вызывают повреждение и дисфункцию эндотелия с последующим развитием атеросклероза [28].

Отрицательные эмоции как следствие АГ и ее осложнений, в свою очередь, могут стать причиной возникновения ТР [29,30]. Исследователи провели онлайн-опрос о влиянии АГ на жизнь и социальную активность среди 2649 пациентов с неконтролируемой гипертензией и 1925 пациентов с РАГ из восьми стран (Бразилия, Франция, Германия, Италия, Япония, Испания, Великобритания и США). Респонденты обеих групп сообщили о значительном эмоциональном воздействии АГ. РАГ, по сравнению с неконтролируемой гипертензией, в большей степени влияет на пациентов, вызывая негативное восприятие общего здоровья и высокий уровень беспокойства по поводу повышенного АД [31].

Структура ТР у пациентов с АГ была изучена в исследовании А.Б. Смулевича, Б.А. Волель. У 50% больных диагностированы тревожно-фобические реакции с проявлениями соматизированной тревоги. Для таких пациентов были характерны ипохондрические страхи по поводу своего здоровья (кардио-, инсульто-, танатофобия) и невозможности социальной реабилитации, фиксация на актуальном состоянии сердечно-сосудистой системы (частота и регулярность сердечного ритма, АД), жалобы на ощущение внутреннего напряжения, тревогу за будущее. Среди соматических проявлений тревоги преобладали усиленное сердцебиение или ощущение перебоев в работе сердца, неприятные ощущения или боли в груди, колебания АД, предобморочные состояния, приливы жара или холода, потливость, ощущение «кома» в горле или чувство нехватки воздуха, одышка, неравномерность дыхания.

В 40% наблюдений зарегистрированы тревожно-диссоциативные реакции (по типу «прекрасного равнодушия»). Для этой группы пациентов было характерно демонстративно-пренебрежительное отношение к лечению, прогнозу и исходу заболевания, нарочитое отрицание беспокойства по поводу гипертонии. Страх по поводу нарушения сердечной деятельности, проявления соматизированной тревоги также наблюдались у больных этой группы. Важно отметить, что у перенесших ОНМК/ТИА в анамнезе пациентов регистрировались именно тревожно-диссоциативные реакции.

В единичных случаях (по 5% наблюдений) были диагностированы паническое расстройство с витальным страхом и соматовегетативными симптомами (тахикардия, повышение АД, кардиалгии и т.д.) и генерализованное тревожное расстройство. Они, как правило, манифестировали вне связи с АГ и не соотносились с особенностями течения ССЗ [32].

Тревога — фактор, способствующий развитию РАГ, влияющий на соблюдение пациентом рекомендаций по модификации образа жизни и приверженности лечению [29]. ТР ассоциированы с отклонениями суточного профиля АД в виде недостаточного снижения в ночные часы (non-dipper), повышением среднесуточного значения АД, вариабельностью АД по данным суточного мониторирования АД [33]. Такие феномены, как «гипертония белого халата» и маскированная гипертония, более характерны для пациентов с повышенным уровнем реактивной тревоги [34].

Противоположные данные получены в норвежском исследовании HUNT, где показано, что высокий уровень тревоги ассоциирован с более низким систолическим АД при последующем наблюдении, причем без связи с применением антидепрессантов или антигипертензивных препаратов [35]. Аналогичные данные, что генерализованное тревожное расстройство не коррелирует с возникновением АГ у пожилых людей, получены в исследовании ESTHER [26].

Взаимосвязь между АГ и расстройствами депрессивного спектра носит двусторонний характер. С одной стороны, депрессия повышает риск развития АГ в 2-3 раза, с другой — сама АГ может быть предиктором развития депрессивных расстройств [36]. Доказано, что сочетание АГ с депрессией ассоциировано с более высоким риском поражения органов-мишеней, а риск развития инсульта у таких больных выше в 2,5 раза выше. Согласно результатам исследования «КОМПАС», распространенность депрессии при АГ достигает 52% [37]. Повышение артериального давления у лиц с депрессией связано с развивающейся эндотелиальной дисфункцией, системным воспалением, состоянием гиперкоагуляции [38]. В патогенезе депрессии и АГ особую роль играет нарушение регуляции внутриклеточного гомеостаза кальция. Показано, что антагонисты кальция оказывают положительное влияние на когнитивную функцию при депрессии [16].

Среди депрессивных состояний у больных отмечают как нозогенные расстройства, так и клинические проявления эндоформных аффективных заболеваний, включающих черты психогенного и эндогенного спектров [8].

Неконтролируемая АГ и сердечно-сосудистые осложнения могут быть причиной развития нозогенных депрессий — реакций на комбинацию психогенных и ситуационных факторов, связанных с осознанием опасности заболевания, физическими страданиями, изменением качества и образа жизни. При ССЗ они, как правило, носят невыраженный характер, сопровождаются развитием кардиофобических расстройств, астеническими проявлениями, неудовлетворительным сном [39]. По данным А.Б. Смужевица и соавт., у больных АГ преобладают нозогенные депрессии тревожного и тревожно-ипохондрического типов. Также могут возникать и «маскированные депрессии», при которых основными симптомами являются соматовегетативные нарушения [40]. Среди проявлений эндоформных депрессий у пациентов с АГ преобладают апатия, ангедония, астения, дисфория, реализующиеся недовольством результатами лечения [41].

Постинсультные депрессии, распространенность которых варьирует в пределах 5-65%, осложняют процесс лечения и реабилитации больных, перенесших ОНМК. Среди этиологических факторов рассматривают тяжесть инсульта, выраженность когнитивных расстройств и афазии,

личностные особенности пациентов, а также механизмы, вызванные структурным поражением головного мозга [42]. Клинически значимая постинсультная депрессия может послужить причиной отказа от приема медикаментозной терапии, что снижает приверженность лечению и способствует прогрессированию АГ [43].

Влияние личностных особенностей у пациентов с АГ на течение и прогрессирование ССЗ оценивается неоднозначно. Исходя из характерологически ориентированного подхода, аномалии личности, акцентуации телесной сферы способствуют прогрессированию АГ [44]. Наличие РАГ связано с такими психологическими характеристиками как высокая тенденция к самообвинению, использование неадаптивных стратегий регулирования эмоций, что коррелировало с враждебными и параноидальными симптомами, высоким уровнем алекситимии. Доля пациентов, отвечающих критериям посттравматического стрессового расстройства, была выше у участников с диагнозом РАГ по сравнению со здоровой популяцией [45].

F. Dunbar (1943 г.) разработала концепцию личностных профилей, согласно которой развитие соматического заболевания связано с определенным набором черт характера. Для «гипертонического» типа личности свойственны потребность в одобрении со стороны окружающих, повышенная гневливость, чувство вины за собственные враждебные импульсы. F. Alexander в своей теории психосоматической специфичности подчеркивал у пациентов с АГ важную роль сдерживания враждебных наклонностей, агрессивных импульсов, связанных с тревогой [8].

Мнение о расстройствах личности (РЛ) как предрасполагающем факторе к АГ, весьма спорно. В исследованиях последних десятилетий это изначально независимые нозологии, взаимодействие которых формируется на всем протяжении заболеваний.

В исследовании Б.А. Волель и соавт. [46] наряду с категориями РЛ выделено 3 основных типа соматоперцептивных психопатий/акцентуаций (R. Lemke, 1951) — аномалий соматопсихической сферы, ответственных за уязвимость к воздействию соматической болезни. Это соматопатия/невропатия (Ch. Féré, 1894): вегетативная лабильность, сенсбилизация к инфекционным агентам, «псевдоаллергические» реакции, немотивированный субфебрилитет, метеочувствительность и пр.; соматотония (W. Sheldon, 1940): ощущение повышенного телесного тонуса, сочетающееся с потребностью в регулярной физической активности; сегментарная деперсонализация (G. Ladee, 1966): безразличие к проявлениям телесной сферы, незаинтересованность в поддержании физической формы, высокая толерантность/нечувствительность к болевым стимулам.

По влиянию личностного фактора (соматоперцептивные акцентуации, РЛ) на течение ССЗ авторы выделили 3 психосоматических/кардиоперсонифицированных синдрома: ССЗ с благоприятным, конгруэнтным соматоперцептивной акцентуации (соматотония/невропатия) РЛ течением, ССЗ с неблагоприятным, провоцированным соматоперцептивным РЛ течением, ССЗ с неблагоприятным, коморбидным невропатической акцентуации РЛ течением.

Выборка исследования Б.А. Волель и соавт. составила 90 наблюдений (48 пациентов с ИБС, 42 пациента с АГ). В группе АГ пациенты практически равномерно распределились между 1-м (43%) и 2-м (36%) синдромами. При благоприятном течении кардиоваскулярной патологии в условиях РЛ

играет профилактическую (от возможного ухудшения ССЗ) роль. При неблагоприятном течении ССЗ РЛ выступает как фактор, усугубляющий (невропатия), либо провоцирующий (сегментарная деперсонализация) отрицательную динамику соматического состояния. Также авторы выявили, что в группе пациентов с АГ преобладают девиации, квалифицируемые в рамках гипертимного (22%), шизоидного (24%) и истерического (34%) РЛ, что соотносится с результатами исследования Бодякина Ю.И. и соавт. Среди больных с РАГ самыми распространенными психотипами были истероидный (33,8%) и циклоидный (29,6%) [47].

