

Солнцева Татьяна Дмитриевна

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И
ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ**

3.1.20 Кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Чазова Ирина Евгеньевна

Официальные оппоненты:

Небиеридзе Давид Васильевич - доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела профилактики метаболических нарушений Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Тарзиманова Аида Ильгизовна - доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 года в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.1.029.02, на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова» Минздрава России по адресу: 121552 г. Москва, ул. Академика Чазова, 15А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова» Минздрава России и на сайте <http://cardioweb.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2024 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.1.029.02
доктор медицинский наук, профессор

Ускач Татьяна Марковна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Артериальная гипертония (АГ), будучи ведущим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности, является актуальной проблемой здравоохранения на сегодняшний день [Sahin B, 2022]. Распространенность АГ среди взрослого населения Российской Федерации составляет 53,9% [Балабанова Ю.А., 2023]. Несмотря на особое внимание, которое уделяется контролю уровня артериального давления (АД), эффективность лечения АГ в России составляет 40,5-45,7 % среди больных высокого сердечно-сосудистого риска [Аксенова А.В. 2022].

Закономерно чаще специалисты сталкиваются с неконтролируемым течением АГ, при котором у пациентов не удается достичь целевых значений АД (менее 140/90 мм рт.ст.) на фоне принимаемой антигипертензивной терапии (АГТ). При этом не следует забывать, что одной из причин неконтролируемого течения АГ может являться так называемая «псевдорезистентная АГ», устранив причины которой (низкая приверженность АГТ, феномен «белого халата», некорректное измерение АД и др.), АД может успешно контролироваться [Williams B., 2018].

Наиболее опасным проявлением неконтролируемой АГ является гипертонический криз (ГК). Согласно рекомендациям по диагностике и лечению АГ Российского медицинского общества по артериальной гипертонии, ГК – это остро возникшее выраженное повышение АД, сопровождающееся клиническими симптомами, требующее немедленного контролируемого его снижения с целью предупреждения поражения органов-мишеней (ПОМ) [Чазова И.Е., 2019].

В медицинском сообществе отсутствует единое мнение в отношении того, какой вариант АГ стоит относить к кризовому течению [Крюков Е.В., 2021]. Отсутствуют данные о влиянии частоты подъема уровня АД выше 140/90 мм рт.ст. на прогноз сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В единичных исследованиях представлены варианты разделения ГК по частоте их развития [Колос И.П., 2009].

В рекомендациях по диагностике и лечению АГ определены факторы риска, ассоциированные с подъемами АД. Однако вместе с тем остается открытым вопрос о факторах риска собственно неконтролируемой АГ.

Как любое соматическое заболевание, АГ может протекать с осложнениями в различных органах, таких как сердце, головной мозг, почки. Наличие в анамнезе

состояний, отнесенных к ассоциированным с АГ, повышает риск ССО до очень высокого [Чазова И.Е., 2019]. В настоящее время недостаточно данных о распространенности ассоциированных клинически состояний (АКС) и сопутствующих заболеваний, а также факторов риска их возникновения у пациентов с неконтролируемой АГ.

Следует отметить важную роль как медикаментозной, так и немедикаментозной терапии в контроле уровня АД и, как следствие, в снижении риска ССО. Основными причинами недостижения и неподдержания целевого уровня АД на фоне проводимого лечения являются особенности АГТ, а также низкая приверженность к назначенному лечению [Choudhry N., 2022]. В связи с этим в настоящее время ведутся поиски оптимального и эффективного подхода к лечению пациентов с неконтролируемой АГ. Актуальным остается вопрос о выявлении причин низкой приверженности пациентов к проводимому лечению и способов ее повышения.

Отдельным вопросам по достижению целевых значений АД посвящены многие работы российских и зарубежных авторов, однако до сих пор в рамках единого исследования не проведен анализ АГТ у пациентов с неконтролируемой АГ, не оценено в динамике состояние органов-мишеней, а также приверженность к медикаментозному и немедикаментозному лечению.

Цель исследования. Изучить клинические и диагностические особенности, оценить характер терапии у пациентов с неконтролируемым течением АГ, в том числе кризового течения.

Задачи исследования.

1. Изучить клинико-демографические особенности (возраст, пол, семейное положение, род занятий, образование), факторы риска АГ (отягощенная наследственность, ранняя менопауза, курение, дислипидемия, гиперурикемия, гипергликемия, ожирение, частота сердечных сокращений (ЧСС) более 80 уд/мин) у пациентов с неконтролируемой АГ, в том числе кризового течения.

2. Проанализировать исходно и в динамике через 12 месяцев поражение органов-мишеней (появление или усугубление гипертрофии миокарда левого желудочка, нарушение функции почек с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ), отёк соска зрительного нерва, кровоизлияния или экссудаты в сетчатку) у пациентов с неконтролируемым течением АГ, в том числе кризового течения.

3. Оценить анамнестически и за время наблюдения наличие ассоциированных клинических состояний (ишемический инсульт, кровоизлияние в головной мозг, транзиторная ишемическая атака (ТИА), ишемическая болезнь сердца (ИБС), коронарная реваскуляризация, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), гемодинамически значимое стенозирование брахиоцефальных артерий (БЦА), хроническая болезнь почек (ХБП) 4-5 стадии СКФ $<30\text{мл/мин}/1,73\text{м}^2$ по формуле по формуле СКД-ЕРІ, фибрилляция предсердий (ФП)) и сопутствующих заболеваний (сахарный диабет второго типа (СД 2) и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС)) в группах пациентов с неконтролируемым течением АГ, в том числе кризового течения.

4. Оценить характер антигипертензивных препаратов (АГП) (дозы, классы АГП), использование фиксированной/нефиксированной комбинации, кратность приема) и изучить приверженность лечению у пациентов с неконтролируемой АГ, в том числе кризового течения.

Научная новизна. Впервые в рамках единого исследования проведен анализ клинико-диагностических показателей, факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, наличия поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний и некардиальной патологии у пациентов с неконтролируемой АГ в динамике.

Впервые среди пациентов с неконтролируемой АГ проведено разделение по частоте подъемов АД в течение недели, проведен сравнительный анализ групп пациентов с частыми (более одного раза в неделю) и редкими (менее одного раза в неделю) подъемами АД в динамике за 12 месяцев. Установлены факторы, связанные с частотой подъемов АД.

Впервые оценено медикаментозное и немедикаментозное лечение у пациентов с неконтролируемой АГ в сочетании с определением приверженности к проводимой терапии в динамике. Выявлены факторы, влияющие на ее уровень.

Теоретическая и практическая значимость. Доказано, что пациенты с частыми подъемами АД (более одного раза в неделю) имеют более выраженное поражение органов-мишеней, а также более негативный прогноз в отношении возникновения ассоциированных клинических состояний. Выделение данной группы АГ способствует расширению знаний о различных формах АГ в области гипертензиологии. В рутинной клинической практике необходимо выделять данную группу пациентов с

неконтролируемой АГ с целью предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений.

Установлено, что пациенты с частыми подъемами АД (более одного раза в неделю) менее привержены к проводимому лечению в сравнении с пациентами с редкими подъемами АД (менее одного раза в неделю). Основными причинами низкой приверженности к медикаментозному лечению являются забывчивость и более сложные схемы приема терапии.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Более длительный стаж АГ, наличие гиперурикемии, гипергликемии, высокая ЧСС и ИМТ ассоциированы с частыми подъемами АД (более одного раза в неделю).