При обсуждении психопатологических состояний, коморбидных АГ, нельзя не отметить диссоциативные расстройства. Это группа реактивных состояний в психосоматической медицине, характеризующаяся неадекватным преуменьшением (полным или частичным) в сознании пациента реальной угрозы выявленного заболевания [48]. По данным исследования СИНТЕЗ распространенность диссоциативных расстройств в кардиологической практике составляет 4,4% [49]. Важность диагностики этих расстройств заключается в возможном ухудшении прогноза заболевания из-за недооценки пациентом угрозы болезни, нарушении комплаенса, аномальном поведении в болезни [40]. Среди кардиологических заболеваний, служащих триггером для развития диссоциативного расстройства, описаны АГ, фибрилляции предсердий [50], предоперационный период аортокоронарного шунтирования [51].

Существует два основных подхода изучения диссоциативных расстройств при кардиологических заболеваниях: клинический (психопатологический) и психологический (психодинамический), в рамках которого рассматриваются копинг-стратегии — способы адаптации к стрессовым ситуациям. Так, в исследовании Бучиной М.М. и соавт. изучали взаимосвязь между особенностями восприятия стрессовых событий, копинг-стратегиями и степенью повышения АД у пациентов с АГ. По мере увеличения степени повышения АД восприятие стрессовых ситуаций уменьшалось. Так, в соответствии со степенью повышения АД отмечалось возрастание количества пациентов с неадаптивными копинг-стратегиями, направленными на редукцию стресса и способствующими прогрессированию АГ (50-75% — при 1,2 степени, 87,5-100% — при 3 степени). Это связано с наличием на подсознательном уровне защитного механизма по типу отрицания, который не допускает негативную информацию к осознанному восприятию. Функционирование такого вида психологической защиты может привести к активации психосоматических механизмов, усугубляющих течение АГ [52].

Низкий уровень приверженности при лечении АГ — серьезная проблема в достижении оптимального контроля уровня АД. Течение АГ отличается от других заболеваний отсутствием симптомов, что не приводит пациента к пониманию его роли в процессе лечения [53]. Одной из основных причин высокой распространенности РАГ признается несоблюдение режимов антигипертензивной терапии [54]. Диагностика коморбидной психической патологии и расстройств личности как предрасполагающих факторов низкой приверженности — важный момент при ведении пациентов с сочетанной патологией [52].

У 80% пациентов с АГ выявляется социально-психологическая дезадаптация, представляющая собой мощный барьер для выполнения врачебных рекомендаций [55]. Коморбидность АГ, ТДР и когнитивных нарушений способ-

ствует прогрессированию АГ, ухудшает прогноз пациента, снижает приверженность терапии [56].

В исследовании среди 35 пациентов с РАГ доля приверженных, частично приверженных и некомплаентных пациентов составила 29%, 40% и 31% соответственно. Авторы выявили корреляцию между низкой приверженностью пациентов лечению и уровнем соматизации симптомов по шкале BSI (краткий опросник симптомов), фактором «трудности описать чувства» по шкале TAS-20 (торонтская шкала алекситимии), стратегии подавления эмоций по шкале ERQ (опросник эмоциональной регуляции). С другой стороны, адаптивные стратегии эмоционального реагирования по опроснику CERQ («Когнитивная регуляция эмоций») были прямо пропорциональны высокому уровню приверженности терапии [45].

Наиболее важными факторами низкой приверженности лечению были мужской пол, длительность заболевания менее 5 лет, факт отказа от антигипертензивной терапии в анамнезе, наличие жалоб на фоне проводимой терапии, курение, побочные эффекты препаратов, отсутствие самостоятельного контроля АД и приема антигипертензивных препаратов (АГП), отсутствие диспансерного наблюдения в поликлинике по поводу АГ. Средний и высокий уровни тревожности также ассоциированы с нерегулярным приемом АГП (несколько раз в неделю, в месяц, только при повышении АД). Выявлено, что пациенты, имеющие в анамнезе ОНМК/инфаркт миокарда, более привержены терапии [54,57].

В исследовании Т.В. Фофановой с соавт. психосоматические аспекты приверженности лечению изучены у 161 пациента с АГ. Группу с высокой приверженностью лечению составляли 30 (19%) больных, группу с низкой — 131 (81%) больной. У пациентов первой группы чаще встречались сопутствующие заболевания (ИБС, нарушения ритма сердца, язвенная болезнь, заболевание щитовидной железы), высокий уровень тревоги, панические атаки, тревожные и фобические пароксизмы, субклинические депрессии. Возраст дебюта АГ и длительность заболевания были достоверно выше у участников второй группы. Пациенты этой группы характеризовались более тяжелыми депрессиями, значимо меньшим уровнем тревожности. Многие участники этой группы имели черты зависимого расстройства личности и ориентировались на мнение родственников и соседей, случайные источники информации, предпочитали АГС растительную терапию, гомеопатические средства, биологически активные добавки [53].

Внимание врача к психоэмоциональному состоянию пациента, его личностным особенностям способно повысить степень приверженности больного лечению. Для выстраивания эффективной коммуникации следует учитывать психологические факторы, структуру личности пациента [58]. Учитывая тесную связь между психоэмоциональными факторами и ССЗ, пациентам с РАГ рекомендуется скрининг на тревогу и на депрессию. Для этого используют валидизированные шкалы: Госпитальная шкала Тревоги и Депрессии (HADS), пятифакторный опросник личности (TIPI), шкала тревоги Спилбергера (STAI), краткий опросник тревоги о здоровье (SHA1), опросник для самодиагностики депрессии пациента (PHQ-9), опросник восприятия болезни (The Revised Illness Perception Questionnaire) и др. Своевременная диагностика и лечение ТДР — важная составляющая первичной профилактики ССЗ [22,23].

Список литературы/ References:

- Guillaume L., Mathieu A., Mélanie D., Resistant Hypertension: Novel Insights». *CurrHypertensRev.* 2020;16(1):61-72. <https://doi.org/10.2174/157340211566619101111402>
- Ettehad D., Connor A.E., Simon G.A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016 Mar 5;387(10022):957-967. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)
- Gupta, Ajay K.; Nasothimiou, Efthimia G.; Chang, Choon L.; Sever, Peter S.; Dahlöf, Björn; Poulter, Neil R. on behalf of the ASCOT investigators. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. *Journal of Hypertension.* October 2011;29(10):2004-2013. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834a8a42>
- Podzolkov V. I., Bragina A. E., Medvedev I. D., Vetluzhskaya M. V., Abramova A. A., Loria I. Zh., Megeneishvili N. K., Sutulova A.V. Compliance to treatment and its role in solving the problem of uncontrolled hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(4):3547. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3547>
- Родионов А.В., Юдин И.Г., Фомин В.В. Резистентная артериальная гипертензия. *Consilium Medicum.* 2021;23(1):28-31. <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.1.200697> [Rodionov AV, Yudin IG, Fomin VV. Resistant arterial hypertension. *Consilium Medicum.* 2021;23(1):28-31. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.1.200697>]
- Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension.* 2008 Jun;51(6):1403-19. Epub 2008 Apr 7. PMID: 18391085. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.189141>
- Burnier M, Egan BM. Adherence in Hypertension. *CircRes.* 2019;124(7):1124-1140. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313220>
- Volel BA, Troshina DV. Somatic depression with cognitive impairment in a female patient with hypertension. *Nevrologiya, neiropsikiyatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9(4):60-64. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-60-64>
- Iancu M.A., Mateciuc I.L., Stanescu A.M., et al. Therapeutic Compliance of Patients with Arterial Hypertension in Primary Care. *Medicina.* 2020;56(11):631. <https://doi.org/10.3390/medicina56110631>
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K, et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2013 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J* 2013;34(28):2159-219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf151>
- Yugar-Toledo J.C., Vilela J.B., Martin, J et al. Gene Variation in Resistant Hypertension: Multilocus Analysis of the Angiotensin 1-Converting Enzyme, Angiotensinogen, and Endothelial Nitric Oxide Synthase Genes. *DNA Cell Biol.* 2011;30(8):555-64. <https://doi.org/10.1089/dna.2010.1156>
- Толоконин А.О., Петелин Д.С., Анпилогова Е.М., Вольель Б.А. Оценка роли психотравм в развитии различных групп заболеваний: пилотное онлайн-исследование. *Журнал «Социальная и клиническая психиатрия».* 2023;(33):31-38. <https://doi.org/10.34757/0869-4893.2023.33.4.004> [Tolokonin A.O., Petelin D.S., Anpilogova E.M., Volel B.A. The assessment of psychotrauma's role in the development of different kinds of diseases: a pilot online study. *Journal of Social and Clinical Psychiatry.* 2023;(33):31-38. (In Russ.) <https://doi.org/10.34757/0869-4893.2023.33.4.004>]
- Депрессия у больных артериальной гипертензией и ее влияние на качество жизни: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.00.06, 14.00.13/ Моск. гос. мед.-стоматолог. ун-т. - Москва, 2005. - 25 с. [Depression in patients with arterial hypertension and its impact on quality of life: abstract of thesis. ... Candidate of Medical Sciences: 14.00.06, 14.00.13/ Moscow. state med.-dentist. univ. - Moscow, 2005. - 25 p.]
- Штарик С.Ю., Петрова М.М., Гарганеева Н.П. Некоторые аспекты коморбидности тревожно-депрессивных расстройств и артериальной гипертензии. *Сибирский медицинский журнал.* 2009;24:46-48. [Shtarik S.Yu., Petrova M.M., Garganeeva N.P. Some aspects of comorbidity of anxious-depressive disorders and arterial hypertension. *Siberian Medical Journal.* 2009;24:46-48. (In Russ.)]
- Goodwin R.D., Davidson K.W., Keyes K. Mental disorders and cardiovascular disease among adults in the United States. *J Psychiatr Res.* 2009 Jan;43(3):239-46. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.05.006>
- Ferreira M.A., O'Donovan M., Meng Y.A., et al. Wellcome Trust Case Control Consortium. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet* 2008; 40:1056-1058. PMID: 18711365; PMCID: PMC2703780. <https://doi.org/10.1038/ng.209>
- Теплова Н.В., Путилина М.В. Вторичная нейрогенная артериальная гипертензия как причина когнитивных нарушений. Возможности медикаментозной коррекции. *Лечебное дело.* 2022;1:32-38. <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2022-12489> [Teplova N.V., Putilin M.V. Secondary Neurogenic Hypertension as a Cause of Cognitive Impairment. Opportunities for Therapeutic Correction. *General Medicine.* 12022;1:32-38. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2022-12489>]
- Spruill T.M., Butler M.J., Thomas S.J., et al. Association Between High Perceived Stress Over Time and Incident Hypertension in Black Adults: Findings From the Jackson Heart Study. *JAMHeartAssoc.* 2019;8(21):e012139. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012139>
- Bautista L.E., Bajwa P.K., Shafer M.M., et al. The relationship between chronic stress, hair cortisol and hypertension. *International JCardiolHypert.* 2019;2:100012. <https://doi.org/10.1016/j.ijchy.2019.100012>
- Körösi B., Gyöngyösi H., Batta D., et al. Evaluation of affective temperaments and arterial stiffness in different hypertension phenotypes. *Hypertension Research.* 2021;44:47-54. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0513-2>
- Sloven N., Kubzansky L.D., McLaughlin K.A., et al. Childhood adversity and inflammatory processes in youth: A prospective study. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38:188-200. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.05.013>
- Левин О.С. Тревожные расстройства в общеклинической практике. *Медицинский Совет.* 2017;(10):36-40. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-10-36-40> [Levin O.S. Anxiety disorders in general clinical practice. *Medical advice.* 2017;(10):36-40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-10-36-40>]
- Старостина Е.Г. Тревога и тревожные расстройства в практике кардиолога. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2006;5(3):111-120 [Starostina E.G. Anxiety and anxiety disorders in cardiology practice. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2006;5(3):111-120. (In Russ.)]
- Kubzansky LD, Kawachi I. Going to the heart of the matter: do negative emotions cause coronary heart disease? *J Psychosomatic Research.* 2000;48(4-5):323-337. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(99\)00091-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(99)00091-4)
- Paterniti S, Alperovich A, Ducimetiere P, et al. Anxiety, but not depression is associated with elevated blood pressure in a community group of French elderly. *Psychosom Med* 1999; 61:77-83. <https://doi.org/10.1097/00006842-199901000-00013>
- Jonas B.S., Franks P, Ingram D.D. Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Lepidemiologic follow-up study.* *Arch Fam Med* 1997;6:43-9. <https://doi.org/10.1001/archfam.6.1.43>
- Johnson H.M. Anxiety and hypertension: Is there a link? A literature review of the comorbidity relationship between anxiety and hypertension. *CurrHypertens Rep.* 2019;21(9):66. <https://doi.org/10.1007/s11906-019-0972-5>
- Pan Y., Cai W., Cheng Q., et al. Association between anxiety and hypertension: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015 Apr 22;11:1121-30. <https://doi.org/10.2147/NDT.S77710>
- Mehmet E.Ö., Ebru Ö., Nazile B.D. et al. Impact of anxiety level on circadian rhythm of blood pressure in hypertensive patients 1. *Int J ClinExp Med.* 2015; 8(9): 16252-16258.
- Tsartsalis D, Dragioti E, Kontoangelos K, et al. The impact of depression and cardiophobia on quality of life in patients with essential hypertension. *Psychiatriki.* 2016;192-203. <https://doi.org/10.22365/jpsych.2016.273.192>
- Schmieder R.E., Grassi G., Kjeldsen S.E. Patients with treatment-resistant hypertension report increased stress and anxiety: a worldwide study. *J Hypertens* 2013;31(3):610-5; discussion 615. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835d6e53>
- Смулевич А.Б., Вольель Б.А., Тернова Е.С., и др. Применение препарата пантогам актив (D-, L-гопантеновая кислота) в терапии когнитивных и тревожных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(12):40-49. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835d6e53> [Smulevich AB, Volel BA, Ternovaia ES, Nikitina YuM. Pantogam activ (D-, L-hopantenic acid) in the treatment of cognitive and anxiety disorders in patients with arterial hypertension. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2015;115(12):40-49. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201511511240-49>]
- Боровков Н., Бердникова Л., Добротина И. О лечении тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Врач.* 2013;(12):53-58. EDN RQEDRR [Borovkov N., Berdnikova L., Dobrotina I. Treatment for anxiety and depressive disorders in patients with cardiovascular diseases. *Vrach.* 2013;(12):53-58. (In Russ.) EDN RQEDRR]
- Jhalani J., Goyal T., Clemow L., et al. Anxiety and outcome expectations predict the white-coat effect. *Blood Press Monit.* 2005 Dec;10(6):317-9. PMID: 16496447. <https://doi.org/10.1097/00126097-200512000-00006>
- Hildrum B, Romild U, Holmen J. Anxiety and depression lowers blood pressure: 22-year follow-up of the population-based HUNT study, Norway. *BMCPublicHealth.* 2011;11:601. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-601>
- Janszky I., Ahnve S., Lundberg I et al. Early-onset depression, anxiety, and risk of subsequent coronary heart disease: 37-year follow-up of 49,321 young Swedish men. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;56(1):31-37. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.033>
- Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общеклинической практике. Результаты программы КОМПАС. *Кардиология.* 2004;1:48-54. [Oganov R.G., Olbinskaya L.I., Smulevich A.B. and others. Depression and depressive spectrum disorders in general medical practice. Results of the COMPASS program. *Cardiology.* 2004;1:48-54. (In Russ.)]
- Sandström YK, Ljunggren G, Wändell P, et al. Psychiatric comorbidities in patients with hypertension - a study of registered diagnoses 2009-2013 in the total population in Stockholm County, Sweden. *J Hypertens* 2016; 34 (3): 414-20. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000824>
- Смулевич А.Б. Депрессия при соматических и психических заболеваниях. М., 2003. [Smulevich A.B. Depression in psychiatric and medical practices / A.B. Smulevich. — 4th ed. — M.: Medical Information Agency, 2015. (In Russ.)]
- Смулевич А.Б., Дробизhev М.Ю. Депрессии при соматических заболеваниях (диагностика и лечение). *РМЖ.* 1996;1:1. (In Russ.)]
- Зотов П.Б., Уманский М.С. Депрессии в общеклинической практике: (клиника, диагностика, лекарственная терапия): метод. пособие для врачей. М., 2006. [Zotov P.B., Umansky M.S. Depression in general medical practice: (clinic, diagnosis, drug therapy): method. manual for doctors. M., 2006. (In Russ.)]
- Катаева Н.Г., Корнетов Н.А., Алифиров В.М., Левина А.Ю. Постинсультная депрессия. *Успехи современного естествознания.* 2009;11:91-92. [Kataeva N.G., Kornetov N.A., Alifirova V.M., Levina A.Yu. Post-stroke depression. *Advances of modern natural science.* 2009;11:91-92. (In Russ.)]
- Fishman B.B., Khorochevskaya A.I., Abdulin A.A., Semenova G.G., Starikov P.V., Pavlova O.V. The evaluation of compliance to antihypertensive therapy in patients after stroke and poststroke depression during antidepressant therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2010;6(6):828-831. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2010-6-6-828-831>
- Оленко Е.С., Киричук В.Ф., Кодочигова А.И. и др. Определение гипертонического типа личности и его психофизиологические маркеры. *Международный журн. прикладных и фундаментальных исследований.* 2009;(5):119-120. [Olenko E.S., Kirichuk V.F., Kodochigova A.I., Kolopkova T.A., Martynova A.G., Subbotina V.G., Sulkovskay L.S., Shumakova A.S. Definition «hypertonic type» persons and its psychophysiological markers. *International journal. applied and fundamental research.* 2009;(5):119-120. (In Russ.)]
- Géraldine P., Coralie M.G., Georges, A.C. et al. Impact of psychological profile on drug adherence and drug resistance in patients with apparently treatment-resistant hypertension. *Blood pressure* 2018;37 (6):358-367. <https://doi.org/10.1080/08037051.2018.1476058>
- Вольель Б.А., Тернова Е.С., Ермушева А.А. и др. Расстройство личности и сердечно-сосудистые заболевания (на модели артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца) *Психические расстройства в общей медицине.* 2014;(1):37-48. [Volel B.A., Ternovaia E.S., Ermusheva A.A., Syrkina E.A., Ardzinba I.B. Personality disorders and cardiovascular disease (model of coronary heart disease and arterial hypertension). *Mental disorders in general medicine.* 2014;(1):37-48. (In Russ.)]
- Бодякин Ю.И., Сафроненко А.В. Конституционально-психотипологические особенности больных с рефрактерной артериальной гипертензией. *Современные наукоёмкие технологии.* 2012;(3):52-53. [Bodiyakin Yu.I., Safronenko A.V. Constitutional and psychotypological features of patients with