2. Пациенты с частыми подъемами АД (более одного раза в неделю) реже достигают целевого уровня АД через 12 месяцев от начала или коррекции терапии.

3. У пациентов с частыми подъемами АД (более одного раза в неделю) поражение органов-мишеней (гипертрофия миокарда левого желудочка, снижение скорости клубочковой фильтрации) диагностируется чаще.

4. У пациентов с частыми подъемами АД (более одного раза в неделю) в большинстве процентов случаев возникают ассоциированные клинические состояния и сопутствующие заболевания в сравнении с пациентами с редкими подъемами АД (менее одного раза в неделю). При частых подъемах АД (более одного раза в неделю) острое нарушение мозгового кровообращения возникает чаще.

5. Пациентам с частыми подъемами АД (более одного раза в неделю) исходно назначается более интенсивная антигипертензивная терапия с большим количеством антигипертензивных препаратов.

6. Более низкий уровень приверженности к лечению как через месяц после госпитализации, так и через 12 месяцев отмечается у пациентов с частыми подъемами АД (более одного раза в неделю), основными причинами которого являются забывчивость, двух- и более кратный прием терапии.

Внедрение результатов в клиническую практику. Полученные данные внедрены в научную и клиническую практику отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов диссертационного исследования основана на включении достаточного количества пациентов, а также использовании современных лабораторно-инструментальных методов, применении стандартных статистических тестов. Результаты исследования представлены на российских и международных конгрессах и конференциях.

Апробация диссертации состоялась на совместной научной межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. Е.И. Чазова» Минздрава России 29 мая 2024 года (протокол №1).

Личный вклад автора. Личный вклад автора заключался в анализе литературы по теме работы, составлении дизайна исследования, наборе и ведении пациентов, анализе жалоб, физикального осмотра, проводимой АГТ, а также интерпретации данных лабораторно-инструментального обследования, модификации опросника по оценке уровня приверженности пациентов к назначенной АГТ. Автором сформирована и статистически обработана база данных, написаны все главы диссертационного исследования, подготовлены печатные работы в журналах, рекомендованных в перечне Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 11 печатных работ, из них 7 научных статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных в перечне Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав («Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение полученных результатов»), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Работа иллюстрирована 18 таблицами и 18 рисунками. Список литературы включает 252 источника, из них – 74 отечественных авторов и 178 – зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Последовательно были отобраны 297 историй болезни пациентов, соответствующие критериям включения и исключения. Критерием включения являлось

наличие неконтролируемой АГ (эпизоды подъема уровня АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. на фоне проводимой АГТ), возраст старше 18 лет. В исследование не включались больные с вторичной АГ, нарушениями ритма сердца, приводящими к значительному колебанию АД и погрешностям при самоконтроле АД (СКАД), наличием клапанной патологии сердца в анамнезе, тяжелыми сопутствующими заболеваниями (хроническая печеночная недостаточность (АЛТ > 200 ЕД/л), злокачественными новообразованиями, психическими заболеваниями, согласно данным первичной медицинской документации, беременностью, лактацией, непереносимостью АГТ. Под кризовым течением АГ мы понимали такую форму неконтролируемой АГ, при которой отмечаются быстрые подъемы уровня АД более 20 мм рт.ст. от исходного.

В зависимости от частоты индивидуально значимого повышения уровня АД пациенты были разделены на две группы: группа 1 – частые подъемы АД (подъем уровня АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. чаще одного раза в неделю на фоне приема АГТ) и группа 2 – редкие подъемы АД (подъем уровня АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. реже одного раза в неделю на фоне АГТ) по 149 и 148 человек соответственно.

На первом этапе исследования на основании историй болезни изучались клинικο-демографические особенности, факторы риска АГ. Анализировались результаты лабораторных (данные рутинного биохимического анализа крови, уровень мочевины, показатели липидного спектра, креатинин с расчетом СКФ по формуле СКД-ЕРІ и инструментальных методов обследования (клиническое измерение АД, СКАД, электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (ЭхоКГ) дуплексное сканирование БЦА, суточное мониторирование АД и ЭКГ по Холтеру), данные осмотра офтальмолога, изучалось наличие в анамнезе АКС (ИБС, инсульт, ТИА, ФП (пароксизмальная форма), ХСН, тяжелой ХБП 4-5 стадии, гемодинамически значимый атеросклероз в БЦА) и сопутствующих заболеваний (СД 2, СОАС), а также проанализирована АГТ (группы АГП, дозы (в зависимости от широты терапевтического действия минимальные, средние и максимальные), кратность, прием фиксированной/свободной комбинации), гиполипидемическая и антикоагулянтная терапия по данным выписного эпикриза (Рисунок 1).

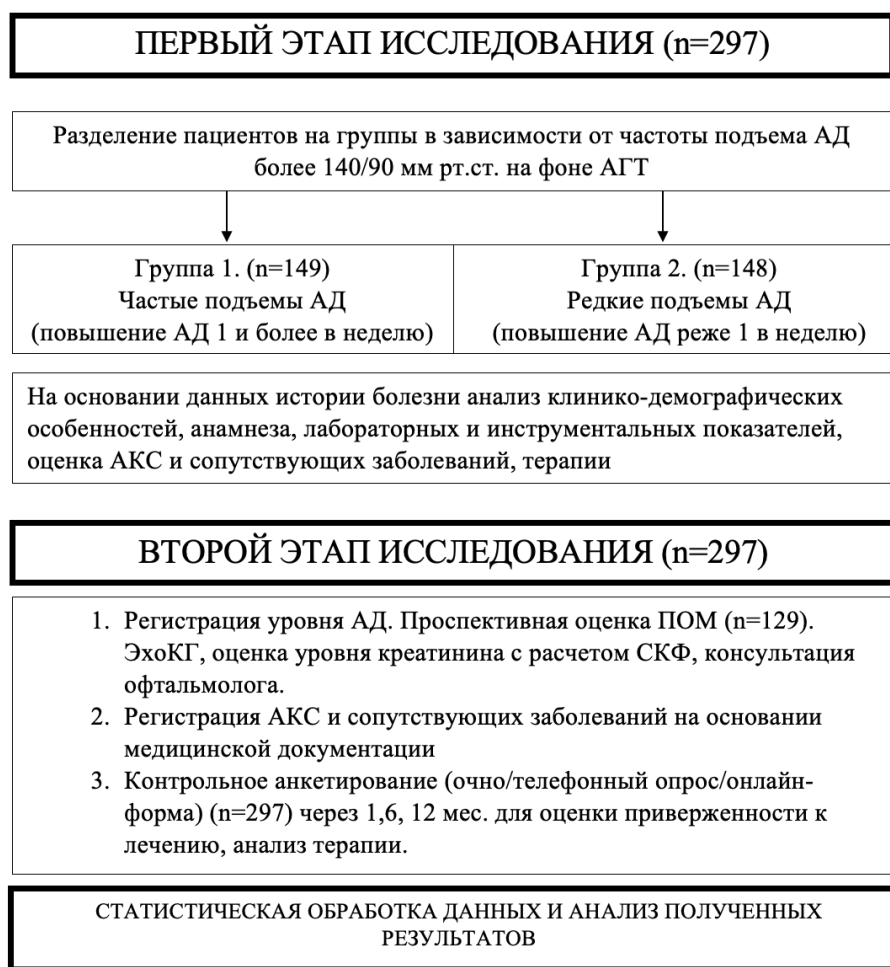


Рисунок 1 – Дизайн исследования

На втором этапе исследования через 1,6,12 месяцев после выписки из стационара в изучаемых группах оценивалась приверженность к терапии и наличие контроля АГ посредством телефонного опроса и/или анкетирования онлайн-формы. Через 12 месяцев регистрировался уровень АД при помощи офисного измерения АД, данные СКАД, оценивались уровень креатинина с расчетом СКФ, данные ЭхоКГ, результаты офтальмоскопии, учитывалось возникновение АКС и сопутствующих заболеваний. При возникновении вышеперечисленных заболеваний в течение 12 месяцев пациентами был предоставлен медицинский документ, подтверждающий данный факт. Проанализирована АГТ, прием гиполипидемической и антикоагулянтной терапии.

С целью оценки приверженности к проводимому лечению АГ среди всех пациентов проводилось анкетирование с помощью онлайн-формы или телефонного опроса. Через 1, 6, 12 месяцев после выписки из стационара пациенты заполняли анкету, в которой отмечали терапию, дозы, кратность для постоянного приема. Также опросник включал вопросы по контролю АД и частоте подъема уровня АД. Опросник включал

восемь вопросов из шкалы Мориски-Грин. Авторами были добавлены вопросы по оценке приверженности к рекомендациям по модификации образа жизни (ограничение потребления соли до 5 г/сут и регулярные физические нагрузки (аэробные упражнения не менее 30 минут 5-7 дней в неделю)). Пациенты считались приверженными, если набирали 8-10 баллов (ответили положительно на 80-100% вопросов по оценке приверженности), и неприверженными, которые набрали семь (79%) и менее баллов.

Статистический анализ проводился с помощью программ StatTech, Medcalc. Данные были описаны медианой с нижним и верхним квартилями из-за отсутствия нормального распределения. Для сравнения категориальных переменных использовались критерии хи-квадрата Пирсона или Фишера. Для количественных переменных применялся непараметрический критерий Манна-Уитни и дисперсионный анализ. Логистическая регрессия использовалась для построения прогностической модели. Связь между двумя количественными переменными оценивалась коэффициентом ранговой корреляции Спирмена. Отсутствие АКС и сопутствующих заболеваний через 12 месяцев оценивалось с помощью кривых Каплана-Мейера, сравнение кривых проводилось лог-ранговым тестом. Различия были значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика пациентов, включенных в исследование

В исследование включено 297 пациентов с медианой возраста – 59 [50;66] лет. Подробная характеристика включенных пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика больных, включенных в исследование (n=297)

Показатели, n=297		Результаты
Возраст, лет		59 [50 - 66]
Офисное САД, мм.рт.ст.		150 [145 - 164]
Офисное ДАД, мм рт.ст.		90 [80 - 98]
Пол	Мужской	140 (47,1%)
	Женский	157 (52,9%)
Образование	Высшее	140 (47,1%)
	Среднее	157 (52,9%)

Продолжение таблицы 1

Показатели, n=297		Результаты
Семейное положение	С партнером	218 (73,4%)
	Без партнера	79 (26,6%)
Занятость	Работает	142 (47,8%)
	Не работает	155 (52,2%)
Ожирение		157 (52,9%)
Курение		112 (37,7%)
Дислипидемия		197 (66,3%)
Гипергликемия натощак		70 (23,6%)
Гиперурикемия		100 (33,7%)
Отягощённая наследственность		168 (56,6%)
Ранняя менопауза		33 (21,0%)
Частота сердечных сокращений > 80 уд/мин		67 (22,6%)
Поражение органов мишеней		
Гипертрофия миокарда левого желудочка		103 (34,7%)
Хроническая болезнь почек III стадии		29 (9,8%)
Тяжелая ретинопатия		10 (3,4%)
Ассоциированные клинические состояния и сопутствующие заболевания		
Ишемическая болезнь сердца		76 (25,6%)
Цереброваскулярные болезни		36 (12,1%)
Атеросклеротическая бляшка в БЦА, стенозирующая просвет более 50%		39 (13,1%)
Фибрилляция предсердий		23 (7,7%)
Хроническая сердечная недостаточность		4 (1,3%)
Сахарный диабет 2 типа		67 (22,6%)
Хроническая болезнь почек IV-V стадии		2 (0,7%)
Синдром обструктивного апноэ сна		136 (45,3%)

*данные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Q, 25-ый и 75-ый процентиля) и в виде n (%)

Результаты первого этапа исследования

При разделении пациентов в зависимости от частоты подъема уровня АД в неделю группы с частыми (группа 1) и редкими (группа 2) подъемами АД были сопоставимы по полу и возрасту. Пациенты группы 1 имели более длительный анамнез АГ ($p < 0,001$) и ранний дебют заболевания ($p < 0,001$) в сравнении с больными группы 2 (Таблица 2).

Таблица 2 – Клинико-демографические факторы пациентов исследуемых групп (n=297)

Показатель	Группа 1 n=149	Группа 2 n=148	p
Мужской пол, n (%)	65 (43,6)	75 (50,7)	0,224
Возраст, лет*	60 [51;67]	58 [50;65]	0,271
Длительность АГ, лет*	17 [10;26]	10 [5;15]	<0,001
Возраст начала АГ, лет*	41 [28;50]	45 [37;54]	<0,001
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	85 (57)	83 (56,1)	0,867

Продолжение таблицы 2

Показатель	Группа 1 n=149	Группа 2 n=148	p
Ранняя менопауза, n (%)	15 (17,9)	18 (24,7)	0,297
Наличие высшего образования, n (%)	60 (40,3)	80 (54,1)	0,017
Занятость, n (%)	66 (44,3)	76 (51,4)	0,224
Наличие партнера, n (%)	95 (63,8)	123 (83,1)	<0,001
Курение, n (%)	47 (31,8)	65 (43,6)	0,028

* данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q 25 и 75-й процентиля)

В работе, изучающей 260 пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи по поводу кризового подъёма уровня АД, также 52% из них страдали АГ более 10 лет [Yousuf F., 2023].

Пациенты группы 2 наиболее часто имели высшее образование и партнёра. Также более высокая доля курящих пациентов была в группе 2.

При сравнении лабораторных данных гипергликемия, гипертриглицеридемия, гиперурикемия встречались чаще у пациентов группы 1 в сравнении с группой 2 (Таблица 3).

Таблица 3 – Сравнение лабораторных характеристик пациентов (n=297)