- refractory arterial hypertension. *Modern high technology*. 2012;(3):52-53. (In Russ.)
48. Смуглевич А.Б., Иванов С.В., Мясникова Л.К., и др. Диссоциативные реакции в траектории развития шизотипического расстройства личности (на модели нозогений у онкологических больных). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(12):12 22.24. <https://doi.org/10.17116/jnevro20141141212-22>
[Smulevich A.B., Ivanov S.V., Myasnikova L.K., Dvoynikov S.Y., Il'ina N.A. Stress-induced dissociation in the trajectory of schizotypal personality disorder (on the model of nosogenesis in oncologic patients). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(12):12 22.24. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20141141212-22>]
 49. Андрищенко А.В. Психические и психосоматические расстройства в учреждениях общесоматической сети (клинико-эпидемиологические аспекты, психосоматические соотношения, терапия): автореф. дис. . . . канд. мед. наук 14.01.06. М., 2011.
[Andryushchenko A.V. Mental and psychosomatic disorders in institutions of the general somatic network (clinical and epidemiological aspects, psychosomatic relationships, therapy): abstract. dis. . . .cand. honey. Sciences 01/14/06. M., 2011. (In Russ.)]
 50. Трошина Д.В., Волеп В.А., Сыркина Е.А. Stress-induced atrial fibrillation. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(1):6-13. <https://doi.org/10.17116/jnevro20191190116>
[Troshina D.V., Volel B.A., Syrkina E.A. Stress-induced atrial fibrillation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(1):6-13. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20191190116>]
 51. Смуглевич А. Б., Сыркин А. Л., Дробижев М. Ю., и др. Психокardiология. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. 784 с /
[Smulevich A. B., Syrkin A. L., Drobizhev M. Yu., Ivanov S. V. Psychokardiology. — M.: Medical Informational Agency Ltd., 2006. — 784 p.: ill.]
 52. Бучина М.М., Копина Е.И., Чернова М.А. и др. Влияние степени повышения артериального давления на особенности восприятия жизненных событий и копинг-стратегии у пациентов с гипертонической болезнью. *Вестник новых медицинских технологий*. 2007;(XIV-2):98-99.
[Buchina M.M., Kopina E.I., Chernova M.A. and others. The influence of the degree of increase in blood pressure on the characteristics of perception of life events and coping strategies in patients with hypertension. *Bulletin of new medical technologies*. 2007;(XIV-2):98-99. (In Russ.)]
 53. Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т., Кадушина Е.Б. и др. Психосоматические аспекты низкой приверженности больных артериальной гипертонией медикаментозной терапии. *Системные гипертензии*. 2014;3:11-16
[Fofanova T.V., Ageyev F.T., Kadushina E.B., Drobizhev M.Yu., Smirnova M.D., Kuzmina A.E. Psychosomatic Aspects of Low Adherence to Antihypertensive Therapy in Patients with Arterial Hypertension. *Systemic Hypertension*. 2014;11(3):11-16. (In Russ.)]
 54. Козловский В. И., Симанович А. В. Приверженность к терапии у пациентов с артериальной гипертензией II степени. Обзор литературы и собственные данные. *Вестник ВГМУ*. 2014;(2):6-16.
[Kozlovsky V.I., Simanovich A.V. Adherence to therapy in patients with stage II arterial hypertension. Literature review and own data. *VSMU Bulletin*. 2014;(2):6-16. (In Russ.)]
 55. Погосова Н.В. Депрессии у кардиологических больных: современное состояние проблемы и подходы к лечению. *Кардиология*. 2004;1:88–92.
[Pogosova N.V. Depression in cardiac patients: current state of the problem and approaches to treatment. *Cardiology*. 2004;1:88–92. (In Russ.)]
 56. Дроздетский С.И., Кучин К.В., Макаров В.Н. и др. Артериальная гипертония и качество жизни (тревога, депрессия, когнития). *Медицинский альманах*. 2011, 3:48-50.
[Drozdetsky S.I., Kuchin K.V., Makarov V.N. and others. Arterial hypertension and quality of life (anxiety, depression, cognition). *Medical almanac*. 2011, 3:48-50. (In Russ.)]
 57. Викторова И.А., Лисняк М.В., Ахмеджанов Н.М. и др. Некомплаентное поведение у тревожных пациентов с артериальной гипертонией: фокус на немедикаментозный способ лечения как средство повышения комплаентности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2016;(6):661-668. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-661-668>
[Viktorova I.A., Lisnyak M.V., Akhmedzhanov N.M. Nebieridze D.V. Non-Adherent Behavior in Patients with Anxiety and Hypertension: Focus on Non-Pharmacological Treatment as a Method to Increase Compliance. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(6):661-668. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-661-668>]
 58. Садреева С., Зинатуллина Д. Психоэмоциональный статус больного АГ с позиций пациентоориентированности Врач. 2018;(2):83-86. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-02-23>
[Sadreeva S., Zinatullina D. The psychoemotional status of a hypertensive patient in the context of his awareness. *Vrach*. 2018;29(2):83–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-02-23>]



«Евразийская ассоциация кардиологов»

III МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

КАРДИО РЕВМАТОЛОГИЯ 2024

12 сентября

онлайн-трансляция

WWW.CARDIO-EUR.ASIA



<https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-2-57-62>
УДК (UDC) 612.2

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Прогностический потенциал параметров функции внешнего дыхания в определении рисков развития коморбидной патологии

* Присеко Л.Г., Невзорова В.А., Захарчук Н.В., Юрлова С.В.

«Тихоокеанский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, Институт терапии и инструментальной диагностики, проспект Острякова, д. 2, г. Владивосток 692002, Российская Федерация

Аннотация

Цель – изучить прогностический потенциал параметров функции внешнего дыхания в определении рисков развития коморбидной патологии.

Материал и методы. В исследование вошло 102 человека, средний возраст 47 [43–52,7] лет. Проводилось анкетирование, антропометрия, забор крови для биохимического анализа, спирометрия. Проводился расчет сердечно-сосудистого риска (ССР) по шкале SCORE2, стратификация исследуемых по группам риска проводилась в соответствии с градацией по используемой шкале. Статистическая обработка выполнялась с использованием непараметрических методов.

Результаты. Согласно расчету ССР по шкале SCORE2 все исследуемые находились в пределах умеренного (58,7%) и высокого риска (41,3%). Полученные данные исследования функции внешнего дыхания общей выборки были несколько ниже у женщин, чем у мужчин, с достоверностью различий по фактически полученным ФЖЕЛ, ОФВ1, СОС2575. В зависимости от наличия артериальной гипертензии (АГ) установлено, что медианные значения как фактических, так и рассчитанных нижних границ нормы (НГН) показателей спирометрии среди лиц с АГ были ниже, по сравнению с исследуемыми без гипертензии. При этом достоверные различия в зависимости от наличия АГ выявлены только в случае НГН для ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ, СОС2575. У лиц с АГ показатель НГН-ОФВ1/ФЖЕЛ был достоверно ниже 70%. В группе исследуемых с АГ обнаружена обратная достоверная связь ($r=-0,4$; $p<0,001$) между НГН-ОФВ1/ФЖЕЛ и уровнем урикемии – уменьшение индекса на 0,008% приведет к увеличению мочевой кислоты на 1 ммоль/л. Уменьшение НГН-ОФВ1/ФЖЕЛ на 0,2 л и НГН-СОС2575 на 0,03 л/сек увеличит ССР по шкале SCORE2 на 1% ($r=-0,5$; $p<0,001$) ($r=-0,3$; $p=0,002$) соответственно.