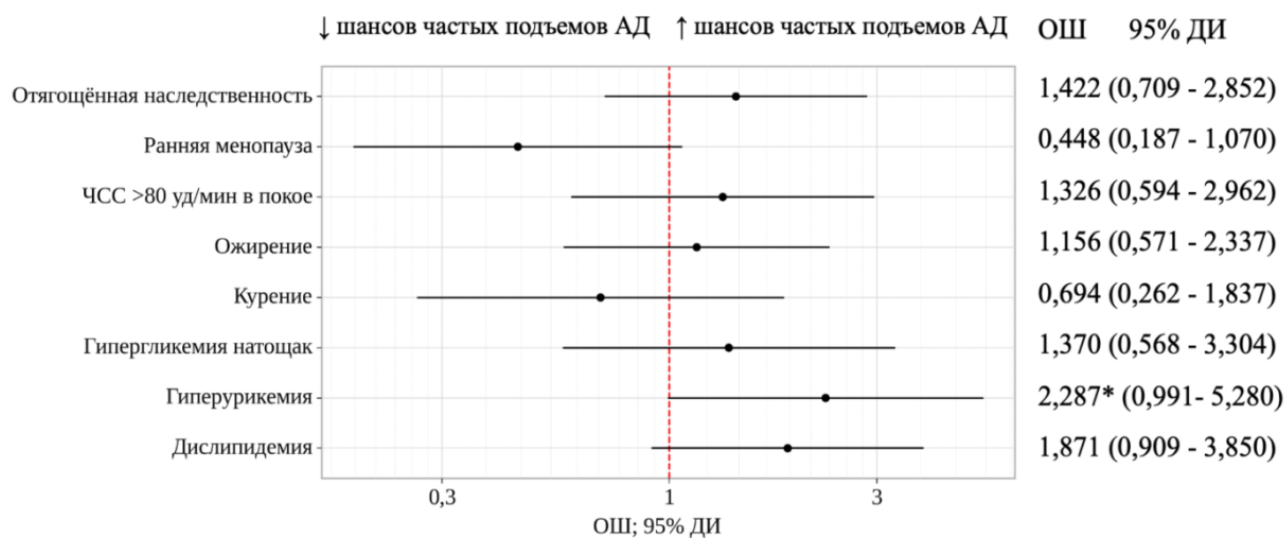
Показатель	Группа 1 n=149	Группа 2 n=148	p*
Наличие гипергликемии, n (%)	83 (55,7)	51 (34,5)	<0,001
Наличие дислипидемии, n (%)	106 (71,1)	91 (61,5)	0,078
Наличие гипертриглицеридемии, n (%)	76 (51)	41 (27,7)	<0,001
Наличие гиперурикемии, n (%)	60 (40,3)	40 (27)	0,016

* различия статистически значимы (p < 0,05)

При анализе результатов, полученных при физикальном осмотре пациентов, обращает на себя внимание более высокая ЧСС в группе 1 в сравнении с группой 2 (70 [63;81] уд/мин против 67 [60;76] уд/мин (p=0,023)). Медиана ИМТ у пациентов группы 1 составляет 31 [27;35] кг/м², тогда как в группе 2 – 29 [26;33] кг/м² (p=0,002). Доля пациентов, страдающих ожирением в группе 1, составляет 60,4 %, в группе 2 – 45,3 % (p=0,009).

Сходные данные были получены в многочисленных исследованиях, изучающих пациентов с неконтролируемой АГ; больные с данной формой АГ наиболее часто имеют более высокий ИМТ и ожирение [Fragoulis C., 2022].

При проведении многофакторного регрессионного анализа среди всех исследуемых факторов, определяющих сердечно-сосудистый риск у пациентов АГ, наиболее значимым оказался наличие гиперурикемии ($p=0,007$) (Рисунок 2).



* различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Рисунок 2 – ОШ для факторов сердечно-сосудистого риска и наличия частых подъемов АД ($n=297$)

Аналогичные результаты были получены в корейском исследовании, насчитывающем 10601 пациента с АГ. Гиперурикемия повышала риск развития неконтролируемой АГ в 1,247 раза (95% ДИ:1,063-1,462) [Cho J., 2016].

При анализе бессимптомных ПОМ у пациентов группы 1 в сравнении с больными группы 2 наиболее часто встречалась ГЛЖ как по данным ЭКГ, так и по ЭхоКГ ($p < 0,001$) (Таблица 4).

Таблица 4 – Распространенность и степень выраженности ПОМ у пациентов исследуемых групп исходно ($n=297$)

Показатель	Группа 1 $n=149$	Группа 2 $n=148$	p^*
ГЛЖ по данным ЭКГ, n (%)	67 (45)	25 (16,9)	<0,001
ГЛЖ по данным ЭхоКГ, n (%)	90 (60,4)	13 (8,8)	<0,001

Продолжение таблицы 4

Показатель	Группа 1 n=149	Группа 2 n=148	p*
Наличие ХБП 3 стадии, n (%)	18 (12,1)	11 (7,4)	0,177
Наличие тяжелой ретинопатии, n (%)	7 (4,7)	3 (2)	0,335

* различия статистически значимы (p < 0,05)

Аналогичные данные получены в итальянском исследовании; распространенность ГЛЖ у пациентов с неконтролируемой АГ была выше в сравнении с пациентами с контролируемой АГ [Vallelonga F., 2022].

Наиболее распространёнными АКС и сопутствующими заболеваниями у пациентов обеих группы были СОАС, СД 2, выраженный атеросклероз в БЦА (Таблица 5). Следует отметить, что распространенность АКС и сопутствующих заболеваний в группе 1 была также выше в сравнении с пациентами группы 2 (p < 0,05).

Таблица 5 – Распространенность АКС и сопутствующих заболеваний у пациентов исходно (n=297)

Показатель		Группа 1 n=149	Группа 2 n=148	p*
ЦВБ	ОНМК, n (%)	18 (12,1)	11 (7,4)	0,177
	ТИА, n (%)	5 (3,4)	2 (1,4)	0,448
ИБС	Стенокардия, n (%)	25 (16,8)	10 (6,8)	0,007
	ИМ, n (%)	13 (8,7)	3 (2)	0,018
	Реваскуляризация, n (%)	17 (11,4)	8 (5,4)	0,062
ХСН, n (%)		4 (2,7)	0	0,122
АСБ в БЦА > 50%, n (%)		26 (17,4)	13 (8,8)	0,027
ХБП 4-5 стадии, n (%)		2 (1,3)	0	0,498
ФП, n (%)		14 (9,4)	9 (6,1)	0,285
СД 2, n (%)		43 (28,9)	24 (16,2)	0,009
СОАС n (%)		83 (56)	53 (36)	0,007

* различия статистически значимы (p < 0,05)

Анализируя АГТ исходно, а именно количество назначаемых АГП, кратность их приема пациентам группы 1 в сравнении с группой 2 назначалось большее количество АГП с двух- и более кратным приемом (p < 0,001) (Таблица 6).

Таблица 6 – Характеристика назначения АГТ у пациентов исследуемых групп исходно (n=297)

Характеристики	Группа 1 n=149	Группа 2 n=148	p*
Количество АГП, n (%)			
1	3 (2)	23 (15)	<0,001
2	23 (15)	59 (40)	<0,001
3 и более	123 (83)	66 (45)	<0,001
Кратность приема АГП, n (%)			
1	24 (16)	55 (37)	<0,001
2 и более	125 (84)	93 (63)	<0,001
Назначение фиксированной комбинации n (%)	32 (21,5)	40 (27)	0,264

* различия статистически значимы (p <0,05)

Аналогично в исследовании Saguner A. и соавторов, среднее количество назначаемых АГП у пациентов с неконтролируемой АГ составило $3,0 \pm 1,4$ [Saguner A., 2010].

При исследовании частоты назначения при выписке из стационара отдельных групп АГП пациентам группы 1 чаще назначались все группы АГП, кроме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), назначение которых было более распространено у пациентов группы 2 (p<0,05).

Анализируя дозы проводимой АГТ в различных группах АГП, статистически значимые различия между группами исследуемых пациентов как исходно, так и через 12 месяцев были установлены только для блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА). В максимальных дозах данную группу АГП принимали пациенты группы 1, а пациенты группы 2 – в средних и минимальных дозировках.

Сравнение уровня АД

При поступлении в стационар в группе 1 САД составляло 160 [150;180] мм рт.ст., ДАД - 90 [85;100] мм рт. ст., в группе 2 - САД - 148 [142;155] мм рт.ст., ДАД - 85 [80;90] мм рт. ст. (p<0,05).

Через 12 месяцев после выписки из стационара в первой группе 61% пациентов не достиг целевого АД, тогда как во второй группе – 14% пациентов (Рисунок 3).

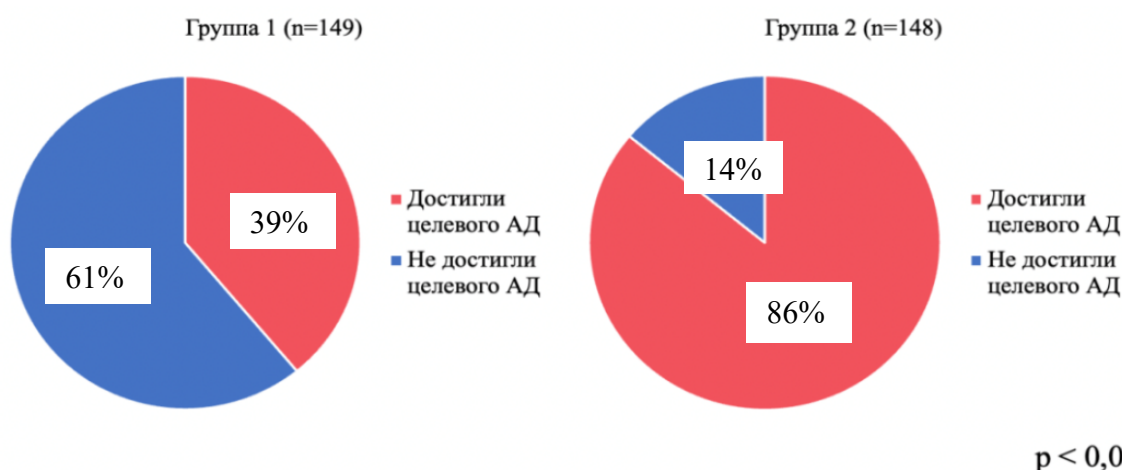


Рисунок 3 – Достижение целевого уровня АД у пациентов исследуемых групп через 12 месяцев (n=297)

Результаты второго этапа исследования

При сравнении исходного индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) были получены статистически значимые различия между группами. При внутригрупповом анализе в динамике степени ИММЛЖ статистически значимых различий не получено, однако отмечается тенденция к увеличению ИММЛЖ у пациентов группы 1.

При анализе функции почек у пациентов группы 1 в сравнении с группой 2 получены статистически значимые различия как в снижении СКФ, так и повышении уровня креатинина исходно и в динамике (Рисунок 4).

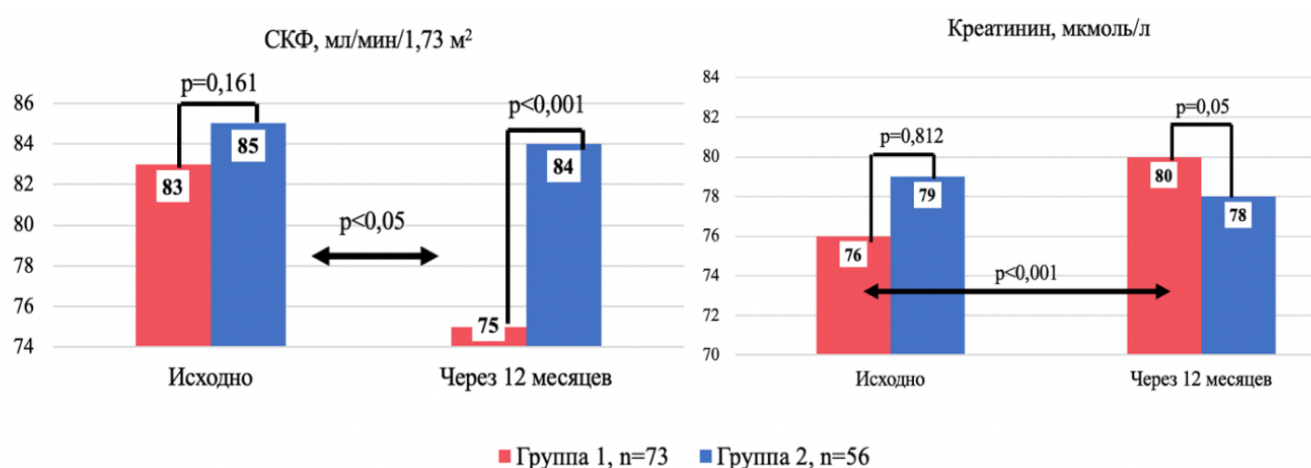


Рисунок 4 – Параметры уровня креатинина и СКФ через 12 месяцев наблюдения в исследуемых группах (n=129)

При анализе АКС и сопутствующих заболеваний за 12 месяцев у пациентов группы 1 в сравнении с группой 2 наиболее часто возникали ОНМК, ТИА, ФП, проведение реваскуляризации миокарда (Таблица 7).

Таблица 7 – Частота возникновения АКС и сопутствующих заболеваний через 12 месяцев (n=297)

Показатель		Группа 1 n=149	Группа 2 n=148	p*
ЦВБ	ОНМК, n (%)	15 (10,1)	2 (1,4)	<0,001
	ТИА, n (%)	14 (10,1)	6 (4,1)	0,043
ИБС	Стенокардия, n (%)	12 (8,1)	4 (2,7)	0,069
	ИМ, n (%)	1 (0,7)	1 (0,7)	1,000
	Реваскуляризация, n (%)	13 (8,7)	4 (2,7)	0,043
ХСН, n (%)		2 (1,3)	1 (0,7)	1,000
ХБП 4-5 стадии, n (%)		3 (2,0)	0	0,247
ФП, n (%)		15 (10,1)	6 (4,1)	0,043
СД 2, n (%)		9 (6,0)	4 (2,7)	0,256

* различия статистически значимы (p < 0,05)

Примечательно, что как в отечественном, так и зарубежном исследованиях у пациентов с частыми подъемами АД наиболее распространенными АКС являются ОНМК, ТИА, что негативно может сказываться на прогнозе и качестве жизни [Колос ИП, 2009; Vlcek, 2008].

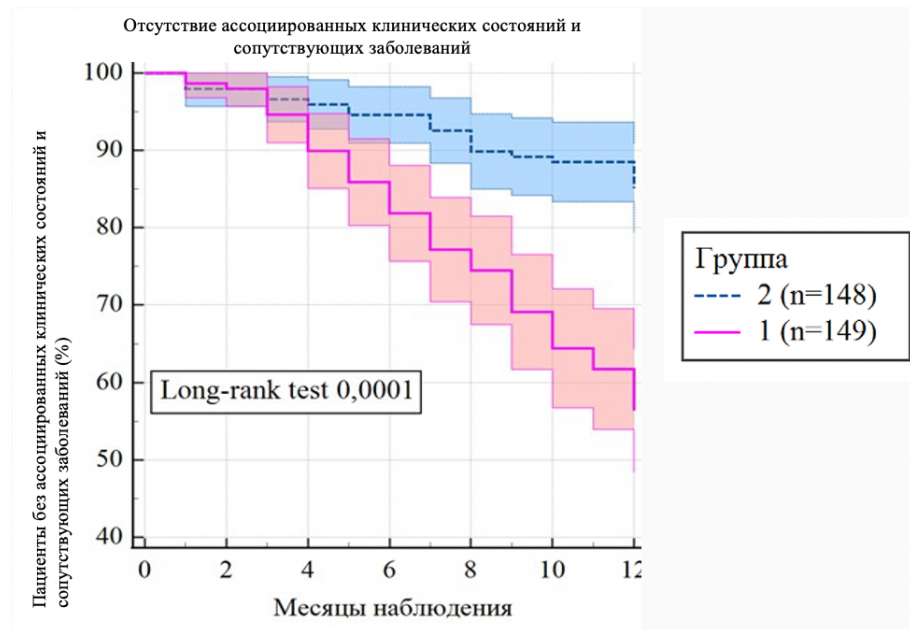


Рисунок 5 – Отсутствие АКС и сопутствующих заболеваний в исследуемых группах через 12 месяцев наблюдения (n=297)

Отсутствие документированных АКС и сопутствующих заболеваний через 12 месяцев в группе 1 наблюдалось у 56,4%, тогда как в группе 2 –85,1% (log-rank test $p < 0,001$, ОР 3,513, 95% ДИ 2,165-5,701) (Рисунок 5).