Заключение. Проведена оценка прогностического потенциала параметров функции внешнего дыхания в определении рисков развития коморбидной патологии, а именно сочетания сердечно-сосудистых заболеваний и респираторной патологии. Комбинированный подход к обследованию трудоспособного населения с учетом данных спирометрии поможет персонализировано и углубленно оценить риски развития значимых заболеваний, влияющих на качество и продолжительность жизни пациента, его трудоспособность.

Ключевые слова: коморбидность, артериальная гипертензия, спирометрия, функция внешнего дыхания, прогнозирование заболеваний

Информация о соблюдении этических норм. Всеми обследуемыми перед началом манипуляций было подписано информированное добровольное согласие. Настоящее исследование одобрено Междисциплинарным этическим комитетом (протокол №5 от 17.01.2022 г.) и проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Конфликт интересов. Автор статьи Невзорова В.А. является членом редакционного совета журнала «Системные гипертензии», но не имеет отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах авторы не заявляют.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии источника финансирования.

Вклад авторов. Все авторы соответствуют международным критериям авторства СМЖЕ. Авторский вклад (по системе Credit): Присеко Л.Г. – концептуализация, методология, формальный анализ, создание рукописи и её редактирование; Невзорова В.А. – концептуализация, методология, формальный анализ, создание рукописи и её редактирование; Захарчук Н.В. – концептуализация, методология, формальный анализ, создание рукописи и её редактирование; Юрлова С.В. – формальный анализ, создание рукописи и её редактирование.

Информацию об авторах:

*Автор, ответственный за переписку: **Присеко Людмила Григорьевна**, аспирант, преподаватель, ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Институт терапии и инструментальной диагностики, проспект Острякова, д. 2, г. Владивосток 692002, Российская Федерация, ludmila.95.95@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-3946-2064

Невзорова Вера Афанасьевна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, директор института терапии и инструментальной диагностики, г. Владивосток, Российская Федерация, nevzorova@inbox.ru, ORCID 0000-0002-0117-0349

Захарчук Наталья Владимировна, д.м.н., профессор, доцент, ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Институт терапии и инструментальной диагностики, г. Владивосток, Российская Федерация, zaharchuknat@mail.ru, ORCID 0000-0002-5809-3989

Юрлова Светлана Витальевна, к.м.н., доцент, преподаватель, ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Институт терапии и инструментальной диагностики, г. Владивосток, Российская Федерация, sveturlova@mail.ru, ORCID 0009-0002-7191-6270

Для цитирования: Присеко Л.Г., Невзорова В.А., Захарчук Н.В., Юрлова С.В. Прогностический потенциал параметров функции внешнего дыхания в определении рисков развития коморбидной патологии. Системные гипертензии. 2024;21(2):57–62. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-2-57-62>

The prognostic potential of the pulmonary function tests parameters in determining the risks of comorbid pathology development

*Lyudmila G. Priseko, Vera A. Nevzorova, Natalia V. Zakharchuk, Svetlana V. Yurlova

Pacific State Medical University, Institute of therapy and instrumental diagnostics, 2 Ostryakova Ave., Vladivostok 692002, Russian Federation

Abstract

The aim is to study the prognostic potential of the parameters of the pulmonary function tests parameters in determining the risks of developing comorbid pathology.

Material and methods. The study included 102 people, with an average age of 47 [43-52.7] years. Questionnaires, anthropometry, blood sampling for biochemical analysis, and spirometry were conducted. Cardiovascular risk (CVR) was calculated on the SCORE2 scale, stratification of the subjects by risk groups was carried out in accordance with the gradation on the scale used. Statistical processing was performed using nonparametric methods.

Results. According to the calculation of the SSR on the SCORE2 scale, all the subjects were in the range of moderate (58.7%) and high risk (41.3%). The obtained data from the study of the respiratory function of the general sample were slightly lower in women than in men, with significant differences in the obtained FVC, FEV1, FEF2575. Depending on the presence of arterial hypertension (AH) it was found that the median values of both the actual and calculated lower limits of the norm (LLN) of spirometry indicators among people with AH were lower than those studied without hypertension. At the same time, significant differences depending on the presence of AH were revealed only in the case of LLN for FEV1, FEV1/FVC, FEF2575. In individuals with hypertension, the LLN-FEV1/FVC index was significantly lower than 70%. In the group of subjects with hypertension, an inverse reliable relationship was found ($p=-0.4$; $p<0.001$) between LLN-FEV1/FVC and the level of uricemia – a decrease in the index by 0.008% will lead to an increase in uric acid by 1 mmol/l. A decrease in LLN-FEV1/FVC by 0.2 l and LLN-FEF2575 by 0.03 l/sec will increase the CVR on the SCORE2 scale by 1% ($p=-0.5$; $p<0.001$) ($p=-0.3$; $p=0.002$), respectively).

Conclusion. An assessment of the prognostic potential of the pulmonary function tests parameters in determining the risks of comorbid pathology, namely a combination of cardiovascular diseases and respiratory pathology, was carried out. A combined approach to the examination of the able-bodied population, taking into account spirometry data, will help to personify and in-depth assess the risks of developing significant diseases that affect the quality and life expectancy of the patient, his ability to work.

Keywords: comorbidity, arterial hypertension, spirometry, respiratory function, disease prediction.

Ethical Compliance Information. All the participants provided informed voluntary consent before the start of the study. This study has been approved by the Interdisciplinary Ethics Committee (Protocol No. 5, dated 01/17/2022), and it has been conducted in accordance with the principles outlined in the Helsinki Declaration by the World Medical Association.

Conflict of Interest and funding for the article. Author of the article Vera A. Nevzorova is a member of the editorial board of the journal «System Hypertension», but was not involved in the decision to publish this article. The article passed the journal's peer review procedure. The authors declare no other conflicts.

Founding source. The authors declare no external funding to conduct the research and publish its results.

Authors' contributions. All authors meet the CMJE international authorship criteria. CRediT author statement: Priseko Л.Г. – Conceptualization, Methodology, Formal analysis, Writing – Review & Editing; Невзорова В.А. – Conceptualization, Methodology, Formal analysis, Writing – Review & Editing; Захарчук Н.В. – Conceptualization, Methodology, Formal analysis, Writing – Review & Editing; Юрлова С.В. – Formal analysis, Writing – Review & Editing.

Information about the authors:

***Corresponding author: Lyudmila G. Priseko**, postgraduate student and lecturer, the Pacific State Medical University, Institute of therapy and instrumental diagnostics, 2 Ostryakova Ave., Vladivostok 692002, Russian Federation, e-mail: ludmilka.95.95@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-3946-2064

Vera A. Nevzorova, Dr. of Sc. (Med.), professor, Pacific State Medical University, director, Institute of therapy and instrumental diagnostics, Vladivostok, Russian Federation, e-mail: nevzorova@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-0117-0349

Natalia V. Zakharchuk, Dr. of Sc. (Med.), Professor, Associate Professor, Pacific State Medical University, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Vladivostok, Russian Federation, zaharchuknat@mail.ru, ORCID 0000-0002-5809-3989

Svetlana V. Yurlova, Cand. of Sc. (Med.), Associate Professor, lecturer, Pacific State Medical University, Institute of therapy and instrumental diagnostics, Vladivostok, Russian Federation, e-mail: sveturlova@mail.ru, ORCID 0009-0002-7191-6270

For citation: Lyudmila G. Priseko, Vera A. Nevzorova, Natalia V. Zakharchuk, Svetlana V. Yurlova. The prognostic potential of the pulmonary function tests parameters in determining the risks of comorbid pathology development. Systemic Hypertension. 2024;21(2):57-62 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-2-57-62>

Статья поступила в редакцию/ The article received: 16.05.2024

Статья принята к печати/ The article approved for publication: 11.06.2024

Введение

Изучение рисков возникновения хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) является важной темой для формирования актуальной профилактической стратегии, направленной на сохранение активного демографического потенциала современного общества. Изучаются способы улучшения имеющихся и поиск и внедрение новых прогностических и лечебно-диагностических алгоритмов, с целью увеличения продолжительности жизни и снижения смертности населения. В разнообразии спектра ХНИЗ особый интерес вызывает сочетание артериальной гипертензии (АГ) и хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) в силу общности факторов риска (ФР) возникновения, единства патофизиологических механизмов, являющихся отправными точками для запуска каскада перекрестных процессов кардиопульмонального континуума (КПК). Характерными особенностями последнего является взаимоусиливающее влияние и перекрестное потенцирование действия ФР, включение процессов оксидативного стресса, активация хронического системного воспаления, ускоренное развитие эндотелиальной дисфункции и сосудистого ремоделирования [1,2]. Сочетание АГ и ХОБЛ – классический и яркий пример реализации КПК, являющийся мощным предиктором наступления более скорой декомпенсации органов-мишеней и наступления фатальных событий. В связи с этим признается актуальным совершенствование диагностики известных ФР развития кардиореспираторной патологии и их дополнение разрабатываемыми интегральными показателями оценки легочного и сердечно-сосудистого здоровья. В этой области активный интерес вызывает измерение объемов и скоростей дыхания без каких-либо внешних стимулов с помощью спирометрии.

Снижение функции легких без учета статуса табакокурения в значительной степени связано с увеличением распространенности АГ, регистрируемой с помощью домашних измерений АД [3]. В работе Breyer-Kohansal R. et al. [4] впервые показана взаимосвязь нижней границы нормы (НГН) неспровоцированных показателей спирометрии объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и их соотношения с ФР и установленными ХНИЗ. В частности, среди лиц старше 45 лет выявлены достоверные связи между значениями ОФВ1 ниже НГН с наличием АГ и заболеваниями периферических сосудов. Напротив, в исследовании Shah C.H. et al. [5] установлен противоположный результат, когда при долгосрочном прогнозировании исходные показатели ОФВ1 (в л и %) не были достоверно связаны с будущими рисками возникновения АГ и инфаркта миокарда. В то же время авторами отмечены возможные связи в группе лиц со сниженными исходными ОФВ1 и риском возникновения ССЗ в дальнейшем.

Таким образом, представляет интерес изучение связей нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) с традиционными и вновь разрабатываемыми ФР ХНИЗ для определения более персонализированного подхода к прогнозированию развития коморбидных состояний, включая АГ и ХОБЛ.

Цель исследования – изучить прогностический потенциал параметров функции внешнего дыхания в определении рисков развития коморбидной патологии.

Материал и методы

Исследование проводилось путем активного приглашения респондентов на обследование. Всего в проспективное исследование включено 102 человека, которые соответствовали следующим критериям включения: возраст от 40 до 65 лет, отсутствие инфекционной патологии в стадии обострения, отсутствие беременности, полное заполнение анкетных данных. Исследуемые, отказавшиеся от участия в исследовании, или, выходящие за рамки вышеупомянутых критериев, были исключены из дальнейшего обследования.

В ходе опроса респондентов уточнялся факт табакокурения с расчетом индекса курящего человека (ИКЧ, в пачка-лет), наличия ХНИЗ. Исследуемым проводилась антропометрия (измерение роста (в см), веса (в кг), и индекса массы тела (ИМТ, в кг/м²)), определение систолического и диастолического АД (САД и ДАД соответственно, в мм рт. ст.) согласно установленным правилам измерения согласно ГОСТ 52623.1 «Технологии выполнения простых медицинских услуг функционального обследования».

Выполнен забор крови натощак для биохимического анализа, который включал в себя параметры липидограммы (общий холестерин (ОХС, ммоль/л), липопротеины низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л), липопротеины высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л), триглицериды (ТГ, ммоль/л), липопротеин «а» малое (ЛП(а), мг/дл), аполипопротеин В (АРОВ, г/л), рассчитанный холестерин не ЛПВП (ХС-неЛПВП), как разность между ОХС и ЛПВП), глюкозу крови натощак (ммоль/л), креатинин (мкмоль/л), мочевую кислоту (мкмоль/л), высокочувствительный С-реактивный белок (всч-СРБ, мг/л), инсулин (мкЕд/мл), N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP, пг/мл).

Проводился расчет ССР по шкале Systematic COronary Risk Evaluation 2 (SCORE2), с учетом пола, возраста респондентов, наличия факта табакокурения, уровней АД и ХС-неЛПВП. Стратификация исследуемых по группам ССР проводилась в соответствии с градацией рисков по используемой шкале.

Оценка неспровоцированных легочных объемов проводилась путем проведения спирометрии без бронходилатационного теста с сальбутамолом. Методика спирометрии соответствовала методическим рекомендациям Российского респираторного общества (https://spulmo.ru/upload/kr/Spirometria_2023.pdf?t=1). Анализировались основные показатели ФВД: ОФВ1 (в литрах и % от должного), ФЖЕЛ (в литрах и % от должного), индекс Генслера (соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ, в %), средняя объемная скорость при выдохе от 25 до 75% ФЖЕЛ (СОС2575, в литрах в секунду). Значение НГН для указанных параметров оценивалось с помощью ручного расчета на электронном ресурсе (<https://www.cdc.gov/niosh/topics/spirometry/refcalculator.html>) национального института безопасности и гигиены труда (The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)), где учитывались данные пола, возраста, этнической принадлежности, роста и полученные фактические результаты спирометрии (ФЖЕЛ, ОФВ1, ОВФ1/ФЖЕЛ, СОС2575) в абсолютных значениях.

Предварительная обработка полученных данных осуществлялась с помощью программы Microsoft Excel. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.2.5 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные данные имели распределение отличное от

нормального, поэтому далее они описывались с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q1–Q3]. Категориальные данные указаны в виде абсолютных значений и процентных долей (%). С помощью U-критерия Манна-Уитни выполнялось сравнение двух групп по количественному показателю. При анализе четырехпольных таблиц сопряженности сравнение процентных долей выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования.

Критериям включения в исследование соответствовали 102 человека, средний возраст 47 [43–52,7] лет. Респондентов мужского пола оказалось несколько больше ($n=54$, 52,9%), чем женщин ($n=48$, 47,1%). Согласно расчету ССР по шкале SCORE2 все исследуемые находились в пределах умеренного (58,7%) и высокого риска (41,3%).

Результаты физического обследования, анкетирования и биохимического анализа крови представлены в таблице 1.

Учитывая рост и вес исследуемых рассчитан ИМТ, который составил в среднем 27,2 [24–31,2] кг/м², соответствующий

избыточной массе тела, при этом достоверных различий по полу не получено ($p > 0,05$).

По данным биохимического анализа крови натошак медианные значения параметров показателей находились в пределах референсных значений. В зависимости от пола исследуемых выявлены достоверные различия по ЛПВП, АРОА1, глюкозе, мочевой кислоте, креатинину. Среднее значение рассчитанного ХС-нелПВП выше у мужчин без достоверности различий ($p > 0,05$). Уровень гликемии и урикемии у мужчин выше, что в совокупности с немодифицируемыми ФР потенцирует развитие ХНИЗ, особенно сердечно-сосудистых.

Результаты биохимических маркеров в зависимости от факта табакокурения, имеющие статистически значимые различия между группами, представлены в таблице 2.

У курящих респондентов в отличие от некурящих обнаружена тенденция к увеличению проатерогенного потенциала плазмы крови в виде статистически значимого повышения содержания ХС-нелПВП и снижения ХС-ЛПВП. В этой же группе установлено практически двукратное повышение медианы NT-proBNP при нахождении показателя в пределах референсного интервала.

В общей группе пациентов фактические параметры спирометрии не отличались от нормы (с учетом % от должных значений) (табл. 3).

Согласно анализу медианных и квартильных значений НГН-ОФВ1/ФЖЕЛ у исследуемых имеются предпосылки

Таблица 1. Общая характеристика полученных данных исследуемых в зависимости от пола [составлено авторами]

Table 1. General characteristics of the obtained data studied depending on gender [compiled by the authors]

Показатели	Мужчины	Женщины	p
Физическое обследование			
САД (мм рт. ст.)	132 [126,8–140,3]	125,5 [115–135,5]	0,012*
ДАД (мм рт. ст.)	83 [78–90]	80 [71,8–84,3]	0,06
Пульс (уд./мин.)	74 [64–81,5]	68 [64–80]	0,36
Факт табакокурения по данным анкетирования			
Курящие, n	38	27	
Стаж (лет)	27 [21–32]	26,5 [17,5–34,7]	0,6
Штук в день (штук)	16,5 [15–20]	10 [5–10]	0,038*
ИКЧ (пачка-лет)	22 [15–27]	11,6 [3,4–28,8]	0,05*
ИКЧ>10, n	33	16	
Биохимические маркеры крови			
ОХС (ммоль/л)	5,3 [4,4–6,1]	5,1 [4,7–5,8]	0,73
ЛПВП (ммоль/л)	1,2 [0,9–1,5]	1,6 [1,2–1,8]	<0,001*
ХС-нелПВП (ммоль/л)	3,7 [3,2–4,6]	3,4 [3,1–3,8]	0,16
ЛПНП (ммоль/л)	3,5 [2,7–3,9]	3,1 [2,6–3,4]	0,18
АРОВ (г/л)	0,8 [0,7–0,9]	0,8 [0,7–1,1]	0,77
АРОА1 (г/л)	1,6 [1,3–1,8]	1,8 [1,6–2,1]	0,001*
ТГ (ммоль/л)	1,2 [0,8–2,1]	1,0 [0,7–1,6]	0,09
ЛП(а) (мг/дл)	21,1 [6,3–62,4]	42,3 [14,3–9]	0,11
Глюкоза (ммоль/л)	5,2 [4,7–5,7]	4,6 [4,4–5]	<0,001*
Мочевая кислота (мкмоль/л)	334,8 [298,8–377,5]	236,8 [198,4–285,2]	<0,001*
Креатинин (мкмоль/л)	73,3 [68,9–84,7]	65,5 [59,1–78,8]	0,005*
СРБ (мг/л)	1,56 [0,6–3,9]	1,81 [0,8–2,9]	0,81
Инсулин (мкЕд/мл)	7,1 [5,7–10]	6,8 [5,8–9,4]	0,86
NT-proBNP (нг/мл)	37,5 [14,1–57,5]	52,5 [25,4–74,5]	0,08

Примечание/Note: * – различия показателей статистически значимы между мужчинами и женщинами при $p < 0,05$ (* – differences in indicators are statistically significant between men and women at $p < 0,05$).