Через 12 месяцев после выписки из стационара при сравнении в группе 1 большая часть пациентов принимали три и более препарата два и более раз в сутки, тогда как в группе 2 наблюдается статистически значимое снижение в динамике кратности приема до одного, при этом количество принимаемых препаратов осталось прежним (Таблица 8).

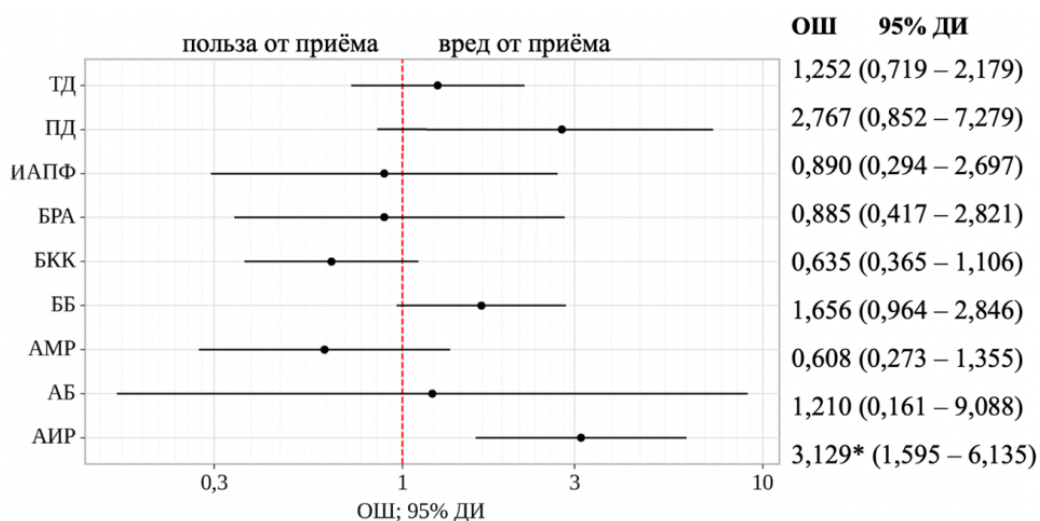
Таблица 8 – Характеристика приёма АГТ у пациентов исследуемых групп через 12 месяцев (n=297)

Характеристики	Группа 1 n=149	Группа 2 n=148	p*
Прием АГТ, n (%)	144 (97)	142 (96)	
Количество АГП, n (%)			
1	8 (6)	25 (18)	0,001
2	34 (24)	49 (35)	0,042
3 и более	102 (70)	68 (47)	<0,001
Кратность приема, АГП n (%)			
1	34 (23,6)	72 (50,7)	<0,001
2 и более	110 (76,4)	70 (49,3)	<0,001
Прием фиксированной комбинации n (%)	37 (24,8)	47 (31,8)	0,185

* различия статистически значимы ($p < 0,05$)

За 12 месяцев наблюдения в группе 1 пациенты в сравнении с группой 2 наиболее часто принимали бета-блокаторы (ББ) (56,4% против 44,6%), блокаторы кальциевых каналов (БКК) (69,8% против 53,4%), петлевые диуретики (ПД) (12,1% против 4,7%), антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМР) (28,2% против 7,4%), агонисты имидазолиновых рецепторов (АИР) (29,5% против 5,4%) ($p < 0,05$). Как исходно, так и через 12 месяцев при анализе гиполипидемической и антикоагулянтной терапии, а также при анализе приема свободной/фиксированной комбинаций статистически значимых различий не получено.

Более высокий риск развития АКС и/или сопутствующих заболеваний отмечался при приёме АИР (ОШ=3,129, 95% ДИ:1,595-6,135, $p = 0,001$) (Рисунок 6).



*различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Рисунок 6 – ОШ для групп АГП, принимаемых пациентами через 12 месяцев, и возникновения АКС (n=297)

Данные результаты согласуются с исследованием MOXCON, которое завершилось преждевременно из-за увеличения числа смертей и нежелательных явлений в группе приема моксонидина [Cohn J, 2003].

Изучение приверженности к проводимому лечению

При анализе уровня приверженности через 12 месяцев более высокий показатель медианы приверженности к проводимому лечению продемонстрировали пациенты из группы 2 – 8 [6;9] баллов, в сравнении с пациентами группы 1 – 6 [5;8] баллов ($p < 0,001$). В ходе сравнения уровня приверженности через 1,6 и 12 месяцев после выписки в группе 1 отмечено снижение уровня приверженности в динамике через 6 и 12 месяцев (Рисунок 7).

При исследовании приверженности пациентов к рекомендациям по модификации образа жизни через 12 месяцев после выписки из стационара пациенты в группе 1 в сравнении с группой 2 были менее привержены к выполнению регулярных физических нагрузок ($p < 0,05$) и сокращению приема соли в рационе ($p > 0,05$).

По данным исследования Ефремовой Е. и соавторов 18,3% пациентов были привержены к немедикаментозному лечению [Ефремова Е., 2019].

Основными факторами, ассоциированными с низкой приверженностью у пациентов группы 1 в сравнении с группой 2, являются пропуск приёма АГТ вне дома, неудобство, связанное со схемой приёма АГП и забывчивость ($p = 0,033$).

Забывчивость, как основная причина низкой приверженности к АГТ, была отмечена в работе Yousuf F и соавторов [Yousuf F., 2023].