Таблица 2. Различия значений биохимических показателей в зависимости от факта табакокурения [составлено авторами]

Table 2. Differences in the values of biochemical parameters depending on the fact of smoking [compiled by the authors]

Показатели	Курящие n=65 (64,1%)	Не курящие n=37 (35,9%)	p
ЛПВП (ммоль/л)	1,3 [1,1; 1,6]	1,5 [1,2; 1,7]	0,03*
ХС-нелПВП (ммоль/л)	3,8 [3,1; 4,6]	3,3 [2,8; 3,6]	0,02*
NT-proBNP (нг/мл)	54 [21,3; 74]	26 [11; 51]	0,006*

Примечание/Note: * – различия показателей статистически значимы между курящими и некурящими при $p < 0,05$ (* – differences in indicators are statistically significant between smokers and non-smokers at $p < 0,05$).

Таблица 3. Данные проведенной спирометрии и расчета НГН общей выборки [составлено авторами]

Table 3. The data of the performed spirometry and calculation of the LLN of the total sample [compiled by the authors]

Показатели	Мужчины	Женщины	p
Фактически измеренные параметры			
ФЖЕЛ (л)	4,5 [3,8–5,2]	3,2 [2,7–3,6]	<0,001*
ФЖЕЛ (% от должного)	93,4 [87–107,5]	102 [91–112,5]	0,29
ОФВ1 (л)	3,5 [3,2–4,1]	2,54 [2,3–2,9]	<0,001*
ОФВ1 (% от должного)	94 [87–110]	99 [86,5–111,5]	0,86
ОФВ1/ФЖЕЛ	79,6 [74,8–85,1]	78,9 [74,8–85,1]	0,96
СОС2575 (л/сек)	3,3 [2,8–3,6]	2,5 [1,9–2,8]	<0,001*
Значения НГН параметров спирометрии			
НГН-ФЖЕЛ (л)	4,1 [3,8–4,4]	2,9 [2,7–3,1]	<0,001*
НГН-ОФВ1 (л)	3,1 [2,8–3,4]	2,3 [2,1–2,4]	<0,001*
НГН-ОФВ1/ФЖЕЛ (%)	68,6 [67,6–69,5]	70,2 [69,1–71,2]	<0,001*
НГН-СОС2575 (л/сек)	1,9 [1,7–2,24]	1,5 [1,3–1,7]	<0,001*

Примечание/Note: * – различия показателей статистически значимы между мужчинами и женщинами при $p < 0,05$ (* – differences in indicators are statistically significant between men and women at $p < 0,05$).

к развитию нарушения ФВД. У мужчин медиана НГН-ОФВ1/ФЖЕЛ достоверно ниже (<70%) по сравнению с противоположным полом, причем вне зависимости от факта табакокурения.

Далее общая выборка исследуемых была разделена на две группы в зависимости от наличия АГ. Среди лиц с АГ среднее САД и ДАД составили 140 [129,3–149,8] и 88 [78,5–91,8] мм рт. ст. соответственно, средний пульс 74 [63,8–83] уд./мин. Анализ данных спирометрии и последующий корреляционный анализ проводился с поиском достоверности различий между лицами без и с АГ (табл. 4).

Таблица 4. Показатели спирометрии в зависимости от наличия АГ [составлено авторами]

Table 4. Spirometry indicators depending on the presence of hypertension [compiled by the authors]

Показатели	Без АГ (n=57)	С АГ (n=45)	p
Фактически измеренные параметры			
ФЖЕЛ (л)	3,9 [3,4–5,2]	3,74 [3,1–4,7]	0,18
ФЖЕЛ (% от должного)	99,1 [88,8–105]	94,5 [87,3–102]	0,43
ОФВ1 (л)	3,3 [2,8–4,1]	3,1 [2,5–3,8]	0,07
ОФВ1 (% от должного)	98 [87–103]	94 [86,4–101,7]	0,52
ОФВ1/ФЖЕЛ (%)	81,9 [76–87]	80,2 [76,6–85,1]	0,39
СОС2575 (л/сек)	3,1 [2,6–3,9]	3,04 [2,3–3,5]	0,13
Значения НГН параметров спирометрии			
НГН-ФЖЕЛ (л)	3,6 [3–4,6]	3,5 [3–3,9]	0,26
НГН-ОФВ1 (л)	2,9 [2,5–3,6]	2,6 [2,4–3,1]	0,038*
НГН-ОФВ1/ФЖЕЛ (%)	71,8 [69,5–73,4]	69,7 [68,3–71,2]	<0,001*
НГН-СОС2575 (л/сек)	2,2 [1,8–2,5]	1,7 [1,5–2,1]	<0,001*

Примечание/Note: * – различия показателей статистически значимы между лицами с АГ и без неё при $p < 0,05$ * – differences in indicators are statistically significant between individuals with and without hypertension at $p < 0,05$.

По данным описательной статистики параметров спирометрии в зависимости от наличия АГ установлено, что медианные значения как фактических, так и рассчитанных НГН были ниже среди лиц с АГ, по сравнению с исследуемыми без гипертензии. При этом достоверные различия в зависимости от наличия АГ выявлены только в случае НГН для ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ, СОС2575. Уровни фактических измерений ФЖЕЛ и ОФВ1 в % от должного находились в нормальных значениях в двух группах. При определении НГН-ОФВ1/ФЖЕЛ у лиц с АГ показатель достоверно ниже 70%.

Согласно корреляционному анализу с использованием метода линейной регрессии в группе исследуемых с АГ обнаружена обратная достоверная связь ($\rho = -0,4$; $p < 0,001$) между НГН-ОФВ1/ФЖЕЛ и уровнем урикемии – уменьшение индекса на 0,008% связано с увеличением мочевой кислоты на 1 ммоль/л. Иными словами, снижение НГН индекса Генслера ассоциировано с увеличением показателей лабораторных ФР ХНИЗ, особенно кардиоваскулярных. Уменьшение НГН-ОФВ1/ФЖЕЛ на 0,2 % и НГН-СОС2575 на 0,03 л/сек связано с увеличением ССР по шкале SCORE2 на 1% ($\rho = -0,5$; $p < 0,001$), ($\rho = -0,3$; $p = 0,002$) соответственно).

Обсуждение результатов

Полученные результаты антропометрии и измерения АД демонстрируют значимые проявления ФР ХНИЗ, как метаболической, так и кардиоваскулярной дисрегуляции. Учитывая, что по данным обновленного руководства Европейского кардиологического общества [6] Российская

Федерация относится к странам с очень высоким ССР, по-прежнему актуален превентивный подход на уровне первичного звена в работе с ФР.

Как ожидалось, в нашем исследовании среди курящих отмечен достоверно более высокий риск развития атеросклероза и ассоциированных с ним состояний. В известном ранее проведенном многоцентровом исследовании атеросклероза показано, что среди лиц, использующих средства доставки никотина, уменьшение ОФВ1 и индекса Генслера имело достоверную связь с увеличением толщины интимы-медиа каротидных артерий [7].

Многочисленными исследованиями доказана прямая корреляция между выраженностью урикемии и степенью ССР. С высоким уровнем МК ассоциировано множество заболеваний и состояний, одним из которых является АГ [9]. В нашем исследовании к общепризнанным данным добавляется факт взаимосвязи снижения параметров ФВД и АГ, и повышения риска развития гиперурикемии, однако изучение причинно-следственных связей является задачей для будущих исследований. Совокупная оценка предикторов по данным биохимического анализа крови и спирометрии позволит на доклиническом этапе дополнить оценку вероятности развития ХНИЗ.