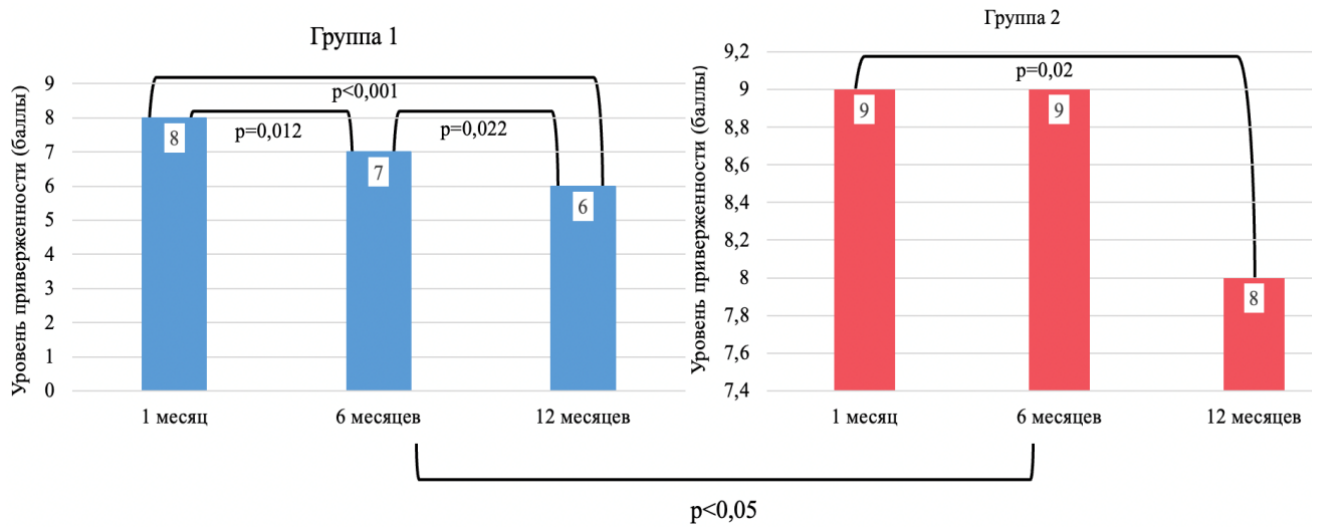


Рисунок 7 – Сравнение уровня приверженности в динамике в исследуемых группах (n=129)

Пациенты с более низким баллом приверженности имели больший риск возникновения АКС и сопутствующих заболеваний за 12 месяцев. АКС и сопутствующие заболевания возникли у 45% неприверженных пациентов, в то время как в группе приверженных пациентов АКС возникли в 22% случаев (Рисунок 8).

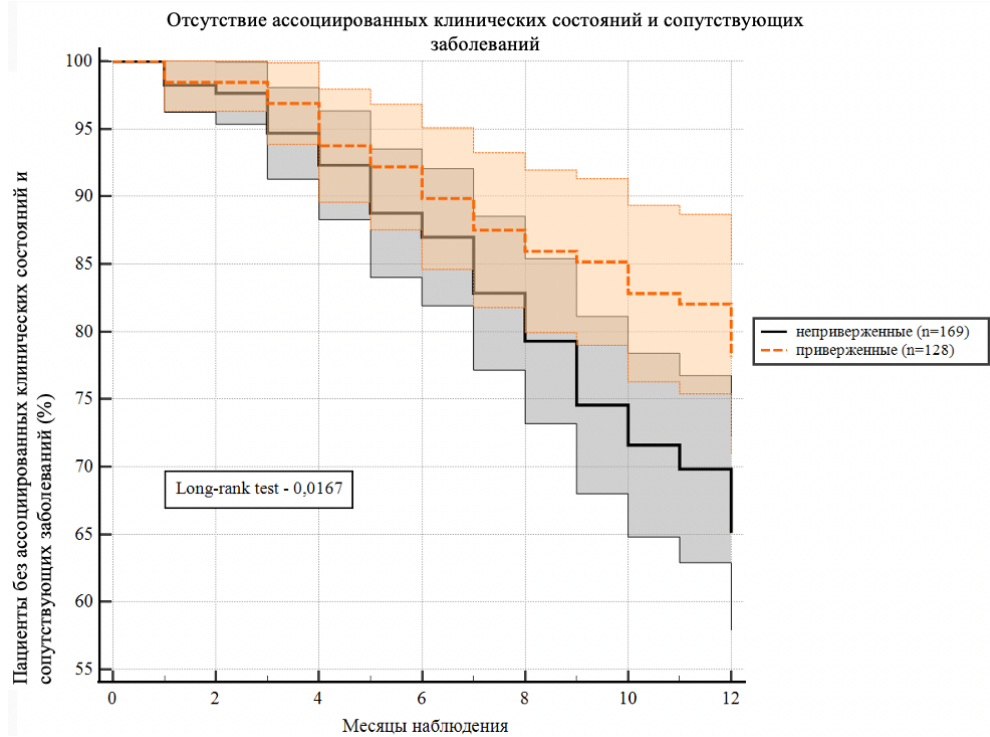
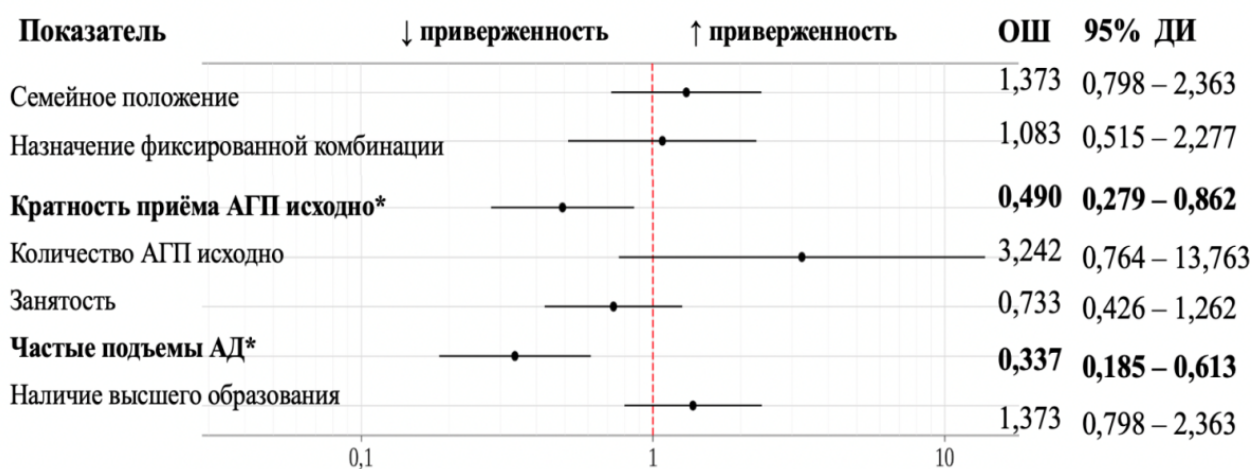


Рисунок 8 – Отсутствие АКС и сопутствующих заболеваний у пациентов в зависимости от уровня приверженности через 12 месяцев наблюдения (n=297)

Нами установлено, что частые подъемы АД увеличивают риск низкого уровня приверженности в 2,967 раза. Увеличение кратности приёма АГТ также уменьшает уровень приверженности в 2,04 раза (Рисунок 9).



*различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Рисунок 9 – ОШ для различных показателей и приверженности ($n=297$)

Другими авторами также показано снижение уровня приверженности при увеличении кратности приема АГТ [Schoeder К., 2004].

ВЫВОДЫ

1. При анализе клинико-демографических факторов у пациентов с частыми подъемами АД (более одного раза в неделю) имеет место более длительный анамнез АГ в сравнении с пациентами с редкими подъемами АД (менее одного раза в неделю) ($p < 0,001$). Высшее образование и наличие партнера чаще отмечалось у пациентов с редкими подъемами АД в сравнении с пациентами с частыми подъемами АД (более одного раза в неделю) ($p=0,017$ и $p < 0,001$ соответственно). При анализе лабораторно-инструментальных данных у пациентов с частыми подъемами АД (более одного раза в неделю) в сравнении с пациентами с редкими подъемами АД (менее одного раза в неделю) отмечен более высокий уровень глюкозы ($p < 0,001$) и мочевой кислоты ($p < 0,001$) в плазме крови, выше ЧСС ($p=0,023$) и ИМТ ($p=0,002$). Наличие гиперурикемии ассоциировано с развитием частых подъемов АД.