В нашей общей выборке получены достоверные различия фактически полученных параметров спирометрии в зависимости от пола, при этом значения находились в допустимых нормативных пределах. Однако при анализе НГН параметров ФВД выявлено, что по НГН-ОФВ1/ФЖЕЛ у исследуемых имеются предпосылки к развитию обструктивных нарушений ФВД, при этом среди мужчин показатели были достоверно ниже по сравнению с противоположным полом. Также при анализе данных спирометрии в зависимости от наличия АГ обнаружена медиана НГН-ОФВ1/ФЖЕЛ ниже 70%, что требует уточнения с помощью бронходилатационной пробы на следующем этапе обследования с целью выяснения наличия ХОБЛ. Не смотря на ограниченную когорту обследованных условно здоровых лиц трудоспособного возраста удалось выявить лиц с начальными обструктивными нарушениями дыхательных путей и ФР развития и прогрессирования АГ, что сопряжено с общностью ФР заболеваний КПК [8]. Наибольший интерес вызывают установленные отрицательные взаимосвязи между показателями НГН индекса Генслера и повышением уровня мочевой кислоты при АГ и увеличением значений оценки риска по шкале SCORE-2, что будет прослежено при дальнейшем проспективном наблюдении о возможном развитии ХОБЛ и вкладе коморбидности в риск сердечно-сосудистых событий.

Заключение

Таким образом в нашем исследовании проведена оценка параметров функции внешнего дыхания в определении рисков развития коморбидной патологии, а именно сочетания ССЗ и обструктивного типа нарушения вентиляционной функции легких. На наш взгляд при расширении исследуемой выборки возможно получение новых взаимосвязей ФР ХНИЗ с нарушением ФВД по обструктивному типу. Комбинированный подход к обследованию трудоспособного населения с учетом данных спирометрии поможет персонализировано и углубленно оценить риски развития значимых заболеваний, влияющих на качество и продолжительность жизни пациента, его трудоспособность.

Список литературы/ References:

1. Невзорова В.А., Бродская Т.А., Захарчук Н.В., Кондрашова Е.А. ХОБЛ и АГ: ведущие звенья кардиопульмонального континуума. Владивосток: Медицина ДВ, 2024. – 168 стр. ISBN 978-5-98301-277-6 [Nevzorova V.A., Brodskaya T.A., Zakharchuk N.V., Kondrashova E.A. COPD and hypertension: the leading links of the cardiopulmonary continuum. Vladivostok: Medicine DV, 2024. – 168 p. (In Russ.) ISBN 978-5-98301-277-6.]
2. Климова А.А., Амбателло Л.Г., Смолякова Е.В., Зыков К.А., Чазова И.Е. Частота выявления сочетанной бронхообструктивной патологии у пациентов с артериальной гипертензией, поступающих в специализированный кардиологический стационар. Системные гипертензии. 2023; 20(1):35–43. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-1-35-43> [Klimova A.A., Ambatello L.G., Smolyakova E.V., Zykov K.A., Chazova I.E. The frequency of detection of comorbid broncho-obstructive pathology in patients with arterial hypertension admitted to a specialized cardiological hospital. Systemic Hypertension. 2023;20(1):35-43. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-1-35-43>]
3. Takase M, Yamada M, Nakamura T, Nakaya N, Kogure M, Hatanaka R, Nakaya K, Chiba I, Kanno I, Nochioka K, Tsuchiya N, Hirata T, Hamaoka Y, Sugawara J, Kobayashi T, Fuse N, Urano A, Kodama EN, Kuriyama S, Tsuji I, Hozawa A. (2023). Association between lung function and hypertension and home hypertension in a Japanese population: the Tohoku Medical Megabank Community-Based Cohort Study. *Journal of hypertension*. 2023 Mar 1;41(3):443–452. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003356>
4. Breyer-Kohansal R, Faner R, Breyer MK, Ofenheimer A, Schrott A, Studnicka M, Wouters EFM, Burghuber OC, Hartl S, Agustí A. Factors Associated with Low Lung Function in Different Age Bins in the General Population. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2020 Jul 15;202(2):292–296. <https://doi.org/10.1164/rccm.202001-0172LE>
5. Shah CH, Ree RM, Liang Y, Zafari Z. Association between lung function and future risks of diabetes, asthma, myocardial infarction, hypertension and all-cause mortality. *ERJ open research*. 2021 Sep 20;7(3):00178–2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00178-2021>
6. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck 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, Tokgozoglul L, Tonstad S, Tsoufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European heart journal*. 2021 Sep 7;42(34):3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
7. Liang CJ, Budoff MJ, Kaufman JD, Kronmal RA, Brown ER. An alternative method for quantifying coronary artery calcification: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *BMC Medical Imaging*. 2012 Jul 2;12:14. <https://doi.org/10.1186/1471-2342-12-14>
8. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А., Подзолков В.И., Ощепкова Е.В., Миронова О.Ю., Блинова Н.В. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском: 2022. Системные гипертензии. 2022;19(1):5–22. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-5-22> [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Kislyak O.A., Podzolkov V.I., Oshchepkova E.V., Mironova O.Yu., Blinova N.V. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment: 2022. Systemic Hypertension. 2022;19(1):5-22. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-5-22>]
9. Чазова И.Е., Невзорова В.А., Амбателло Л.Г., Бродская Т.А., Ощепкова Е.В., Белевский А.С., Жернакова Ю.В., Айсанов З.Р., Овчаренко С.И., Чучалин А.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. Системные гипертензии. 2020;17(3):7–34. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.3.200294> [Chazova I.E., Nevzorova V.A., Ambatiello L.G., Brodskaya T.A., Oshchepkova E.V., Belevskii A.S., Zhernakova J.V., Aisanov Z.R., Ovcharenko S.I., Chuchalin A.G. Clinical practice guidelines on the diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. Systemic Hypertension. 2020;17(3):7-34. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.3.200294>]



«Евразийская ассоциация кардиологов»

VII ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

КАРДИО

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

2025

ONLINE-ТРАНСЛЯЦИЯ

05 февраля

2025

WWW.CARDIO-EUR.ASIA



КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES

Июль 2024 July 2024			
The Annual Meeting of the ESC Working Group on Cardiac Cellular Electrophysiology	Graz, Austria	01.07-03.07	https://www.escardio.org/Working-groups/Working-Group-on-Cardiac-Cellular-Electrophysiology
Basic Cardiovascular Sciences Scientific Sessions 2024	Hilton Chicago, Chicago, Illinois	22.07-25.07	https://professional.heart.org/en/meetings/basic-cardiovascular-sciences
Август 2024 August 2024			
ESC Congress 2024	London, United Kingdom of Great Britain	30.08-02.09	https://www.escardio.org/Congresses-Events/ESC-Congress
Сентябрь 2024 September 2024			
Hypertension Scientific Sessions 2024	Hilton Chicago, Chicago, Illinois	05.09-08.09	https://professional.heart.org/en/meetings/hypertension
The European Respiratory Society (ERS) Congress 2024	Vienna, Austria	07.09-11.09	https://www.ersnet.org/congress-and-events/congress/
EACVI Course on Cardiac Computed Tomography (CCT)	Milan, Italy	12.09	https://www.escardio.org/Education/Courses/Organised/eacvi-course-on-CT
III международная конференция «Кардиоревматология – 2024»	On-line	12.09	https://cardio-eur.asia/conferences
The International Society of Hypertension 2024	Cartagena, Colombia	19.09-22.09	https://ish2024.org/
XXVIII International Congress of the Polish Society of Cardiology	Katowice, Poland	19.09-21.09	https://www.escardio.org/Congresses-Events/World-cardio-agenda/xxiv-international-congress-of-the-polish-cardiac-society
HFA Clinical Trials in Heart Failure Course 2024	Naples, Italy	20.09	https://www.escardio.org/Sub-specialty-communities/Heart-Failure-Association-of-the-ESC-(HFA)/Education
Российский национальный конгресс кардиологов 2024	Санкт-Петербург, Россия + On-line	26.09-28.09	https://event.scardio.ru/event/357
Октябрь 2024 October 2024			
EuroThrombosis and EuroVessels 2024	Bologna, Italy	10.10-12.10	https://www.escardio.org/Congresses-Events/Working-group-events/Eurothrombosis
Международная конференция Евразийской ассоциации кардиологов «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2024»	On-line	16.10-17.10	https://cardio-eur.asia/conferences
I Международная конференция «Кардионеврология – 2024»	On-line	24.10	https://cardio-eur.asia/conferences/24_oct_2024
Ноябрь 2024 November 2024			
Resuscitation Science Symposium 2024	Hilton Chicago, Chicago, Illinois	16.11-17.11	Resuscitation Science Symposium 2024
V Международная конференция по кардионефрологии	On-line	19.11	https://cardio-eur.asia/conferences
PCR London Valves 2024	London, United Kingdom of Great Britain	24.11-26.11	https://www.escardio.org/Congresses-Events/PCR-London-Valves
Декабрь 2024 December 2024			
XII Всероссийский конгресс «Легочная гипертензия – 2024»	On-line	11.12-12.12	https://www.gipertonik.ru/kongress-11-12-dec-2024
EuroEcho-Imaging 2024	Berlin, Germany	11.12-13.12	https://www.escardio.org/Congresses-Events/EuroEcho



ЕВРАЗИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
КАРДИОЛОГОВ

МЕЖДУНАРОДНАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ

СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ
ВОПРОСЫ
КАРДИОЛОГИИ

2024

онлайн-трансляция

16-17 октября 2024 года

WWW.CARDIO-EUR.ASIA