2. У пациентов с частыми подъемами АД (более одного раза в неделю) чаще выявлялись признаки гипертрофии миокарда левого желудочка как по данным ЭКГ ($p < 0,001$), так и по ЭхоКГ ($p < 0,001$). Более высокий показатель индекса массы миокарда

левого желудочка исходно ($p < 0,001$) и через 12 месяцев наблюдения ($p < 0,001$) был у пациентов с частыми подъемами АД (более одного раза в неделю) в сравнении с пациентами с редкими подъемами АД (менее одного раза в неделю). Снижение скорости клубочковой фильтрации через 12 месяцев более выражено в группе частых подъемов АД (более одного раза в неделю) ($p < 0,05$).

3. Встречаемость ассоциированных клинических состояний и сопутствующих заболеваний выше у пациентов с частыми подъемами АД (более одного раза в неделю) в сравнении с пациентами с редкими подъемами АД (менее одного раза в неделю) ($p < 0,05$). Среди изученных ассоциированных клинических состояний у пациентов с частыми подъемами АД (более одного раза в неделю) острое нарушение мозгового кровообращения возникает чаще.

4. Пациентам с частыми подъемами АД (более одного раза в неделю) назначается большее количество антигипертензивных препаратов ($p < 0,001$) с многократным приемом ($p < 0,001$) в сравнении с пациентами с редкими подъемами АД (менее одного раза в неделю). Отмечена связь приема агонистов имидазолиновых рецепторов с возникновением ассоциированных клинических состояний и/или сопутствующих заболеваний.

5. Более низкий уровень приверженности отмечается у пациентов с частыми подъемами АД (более одного раза в неделю). Одной из основных причин низкой приверженности являются забывчивость ($p < 0,05$) и сложные схемы приема антигипертензивной терапии ($p < 0,05$). Увеличение кратности приема антигипертензивных препаратов ассоциировано с более низкой приверженностью пациентов с неконтролируемой АГ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с неконтролируемой АГ необходимо регистрировать частоту подъемов АД в течение недели, учитывая наличие связи с увеличением частоты возникновения ассоциированных клинических состояний и сопутствующих заболеваний и большей выраженностью поражения органов-мишеней у больных с частыми подъемами АД (более одного раза в неделю).

2. У пациентов с неконтролируемой АГ следует использовать опросник по оценке уровня приверженности как к медикаментозной, так и к немедикаментозной терапии для индивидуализированного подхода к лечению.

3. У больных с частыми подъемами АД (более одного раза в неделю) рекомендовано назначение более простых схем антигипертензивной терапии для увеличения уровня приверженности к медикаментозной терапии АГ.

4. По возможности следует избегать планового назначения агонистов имидазолиновых рецепторов в терапии у пациентов с частыми подъемами АД (более одного раза в неделю), так как это ассоциировано с низким уровнем приверженности к лечению и увеличением риска развития ассоциированных клинических состояний и сопутствующих заболеваний.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. **Солнцева Т.Д.** Успешное комбинированное лечение рефрактерной артериальной гипертензии. Клиническое наблюдение / Т. Д. Солнцева, А. Р. Денисова, О. А. Сивакова [и др.]. // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – № 9. – С. 1086-1090.
2. Денисова А.Р. Неконтролируемая артериальная гипертензия: основные причины, особенности патогенеза и подходы к лечению / А. Р. Денисова, **Т. Д. Солнцева**, О. А. Сивакова, И. Е. Чазова. // Системные гипертензии. – 2021. – Т. 18. – № 1. – С. 13-18.
3. Денисова А.Р. Особенности клиники и течения артериальной гипертензии у больных с ее различными формами / А. Р. Денисова, Т. Е. Есаулова, **Т. Д. Солнцева** [и др.]. // Системные гипертензии. – 2021. – Т. 18. – № 3. – С. 140-146.
4. Денисова А.Р. Частота развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с неконтролируемым течением артериальной гипертензии / А. Р. Денисова, **Т. Д. Солнцева**, А. С. Зарманбетова [и др.]. // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. – № 1. – С. 94-99.
5. **Солнцева Т.Д.** Особенности течения артериальной гипертензии у пациентов с перенесенной новой коронавирусной инфекции / Т. Д. Солнцева, А. А. Лачугин, О. А. Сивакова, И. Е. Чазова. // Евразийский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 1685. – № 3. – С. 90-96.
6. **Solntseva T.** State of target organs damage and prevalence of clinical associated conditions in patients with a hypertensive crisis and uncontrolled hypertension (pilot study) / Solntseva T., Denisova A., Sivakova O., Chazova I. // E-poster. 31st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection- 2022. – e286.
7. **Солнцева Т.Д.** Клинико-диагностические особенности неконтролируемой артериальной гипертензии, в том числе кризового течения / Т. Д. Солнцева, О. А. Сивакова, И. Е. Чазова. // Системные гипертензии. – 2023. – Т. 20. – № 1. – С. 21-28.
8. **Солнцева Т.Д.** Антигипертензивная терапия и приверженность к лечению у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией / Т. Д. Солнцева, О. А. Сивакова, А. В. Аксенова,

- И. Е. Чазова. // Евразийский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 1685. – № 4. – С. 24-30.
9. Солнцева Т.Д. Факторы риска, поражение органов-мишеней и распространенность ассоциированных клинических состояний у больных с неконтролируемой артериальной гипертензией, в том числе кризового течения / Т.Д. Солнцева, О.А. Сивакова, И.Е. Чазова. // Кардиологический вестник, спецвыпуск – 2023. –Т. 18. – С. 80.
10. Солнцева Т.Д. Особенности антигипертензивной терапии и оценка уровня приверженности у пациентов с неконтролируемым течением артериальной гипертензии / Т.Д. Солнцева, О.А. Сивакова, И.Е. Чазова. // Сборник тезисов V Международной конференции «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии». – 2023. – С. 31.
11. Солнцева Т.Д. Особенности клинического течения неконтролируемой артериальной гипертензии, в том числе кризового течения / Т.Д. Солнцева, О.А. Сивакова, И.Е. Чазова. // Сборник тезисов XIX Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия 2023: современное состояние проблемы». – 2023. – С. 20.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБ – альфа-адреноблокатор	ИМТ – индекс массы тела
АГ – артериальная гипертензия	ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
АД – артериальное давление	ОШ – отношение шансов
АГП – антигипертензивные препараты	ПД – петлевой диуретик
АГТ – антигипертензивная терапия	ПОМ – поражение органов-мишеней
АИР – агонист имидазолиновых рецепторов	САД – систолическое артериальное давление
АКС – ассоциированное клиническое состояние	СД 2 – сахарный диабет 2 типа
АМР – антагонист минералкортикоидных рецепторов	СКАД – самоконтроль артериального давления
АСБ – атеросклеротическая бляшка	СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ББ – бета-адреноблокатор	СОАС – синдром обструктивного апноэ сна
БКК – блокаторы кальциевых каналов	ССО – сердечно-сосудистые осложнения
БЦА – брахиоцефальные артерии	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ГК – гипертонический криз	ТИА – транзиторная ишемическая атака
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка	ТД – тиазидные диуретики
ДАД – диастолическое артериальное давление	ФП – фибрилляция предсердий
ДИ – доверительный интервал	ХБП – хроническая болезнь почек
иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ЦВБ – цереброваскулярные болезни
ИМ – инфаркт миокарда	ЧСС – частота сердечных сокращений
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка	ЭКГ – электрокардиография
	ЭхоКГ – эхокардиография
	СКД-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration