

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
КАРДИОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.И. ЧАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

СОЛНЦЕВА ТАТЬЯНА ДМИТРИЕВНА

**Клинико-диагностическая характеристика и особенности терапии у больных
с неконтролируемой артериальной гипертонией**

3.1.20 – Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН Чазова Ирина Евгеньевна

Москва - 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Медико-социальное значение артериальной гипертонии. Распространенность артериальной гипертонии	12
1.2 Понятие «неконтролируемой артериальной гипертонии». Эпидемиология неконтролируемой артериальной гипертонии.....	13
1.3 Определение «гипертонического криза», «кризового течения артериальной гипертонии». Распространенность гипертонических кризов.....	15
1.4 Факторы риска неконтролируемой артериальной гипертонии.....	17
1.5 Состояние органов-мишеней у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией.....	19
1.6 Ассоциированные клинические состояния и сопутствующая патология у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией	22
1.7 Особенности медикаментозной и немедикаментозной терапии неконтролируемой артериальной гипертонии.....	24
1.8 Причины кризового течения артериальной гипертонии. Роль приверженности к проводимому лечению	28
1.9 Актуальность изучения приверженности к лечению у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией	30
1.10 Причины низкой приверженности к лечению у пациентов с артериальной гипертонией.....	32
1.11 Методы оценки уровня приверженности	38
1.12 Выводы по обзору литературы.....	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.1 Материалы и дизайн исследования.....	43

2.2. Методы исследования	45
2.2.1 Анализ анамнестических данных, ассоциированных клинических состояний и сопутствующих заболеваний.....	45
2.2.2 Лабораторные методы исследования	47
2.2.3 Инструментальные методы обследования.....	48
2.2.4 Анкетирование пациентов через 1,6,12 месяцев после выписки из стационара.....	50
2.2.5 Анализ медикаментозного и немедикаментозного лечения.....	51
2.2.6 Статистический анализ	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	55
3.1 Характеристика пациентов, включенных в исследование	55
3.2 Результаты первого этапа исследования	57
3.2.1 Изучение клинико-демографических особенностей и факторов риска ..	57
3.2.2 Сравнение уровня артериального давления у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией.....	61
3.2.3 Анализ поражения органов-мишеней у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией	64
3.2.4 Оценка распространённости ассоциированных клинических состояний и сопутствующих заболеваний у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией	66
3.2.5 Медикаментозное лечение артериальной гипертонии	68
3.3 Результаты второго этапа исследования	70
3.3.1 Контроль артериальной гипертонии через 12 месяцев	70
3.3.2 Анализ поражения органов-мишеней в динамике	71
3.3.3 Оценка распространённости ассоциированных клинических состояний и сопутствующих заболеваний в динамике	73
3.3.4 Медикаментозное лечение артериальной гипертонии через 12 месяцев наблюдения	75
3.3.5 Изучение приверженности к проводимому лечению	78

3.3.6 Факторы, влияющие на уровень приверженности.....	86
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	99
ВЫВОДЫ	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	106

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Артериальная гипертония (АГ), будучи ведущим фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, является актуальной проблемой здравоохранения на сегодняшний день [1]. Распространенность АГ среди взрослого населения Российской Федерации составляет 53,9% [2]. Отмечена тенденция увеличения распространенности АГ в последние годы [3]. 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 [4].

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) [5]. При этом, не следует забывать, что одной из причин неконтролируемого течения АГ может являться так называемая «псевдорезистентная АГ», устранив причины которой (низкая приверженность к АГТ, феномен «белого халата», некорректное измерение АД и др.), АД может успешно контролироваться [6].

Наиболее опасным проявлением неконтролируемой АГ является гипертонический криз (ГК). Согласно рекомендациям по диагностике и лечению АГ Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ), ГК – это остро возникшее выраженное повышение АД, сопровождающееся клиническими симптомами, требующее немедленного контролируемого его снижения с целью предупреждения поражения органов-мишеней (ПОМ) [7].

В медицинском сообществе отсутствует единое мнение в отношении того, какой вариант АГ стоит относить к кризовому течению [8]. 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 [9].

В рекомендациях по диагностике и лечению АГ определены факторы риска, ассоциированные с подъемами АД [5]. Однако вместе с тем остается открытым вопрос о факторах риска собственно неконтролируемой АГ.

Как любое соматическое заболевание, АГ может протекать с осложнениями. Особенностью АГ является риск возникновения осложнений в различных органах, таких как сердце, головной мозг, почки. Наличие в анамнезе состояний, отнесенным к ассоциированным с АГ, повышает риск ССО до очень высокого [7]. В настоящее время недостаточно данных о распространенности ассоциированных клинических состояний (АКС) и сопутствующих заболеваний, а также факторов риска их возникновения у пациентов с неконтролируемой АГ.

Следует отметить важную роль терапии как медикаментозной, так и немедикаментозной в контроле уровня АД и, как следствие, снижения риска ССО. Основными причинами недостижения и неподдержания целевого уровня АД на фоне проводимого лечения являются особенности АГТ, а также низкая приверженность к назначенному лечению [10]. В связи с чем на сегодняшний день 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 (АКС) (ишемический инсульт, кровоизлияние в 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 $<30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ по 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 АГТ (дозы, классы антигипертензивных препаратов (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.

Методология и методы исследования

Методология данного исследования выстроена в полном соответствии с поставленными задачами. Для достижения поставленной цели и решения указанных задач, был проведен тщательный анализ клинико-диагностических характеристик, проводимой терапии на основании данных историй болезней, а также оценена приверженность с помощью анкетирования пациентов с

неконтролируемой АГ. Методы статистической обработки данных являются точными и актуальными.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Более длительный стаж АГ, наличие гиперурикемии, гипергликемии, высокой 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 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 конференциях и конгрессах: 31-я Научная конференция Европейского общества гипертонии «Hypertension and Cardiovascular Protection» (Афины, 17-20 июня 2022 года), XIX Всероссийский конгресс «Артериальная гипертония 2023» (Москва, 22-23 марта 2023 года), Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше 2023» и 63-я сессия ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (Москва, 6-8 июня 2023 года), V международная конференция Евразийской ассоциации кардиологов «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2023» (Москва, 18-19 октября 2023 года). 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

Автор участвовала в определении цели работы, постановке задач исследования и анализе литературы по теме работы. Кроме того, автор занималась составлением дизайна исследования, набором и ведением пациентов, анализом жалоб, физикальным осмотром, проводимой терапии, а также интерпретацией данных лабораторно-инструментального обследования, модификацией опросника по оценке уровня приверженности пациентов к назначенной АГТ. Автор самостоятельно сформировала и статистически обработала базу данных, описала результаты в диссертационном исследовании. Результаты, приведенные в данной диссертационной работе, докладывались автором на конференциях, печатались в журналах, рекомендованных в перечне Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Публикации

Основное содержание работы изложено в 11 печатных работах, 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.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Медико-социальное значение артериальной гипертонии.

Распространенность артериальной гипертонии

Проблема диагностики и лечения АГ в настоящее время остается в центре внимания медицинского сообщества в виду ее высокой распространенности и установленной связи с сердечно-сосудистой заболеваемостью. Кроме того, АГ является главной причиной глобальной смертности, ежегодно унося 10,4 миллиона жизней [11].

Исследования, проведенные в XX веке, продемонстрировали взаимосвязь АГ с риском развития цереброваскулярных болезней и патологий почек, сердечно-сосудистых заболеваний, очевиден ее вклад в повреждение данных систем органов [12, 13, 14, 15].

Особый интерес представляют работы отечественных и зарубежных авторов, посвященных эпидемиологии АГ. Оценка распространенности АГ в популяции занимает значимое место в структуре демографических исследований и является неотъемлемой частью профилактических программ [16]. Результаты крупного эпидемиологического проспективного исследования PURE (Prospective Urban and Rural Epidemiological Study), включающее 163397 взрослых из 17 стран, продемонстрировали распространенность АГ на уровне 40,8% [17]. Согласно данным отечественного исследования ЭССЕ РФЗ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации), распространенность АГ в России составляет 52,1% среди женщин, 56% среди мужчин и сохраняется на том же уровне за счёт выявления новых случаев заболевания [2]. Аналогичные результаты были получены в исследовании NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), проведенного в период с 1999 по 2018 год. Распространенность АГ среди взрослых американцев составляла 43,7% в 2018 году [18].

Несмотря на значительное внимание, уделяемое частоте встречаемости АГ среди населения, выявление основных факторов риска сердечно-сосудистых

заболеваний (ССЗ) остается на низком уровне. При этом, риск ССО у пациентов с АГ определяется количеством имеющихся факторов риска, а также наличием ПОМ и АКС. Лечение АГ у пациентов высокого и очень высокого риска должно быть направлено не только на достижение целевых уровней АД, но и на протекцию органов-мишеней [7, 19].

Вопрос снижения уровня заболеваемости АГ является актуальным для здравоохранения любой страны, в связи со значимой медико-социальной и экономической роли данной патологии [20].

1.2 Понятие «неконтролируемой артериальной гипертонии». Эпидемиология неконтролируемой артериальной гипертонии

В последнее время в литературе особое внимание уделяется достижению и удержанию целевого уровня АД у пациентов с АГ. По данным национального регистра, охватывающего период с 2010 года по 2020 год, эффективность лечения АГ в Российской Федерации увеличилась с 40,2 до 47,2%, однако все еще остается на неудовлетворительном уровне [4, 21]. Согласно данным зарубежных исследований целевой уровень АД < 140/90 мм рт.ст. достигают 13-50% пациентов с АГ [3, 22, 23].

Предметом специального изучения является прогноз у пациентов, не достигающих целевой уровень АД. Исследования, в которых пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия контроля АД на фоне проводимого лечения, показали, что недостижение целевого уровня АД приводит к поражению органов-мишеней и увеличивает распространенность ассоциированных клинических состояний [24, 25]. Установлено, что данная когорта пациентов имеет более высокие риски сердечно-сосудистых осложнений и смертельных исходов [26]. По мнению некоторых авторов, эти риски обусловлены повышенным уровнем АД или связаны с его неблагоприятными эффектами [27, 28, 29]. Следовательно, в связи с худшим прогнозом у этой

категории пациентов становится актуальным разделение АГ в зависимости от достижения целевого уровня АД на контролируемую и неконтролируемую.

Несмотря на медико-социальную значимость проблемы, до сих пор нет чёткого определения термина «неконтролируемая АГ», как в отечественных, так и в зарубежных источниках. Под неконтролируемой АГ некоторые авторы понимают клинические ситуации, при которых снижение АД $< 140/90$ мм рт.ст. не было достигнуто при применении АГТ [30, 31].

Кроме того, имеются трудности с оценкой распространенности неконтролируемой АГ из-за отсутствия регистрации АГ в некоторых популяционных группах, различий в определении целевого уровня АД, некорректного назначения АГТ, низкой приверженности пациентов к назначаемому лечению [32].

Одной из тяжелых форм неконтролируемой АГ является резистентная АГ, которую эксперты Российского медицинского общества по артериальной гипертензии определяют как АГ, при которой стратегия с применением трех АГП, включая диуретик, в максимально переносимых дозах не позволяет достичь целевого уровня АД [33].

В литературе, посвященной АГ, резистентной к АГТ, значительное место отводится обсуждению факторов, приводящих к повышению уровня АД или поддерживающих его высокий уровень вне зависимости от медикаментозной терапии. Такая форма АГ является псевдорезистентной [34, 35].

Согласно результатам мета-анализа, использующего данные 91 исследования, с суммарным количеством пациентов с АГ 3,2 миллиона, псевдорезистентная АГ встречается также часто, как и истинная резистентная АГ [36]. Распространенность каждой из них составляет 10% от всех пациентов с АГ, получающих АГТ [36].

По наблюдениям специалистов, наиболее распространенными причинами псевдорезистентности являются:

- несоблюдение правил измерения АД, приводящее к ложному повышению показателей;

- «эффект белого халата» – повышенный уровень АД при измерении врачом, тогда как за пределами медицинского учреждения находится на уровне целевого;

- некорректное назначение АГТ;

- низкая приверженность к АГТ [37].

Следует отметить, что выявление псевдорезистентной АГ позволяет избежать излишней интенсификации АГТ, что может повлечь за собой дополнительные расходы на лечение и повышенный риск нежелательных побочных явлений [38].

Таким образом, неконтролируемая АГ является наиболее тяжелой формой АГ с неблагоприятным прогнозом. Однако следует отличать пациентов с истинной устойчивостью к проводимой АГТ от пациентов с псевдорезистентной АГ для более безопасного и эффективного лечения АГ.

1.3 Определение «гипертонического криза», «кризового течения артериальной гипертонии». Распространенность гипертонических кризов

Установлено, что течение АГ может осложняться подъемами АД до индивидуально значимого уровня, что может привести к различным осложнениям, а также угрозе здоровья и жизни [39]. В отечественной литературе данное состояние расценивается как гипертонический криз (ГК) [40].

Под кризовым течением АГ А.Л. Мясников понимал внезапное обострение гипертонической болезни, характеризующееся нарушениями со стороны нервной, сосудистой и эндокринной систем [41]. Согласно рекомендациям РМОАГ, гипертонический криз – это остро возникшее выраженное повышение АД, сопровождающееся клиническими симптомами, требующее немедленного контролируемого его снижения с целью предупреждения ПОМ [7].

Исторически ГК разделяли по клинико-патогенетическим характеристикам и по параметрам гемодинамики, однако на сегодняшний день данные классификации не используются в реальной клинической практике [42, 43, 44]. В

последнее время в литературе наиболее часто встречается деление ГК в зависимости от наличия острого ПОМ [7]. Первое упоминание в литературе о таком разделении датируется 1974 годом [45]. В своей работе Koch-Weser описал АГ, при которой возникают такие жизнеугрожающие состояния, как гипертоническая энцефалопатия, острая левожелудочковая недостаточность, интракраниальное кровоотечение, диссекция аорты, постоперационное кровоотечение [45]. Эти нозологии, а также острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА, эклампсия/преэклампсия, отягощающие АГ, относятся к осложненным ГК, что сопоставимо с термином «hypertension emergency» в зарубежной литературе [46, 47]. ГК, не сопровождающиеся острым ПОМ, определяются как неосложненные – «hypertension urgency» [47]. Однако, Е.В. Крюков и соавторы считают, что деление ГК на неосложненные и осложненные является ретроспективным и показывает исход внезапного повышения АД, который не должен влиять на тактику при первичном контакте с пациентом [8].

Не существует единого мнения о том, при каком уровне АД следует диагностировать ГК. Долгое время считалось, что уровень систолического артериального давления (САД) более 180 мм рт.ст. и/или уровень диастолического артериального давления (ДАД) более 120 мм рт.ст. вне зависимости от наличия симптомов позволяют поставить диагноз ГК [48]. Другие исследователи, в том числе и отечественные, считают, что скорость изменения АД более важна, чем абсолютный уровень АД [40] [49]. Эксперты Российского кардиологического общества ввели понятие «внезапно выраженное индивидуально значимое повышение АД», вместо используемого ранее термина «неосложненный ГК» [19].

В виду отсутствия единого определения ГК в медицинском сообществе, а также крупных рандомизированных клинических исследований, точная распространенность ГК остается неизвестной [8]. В единственном отечественном исследовании ОСАДА, в котором ГК были разделены согласно частоте их возникновения, изучалось влияние частых ГК на прогноз [9]. Кроме того, в

Международной классификации болезней 10-пересмотра отсутствует диагноз «гипертонический криз», что также затрудняет эпидемиологический учет данной патологии [50]. По некоторым данным, ГК возникает у 1-5% пациентов с АГ [51]. По данным Главного военного клинического госпиталя (ГВКГ) им. Н.Н. Бурденко, в 80-х годах XX века кризовое течение АГ отмечалось приблизительно у 30% больных с этим заболеванием. К 2012 г. этот показатель снизился до 16%, причем количество неосложненных кризов ГК увеличилось с 46 до 62% [52]. Согласно результатам анализа вызовов бригад скорой медицинской помощи в крупнейших и больших городах РФ в период с 2008 по 2017 г. от 0,6 до 12,3% от числа всех обращений за помощью приходилось на повышенный уровень АД [53].

Итак, несмотря на медико-социальную значимость проблемы ГК, в настоящее время отсутствует четкое определение и классификация понятия, в связи с чем затруднен эпидемиологический учет данного жизнеугрожающего состояния.

1.4 Факторы риска неконтролируемой артериальной гипертензии

Категория «фактор риска» широко используется в клинко-эпидемиологических исследованиях и представляет собой любое свойство или особенность человеческой популяции, которое повышает вероятность неблагоприятного исхода [54]. Механизм профилактики и своевременного лечения заболеваний во многом заключается в выявлении и изменении поведенческих, метаболических экологических и профессиональных факторов риска [55]. К настоящему времени опубликовано большое количество прикладных исследований, посвященных конкретным характеристикам факторов риска для отдельных нозологических форм, в том числе и для АГ [54].

Согласно рекомендациям по диагностике и лечению АГ у пациентов с повышенным уровнем АД необходимо оценивать наличие следующих факторов риска: возраст, мужской пол, курение, ожирение, ранняя менопауза, отягощенный

семейный анамнез по ССЗ, ЧСС в покое более 80 уд/мин, нарушение липидного, углеводного и пуринового обменов, [5, 7, 19].

Полученные на сегодняшний день данные, посвященные изучению факторов риска неконтролируемой АГ, в том числе с кризовыми подъемами АД, достаточно противоречивы.

В обсервационном исследовании, длящемся $1,6 \pm 0,3$ года, насчитывающем 85 пациентов с АГ, было изучено 33 фактора риска возникновения ГК. Из них только женский пол, ожирение были связаны с ГК [56]. В данной работе также оценивалось влияние наличия гиперлипидемии на развитие ГК, однако статистически значимых различий получено не было. В другом исследовании при анализе 469 пациентов, обратившихся за помощью по поводу повышения уровня АД, ГК был также ассоциирован с женским полом, наличием ожирения и сахарного диабета [57].

С другой стороны, согласно результатам мета-анализа, включающего восемь исследований и насчитывающего 1970 пациентов с осложненным ГК и 4983 пациента с неосложненным ГК, мужской пол являлся фактором риска развития ГК. Кроме того, пациенты с неосложненным ГК оказались младше пациентов с осложненным ГК на 5,4 лет [2,6-8,3] [58]. Сходные данные были получены в мета-анализе 19 исследований. Осложненный ГК наиболее часто встречался у мужчин (ОШ=1,390, 95% ДИ:1,207-1,601), пожилых пациентов (ОШ=5,282, 95% ДИ:3,229-7,335) и гиперлипидемией (ОШ=2,028, 95% ДИ:1,642-2,505) [59].

Значимым фактором риска кризовых подъёмов уровня АД является наличие вредных привычек. Так, среди 138 пациентов с осложненным ГК 24,1% злоупотребляли спиртными напитками и 8,8% курили в сравнении с 65 пациентами с неосложненным ГК – 16,9% и 4,6% соответственно [60]. При изучении 1546 пациентов, ГК наиболее часто возникали у курящих мужчин [61].

В отечественном исследовании Оптимальное снижение артериального давления при неосложненных гипертонических кризах у больных с артериальной гипертензией (ОСАДА), насчитывающим 860 пациентов, оценивались следующие

факторы риска: мужской пол, курение, гиперлипидемия, гиперурикемия. При сравнении пациентов с частыми и редкими ГК по данным факторам риска статистически значимых различий получено не было [9].

Исследование, проведенное в Северной Италии, изучающее пациентов как с осложненным, так и с неосложненным ГК, показало склонность к тахикардии ($\text{ЧСС} > 80$ уд/мин в покое) у данной когорты пациентов (82 ± 21 против 81 ± 17 ; $p = 0,04$) [62].

Несмотря на значительное количество известных факторов риска возникновения АГ, экспертами в области гипертензиологии добавляются новые. Так, в рекомендациях Европейского общества по артериальной гипертензии 2023 года предложено оценивать у пациентов с АГ такие факторы риска, как социально-экономические, экологические, связанные с патологическим течением беременности и миграцией [37].

1.5 Состояние органов-мишеней у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией

В литературе АГ метафорически называют «тихим убийцей» [63] в связи с ее способностью приводить к структурным или функциональным изменениям органов-мишеней (сердце, почки, мозг, сосуды) без каких-либо клинических проявлений [64]. По мнению некоторых авторов, ПОМ может встречаться как при длительно существующей, неконтролируемой АГ, так и быть ее первым признаком [6, 7, 37, 64].

Согласно данным многочисленных исследований, при наличии ПОМ повышается риск развития сердечно-сосудистого события (ССС), причем в большей степени, когда повреждение прогрессирует и затрагивает несколько органов и функций [65, 66, 67].

Установлено, что основным патогенетическим механизмом повреждения сердца при АГ является хроническая перегрузка давлением левого желудочка [6, 37, 66]. Бессимптомное поражение сердца при АГ включает гипертрофию левого

желудочка (ГЛЖ), геометрические изменения левого желудочка, ухудшение диастолической и систолической функции, увеличение левого желудочка и более частую встречаемость аритмий вследствие изменения левого предсердия [37]. Однако ГЛЖ является одним из основных предикторов заболеваемости и смертности как у больных АГ, так и в общей популяции [68].

По результатам проспективного исследования, включающего 1294 пациента, со сроком наблюдения 12,5 лет у пациентов с АГ среди множества эхокардиографических измерений индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) оказался единственным и наиболее важным предиктором неблагоприятных событий [69].

Наибольший интерес представляют работы по изучению наличия ГЛЖ у пациентов с частыми подъемами уровня АД. Согласно результатам отечественного многоцентрового исследования случай-контроль ОСАДА, включающего 863 пациента, ГЛЖ встречалась у 72% пациентов с повышением АД более одного раза в неделю в сравнении с пациентами, регистрирующими подъем АД один раз в месяц и реже – 16% ($p < 0,0001$) [9]. При изучении 6929 пациентов с АГ, распространенность ГЛЖ была выше у пациентов с неосложненными ГК в сравнении с пациентами с контролируемой АГ (59% против 36%; $p < 0,0001$).

По мнению экспертов Европейского общества по артериальной гипертензии, АГ является второй по значимости причиной ХБП после СД, а также может быть следствием первичного заболевания почек [37]. Повышенный уровень АД связан с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами у пациентов ХБП [70]. Оценка ПОМ на уровне почек обычно проводится путем определения СКФ на основе сывороточного креатинина и микроальбуминурии у всех больных с АГ [71, 72].

Распространенность ХБП у пациентов с неконтролируемой АГ, по данным Yousuf F. и соавторов, составляет 20,3% [73]. Сходные данные были получены в исследовании, включающем 132 пациента, обратившихся в отделение неотложной помощи по поводу повышения уровня АД, у 21% из них в анамнезе была ХБП

[74]. Ограничением исследований было отсутствие данных об уровне СКФ, на основании которого был установлен диагноз ХБП.

Данные о поражении почек у пациентов с неконтролируемой АГ представлены в работе Mancusi С. и соавторов. Так, СКФ, рассчитанная по СКD-EPI, у пациентов с неосложненным ГК, составляла $79,7 \pm 16$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ в сравнении с $81,1 \pm 15,2$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ у пациентов без ГК ($p=0,047$). Распространенность ХБП у пациентов с неосложненным ГК составила 10,4% [57].

С другой стороны, в исследовании ОСАДА не было получено статистически значимых различий в распространенности ХБП у пациентов с частыми и редкими ГК [9].

Согласно действующим рекомендациям, поражение артерий сетчатки относится к бессимптомному ПОМ [19][7]. Гипертоническая ретинопатия относится к микрососудистым заболеваниям сетчатки, развивающимся в ответ на повышение АД [46]. Классификация гипертонической ретинопатии основана на данных фундоскопии, причем III (кровоизлияния в сетчатку, микроаневризмы, твердые экссудаты и пятна ваты) и IV степени ретинопатии (признаки III степени и папиллоэдема и/или макулярного отек) свидетельствуют о тяжелой форме ретинопатии, ассоциированы с увеличением смертности от всех причин, прогнозирующей смертность [66, 75].

В настоящее время в мировой литературе недостаточно данных о распространенности гипертонической ретинопатии у пациентов с неконтролируемой АГ. Согласно результатам регистра STAT (The Studying the Treatment of Acute hyperTension) из 1588 пациентов, госпитализированных с ГК, у 20 (1,26%) имелись кровоизлияния в сетчатку и/или папиллоэдема [76].

1.6 Ассоциированные клинические состояния и сопутствующая патология у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией

В настоящее время в литературе нет четкого понятия «ассоциированные клинические состояния». В отечественных рекомендациях по диагностике и лечению АГ к АКС относятся ССЗ (ИБС, ХСН, значимый (стеноз >50%) атеросклероз периферических артерий) и цереброваскулярные болезни (ЦВБ) (острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или ТИА), определяющие риск ССО. Кроме АКС к сопутствующим заболеваниям при АГ эксперты относят СД 2, ХБП 4-5 стадии и ФП [5, 7, 19].

При изучении влияния сопутствующей патологии отмечено, что ХБП, ИБС, инсульт и СД 2 увеличивают риск развития ГК у пациентов с АГ (ОШ=2,899, 95% ДИ:1,32-6,364; ОШ=1,654, 95% ДИ:1,232-2,222; ОШ=1,769, 95% ДИ:1,218-2,571; ОШ=1,723, 95% ДИ:1,485-2,00 соответственно) [59].

В исследовании ОСАДА у пациентов с частыми неосложненными ГК (подъем уровня АД еженедельно и чаще) риски развития ОНМК или ТИА (ОШ=1,94, 95% ДИ:1,28-2,93), ИБС (ОШ=2,05, 95% ДИ:1,53-2,74 и СН (ОШ=1,64, 95% ДИ:1,22-2,21) были выше в сравнении с группой редких неосложненных ГК (подъем уровня АД ежемесячно и реже). При оценке риска развития СД 2 и ХБП статистически значимых различий в сравниваемых группах не получено [9].

В ряде работ ИБС ассоциировалась с развитием ГК у пациентов с известной АГ [56, 60, 62, 73, 74, 76, 77, 78, 79]. Одной из наиболее часто встречающейся патологией у пациентов с неконтролируемой АГ был СД 2 типа [56, 57, 60, 62, 73, 74, 76, 77, 78].

Показано, что ХБП 4-5 стадии негативно влияет на течение АГ. На 680333 визитов в медицинское учреждение по поводу ГК 11,4% приходилось на пациентов, имеющих ХБП 3 стадии и 6,6% – с ХБП 4-5 стадии. При сравнении частоты госпитализации в группах ХБП 3 стадии и ХБП 4-5 стадии с группой пациентов без ХБП отмечен более высокий уровень в группах с ХБП (78,3 против 72,6 против 44,7%; $p<0,0001$). Кроме того, осложненный ГК наиболее часто

возникал в группах ХБП 3 стадии, ХБП 4-5 стадии (38,9, 34,2 и 22,4%, соответственно; $p < 0,001$) [80].

В исследовании Mancusi С. и соавторов, включающем 6929 пациентов с АГ, было отмечено, что значимое атеросклеротическое поражение в брахиоцефальных артериях наиболее часто встречалось у пациентов с неосложненными ГК в сравнении с пациентами с контролируемой АГ [57].

Предметом специального изучения является влияние неконтролируемой АГ на прогноз. Согласно результатам 5-ти летнего ретроспективного когортного исследования, пациенты с неконтролируемой АГ в сравнении с пациентами успешно контролирующими уровень АД на фоне проводимой терапии имеют более высокий риск развития ХБП 4-5 стадии (ОШ=1,25, 95% ДИ:1,18-1,33), ИБС (ОШ=1,04, 95% ДИ:0,99-1,10), СН (ОШ=0,94, 95% ДИ: 0,89-1,01), ЦВБ (ОШ=1,23, 95% ДИ:1,14-1,31), а также смертности от всех причин (ОШ=1,01, 95% ДИ:0,97-1,05) [24].

В мировой литературе на сегодняшний день имеется ограниченное количество проспективных исследований, изучающих прогноз и возникновение АКС у пациентов с неконтролируемой АГ, кризовыми подъемами уровня АД. При изучении сердечно-сосудистых исходов у пациентов с контролируемой АГ и больных с неосложненными ГК были получены следующие результаты: у пациентов с неосложненными ГК в два раза чаще развивались ССО преимущественно за счет острой декомпенсации сердечной недостаточности и острого коронарного синдрома (медиана наблюдения – 4,2 года). По возникновению ЦВБ и ФП в сравниваемых группах статистически значимых различий не получено [81].

При анализе частоты возникновения АКС у 256 больных с АГ с периодом наблюдения 24 месяца были получены статистически значимые различия между группами с контролируемой АГ и неконтролируемой АГ, рефрактерной к проводимой АГТ по развитию ЦВБ (ОНМК и ТИА) $p < 0,05$ [26].

Согласно результатам исследования SMART (Second Manifestations of ARTerial disease), включающем 7176 больных с АГ, медианой наблюдения 7,1 лет

пациенты с неконтролируемой АГ имели более высокий риск смертности от СС причин (ОШ=1,36, 95% ДИ:1,01-1,83) и смертности от всех причин (ОШ=1,27, 95% ДИ:1,01-1,60) по сравнению с пациентами с контролируемой АГ [82].

В более крупном эпидемиологическом исследовании NHANES, начитывающем 13947 пациентов, с медианой наблюдения 19,1 лет риск смерти от всех причин, ССЗ и ЦВБ у пациентов с неконтролируемой АГ выше в сравнении с пациентами, достигшими целевого уровня АД (ОШ=1,40, 95% ДИ:1,21-1,62; ОШ=1,69, 95% ДИ:1,23-2,32; ОШ=2,53, 95% ДИ:1,52-4,23 соответственно) [83].

Таким образом, неконтролируемая АГ с кризовыми подъемами АД часто встречается у пациентов с более выраженной коморбидной патологией. Кроме того, многочисленные работы демонстрируют негативное влияние неудовлетворительного контроля уровня АД на возникновение ССО.

1.7 Особенности медикаментозной и немедикаментозной терапии неконтролируемой артериальной гипертензии

Лечение АГ является комплексным и включает в себя как медикаментозную терапию, так и модификацию образа жизни. Установлено, что регулярная физическая активность и соблюдение диеты с ограничением потребления соли снижает уровень АД [33].

Характеризуя клинико-диагностические особенности 362 пациентов с ГК, Vilela-Martin J. И соавторы отметили, что среди пациентов с осложненными ГК распространенность малоподвижного образа жизни была больше в сравнении с больными с неосложненным ГК [84]. По данным проспективного когортного исследования, включающего 203 пациента с ГК, физические упражнения выполняли только 20,5% больных, из них 29,3% – занимались ходьбой, 34,1% – прыжками. При оценке регулярности физической активности было выявлено, что 39% опрошенных занимались ежедневно, 29,3% – 2-3 раза в неделю и 22% один в неделю. При разделении ГК на осложненные и неосложненные, более

приверженными к выполнению физических упражнений оказались пациенты с неосложненным ГК [60].

В настоящее время в мировой литературе недостаточно данных о чрезмерном потреблении соли у пациентов с неконтролируемой АГ с кризовыми подъемами АД. Согласно результатам Европейского регистра, чрезмерное потребление соли встречалось у 33,9% пациентов с ГК [85].

АГ, как одно из самых распространенных хронических заболеваний с неблагоприятным прогнозом, требует также медикаментозного лечения. Согласно результатам мета-анализа, включающего 48 рандомизированных клинических исследований, снижение САД на 5 мм рт. ст. с помощью АГТ уменьшало риск основных ССС на 10%, независимо от ранее диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний и как при повышенном, так и нормальном уровне АД [86].

В актуальных рекомендациях по диагностике и лечению АГ существует пять основных групп АГТ: иАПФ, БРА, БКК, тиазидные/тиазидоподобные диуретики и БАБ. Препараты данных групп являются терапией выбора и могут назначаться всем пациентам с АГ при отсутствии противопоказаний [5, 7, 37].

При сравнении приема различных групп АГТ у пациентов частыми и редкими ГК в исследовании ОСАДА пациенты с частыми неосложненными ГК в первую очередь принимали иАПФ/БРА, БКК, БАБ и препараты центрального действия, тогда как пациенты с редкими ГК чаще принимали диуретики, однако данные различия были статистически незначимыми [9].

Mancusi С. и соавторы, при наблюдении за пациентами с АГ, включая больных с неосложненными ГК, отмечают, что наиболее часто пациентам с ГК назначаются препараты, влияющие на РААС (88%), на втором месте по распространенности приема диуретики (58%), далее БКК (44%) и БАБ (36%) [57].

Согласно результатам обследования 670 пациентов с ГК, наиболее часто принимаемыми АГП оказались БКК (40,6%), распространенность приема БРА – 31,9%, иАПФ – 27,7%, диуретики принимали 39,3% пациентов и БАБ – 36,8% [79].

Несмотря на то, что обязательным компонентом в общей стратегии комбинированного лечения АГ является иАПФ или БРА, данные препараты назначаются реже, чем это необходимо. Так, при анализе 1546 пациентов с ГК ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы принимали только 15,1% пациентов [61].

Анализируя данные записей амбулаторных карт скорой медицинской помощи им. А.С. Пучкова г. Москвы с 2005-2011 г., пациенты, обращающиеся за помощью по поводу ГК, наиболее часто принимают препараты из групп иАПФ, БАБ, БКК и диуретиков. Обращает на себя внимание более высокая распространенность нерегулярного приема диуретиков и БКК [87].

С другой стороны, результаты непосредственного измерения концентрации лекарственных средств у пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи, показывают, что приверженность БАБ и БКК у пациентов данной группы наиболее высокая, в сравнении с диуретиками и АБ [78].

В настоящее время лечение комбинацией АГП рекомендована большинству пациентов с АГ. В национальном многоцентровом исследовании по оптимальному снижению АД было показано, что комбинированная АГТ является наиболее безопасной и эффективной для достижения целевого уровня АД у пациентов с АГ [88, 89].

Несмотря на существующие рекомендации, в которых подавляющему большинству пациентов с АГ необходимо назначение фиксированной комбинации, состоящей из двух АГП, в настоящее время распространенность назначения и приема пациентами комбинированной АГТ сохраняется на недостаточном уровне. Так, в исследовании, включающем 1546 пациентов с АГ, обратившихся за помощью по поводу ГК, АГТ, включающую два и более АГП, принимали лишь 49,3% больных [61]. По результатам регистра АГ Королевства Таиланд пациентам, поступившим в отделение неотложной помощи по поводу ГК, наиболее часто назначалась монотерапия (41,2%) [77]. Аналогичные данные были получены в работе Guiga Н. и соавторов. Распространенность монотерапии среди пациентов с ГК составила 29,7%, двухкомпонентную АГТ получали 24%

пациентов, доля больных, принимающих три и более АГП – 16,4% [79]. При исследовании 260 пациентов, госпитализированных с ГК, 64,6% из них принимали один АГП, два препарата – 28,3% [73].

В пользу аргумента об эффективности комбинации АГП у пациентов с ГК монотерапией выступают результаты исследования ОСАДА, в котором наиболее часто комбинированную АГТ принимали пациенты с редкими ГК в сравнении с частыми ГК [9].

Следует отметить, что неконтролируемая АГ, особенно с кризовыми подъемами АД, является наиболее тяжелой формой АГ, требующей большего количества АГП и увеличения кратности приема для достижения целевого уровня АД. В исследовании, сравнивающем пациентов с ГК и без них, среднее количество АГП у пациентов с ГК составило $3,0 \pm 1,4$ препарата, тогда как у пациентов без ГК – $1,8 \pm 1,5$ препаратов [56]. Некоторые авторы считают, что увеличение дозы, количества АГП или частоты приема препарата может оказаться неэффективной мерой, так как может снизить приверженность к лечению. При анализе 406 пациентов с АГ было установлено, назначение трех и более препаратов с режимом приема более одного раза в день увеличивало вероятность плохой приверженности к лечению [90]. Данное препятствие возможно преодолеть назначением фиксированной комбинации. Согласно результатам исследования, включающего 13196 пациентов с АГ, приверженность к лечению увеличивалась с ростом количества препаратов в одной таблетке [91].

Вместе с тем остается открытым вопрос об использовании в лечении АГ оригинальных и дженериковых АГП. Долгое время считалось, что фирменные препараты более эффективны и безопасны в снижении уровня АД [92]. Однако проведенный сравнительный анализ оригинальных и дженериковых препаратов 10535 пар пациентов показал сопоставимые или даже лучшие клинические результаты, связанные с использованием дженериковых АГП [93].

1.8 Причины кризового течения артериальной гипертензии. Роль приверженности к проводимому лечению

Крюков Е.В. и соавторы, в структуре причин возникновения ГК выделил наличие психоэмоционального стресса – 25%, влияние метеорологических условий – 20%, прием лекарственных средств, повышающих АД – 10% [8]. Сходные данные были получены в европейском регистре, включавшем 353 пациента, обратившихся в отделение неотложной кардиологии по причине внезапного повышения уровня АД. Основными причинами как осложненного, так и неосложненного ГК были стресс/тревога (44,9%) и несоблюдение режима приема лекарств (16,2%) [85]. Согласно результатам систематического обзора, включающего 14 исследований и насчитывающего 52049 пациентов с АГ, острый психоэмоциональный стресс вызывает преходящее повышение АД, тогда как хронический стресс является причиной стойкой гипертензии [94].

В литературе есть указания на возникновение ГК при симптоматических гипертензиях в 20-40% случаев, из которых заболевания почечной паренхимы и стеноз почечных артерий превалируют над эндокринными АГ [95, 96]. Кризовое повышение АД встречается у 40-50% больных с феохромоцитомой [97]. Распространенность ГК у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) составляет 15,70% [98]. Особое состояние в акушерской практике – преэклампсия и гестационная гипертензия, осложняющие течение беременности, встречаются у 10% беременных [99]. Предрасполагающими состояниями к развитию ГК являются тяжелые ожоги и черепно-мозговая травма [100, 101]. Кроме того, при мочекаменной болезни или аденоме предстательной железы, приводящих к острому нарушению оттока мочи, рефлексорно может возникнуть ГК [102].

Прием терапии для лечения сопутствующей патологии также может послужить причиной кризового течения АГ [78]. В частности, Jahangiri S. и соавторы, в результате обследования 257 пациентов, госпитализированных по причине ГК, установили значимую связь между наличием сопутствующих

заболеваний и применением нестероидных противовоспалительных средств среди больных с ГК ($p < 0,0001$) [103].

Наиболее значимым фактором риска недостижения целевого уровня АД, по наблюдениям специалистов, является неадекватная АГТ или низкая приверженность к назначенной АГТ [8, 56, 60, 73, 104, 105].

Согласно результатам исследования, проведенного в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 50-55% случаев внезапного подъёма уровня АД у пациентов с АГ приходится на некорректный прием АГТ [8].

С другой стороны, при анализе анкет, заполненных пациентами, обращающихся за скорой медицинской помощью по причине повышенного уровня АД в городе Москва в период с 2005 по 2011 г, доля больных АГ, отказавшихся от регулярного приема АГТ составляла 21% [87]. Стоит отметить отсутствие в литературе данных об уровне приверженности среди пациентов с ГК за последние 10 лет.

По данным зарубежных авторов, наиболее распространенной причиной повышения уровня АД является отказ от приема АГП [106, 107]. В проспективном исследовании, включавшем пациентов с АГ ($n=85$), неприверженность к медикаментозному лечению была значимым предиктором развития ГК (ОШ=5,88; 95% ДИ:1,59-21,77, $p < 0,01$) [56].

Согласно результатам проведенного Shao P. и соавторами обследования, 203 пациентов как с осложненным, так неосложненным ГК, 56,3% из них отказались от приема назначенной ранее АГТ [60].

Аналогичные данные были получены Yousuf F. и соавторами при анализе историй болезней 260 пациентов, госпитализированных неотложно с ГК. Доля неприверженных пациентов с неконтролируемой АГ составила 54,8% ($p=0,028$) [73].

Наиболее показательные данные приводит Wallbach M. и соавторы по оценке приверженности пациентов с ГК ($n=86$) к АГТ прямым методом с помощью газовой хроматографии – масс-спектрометрии (определение

концентрации АГП в моче). Так, 58% пациентов с кризовым течением АГ оказались частично или полностью не приверженными к назначенной АГТ [78].

Нельзя не отметить значимый вклад в достижение и поддержание целевого уровня АД немедикаментозных мероприятий, таких как ограничение потребления соли и выполнения регулярных физических упражнений [108]. Согласно результатам исследования группы авторов из ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, в 15% случаев ГК были связаны с погрешностью в диете и изменении объема выполняемых физических нагрузок [8].

Согласно результатам исследования, включающем 140 пациентов с резистентной АГ, соблюдение низкосолевой диеты и выполнение физических упражнений приводит к значительному снижению клинического и амбулаторного АД и улучшению отдельных биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний [109].

Как мы видим, существует большое количество причин, приводящих к внезапному повышению уровня АД, однако наиболее значимым фактором является несоблюдение рекомендаций по медикаментозному и немедикаментозному лечению АГ.

1.9 Актуальность изучения приверженности к лечению у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией

Установлено, что основной причиной не достижения целевого уровня АД является несоблюдение рекомендаций по приему АГТ [110]. Эпидемиологические исследования, посвященные данной проблеме, демонстрируют низкий уровень приверженности к АГТ во многих странах [22, 23]. По подсчетам ученых доля пациентов, успешно контролирующих уровень АД, колеблется от 20% до 50% [111, 112]. Так, в 2018 году только 43,7% американцев, страдающих АГ, достигли целевого уровня менее 140/90 мм рт.ст. [18]. По данным объединенного анализа 1201 исследования с 104 млн участников в 2019 году, наиболее высокий показатель контроля АД, превышающий 50%, был зарегистрирован в Южной

Корее, Канаде и Исландии [3]. Согласно результатам проведенного скрининга по измерению АД May Measurement Month 2021 в РФ, только 30,9% пациентов достигают уровня АД менее 130/80 мм рт.ст., а 33 % респондентов пропускают прием АГП [113].

Выделяют три основных временных промежутка в проводимой АГТ, когда приверженность к лечению может существенно снижаться:

- 1) на этапе инициации лечения;
- 2) в течение первого года терапии;
- 3) после первого года лечения [114, 115].

По данным мета анализа, включающего 24 исследования, сообщается, что 12% пациентов с АГ никогда не выполняют первоначальные назначения [116].

По наблюдениям специалистов, первые 12 месяцев от начала терапии являются наиболее важными в дальнейшем соблюдении предписаний по лечению АГ [10, 112, 117, 118, 119, 120]. Согласно результатам ретроспективного анализа 16783 пациента с АГ, только 26,9% из них соблюдают все рекомендации по лечению через год после начала терапии, 65% прекращают прием ранее назначенных лекарственных средств, 8,2% самостоятельно корректируют подобранную терапию [121]. В исследованиях, основанных на данных о страховых случаях, доля пациентов, не продолжающих лечение в течение первого года после начала терапии, составляет от 30% до 80% [122, 123, 124].

Проблема низкой приверженности играет важную роль при лечении особых форм АГ, устойчивых к АГТ: резистентной и рефрактерной АГ, в связи с необходимостью назначения большего количества АГП [33, 125]. В исследовании, включавшем 205570 пациентов с недавно установленным диагнозом АГ, наблюдаемых в течение 1,5 лет, только 2% пациентов оставались резистентными к лечению [126].

По наблюдениям специалистов низкая приверженность к АГТ является одной из главных причин увеличения частоты возникновения ССО [37]. Согласно результатам исследования Соггао и соавторов, насчитывающем 12016 человек и сроком наблюдения шесть лет, у пациентов, демонстрирующих высокую

приверженность к АГТ, риск ССС снижался на 37% (95% ДИ:34-40%) [127]. Низкая приверженность к АГТ была ассоциирована с развитием ГЛЖ (ОШ=1,77; 95% ДИ:1,01-3,11; $p<0,05$) при изучении 190 пациентов с неконтролируемой АГ [128]. В проспективном исследовании, включающем 3305 пациентов с ХБП (СКФ 20-79 мл/мин/1,73 м²), в группе с низкой приверженностью риск прогрессирования ХБП был выше (ОШ=1,27; 95% ДИ:1,05-1,54; $p<0,05$) [129]. Анализ госпитализаций по поводу СН у 622 пациентов с известной АГ показал, что при высокой приверженности к АГТ риск развития СН снижается на 34% (95% ДИ 17%-48%) [130]. В связи с чем, эксперты Европейского общества кардиологов и Американской Ассоциации сердца, особое внимание уделяют выявлению и повышению низкой приверженности к АГТ, что нашло отражение в последних рекомендациях [6, 48].

1.10 Причины низкой приверженности к лечению у пациентов с артериальной гипертонией

Несмотря на то, что за последнее десятилетие знания о влиянии приверженности к терапии на эффективность лечения значительно обогатились, пять аспектов низкой приверженности, представленных в отчете Всемирной организации здравоохранения (2003 г.), остаются актуальными. К ним относят проблемы системы здравоохранения, особенности течения заболевания, личностные характеристики пациента, терапевтический и социальный аспекты [131]. Индивидуальный подход и выявление факторов, способствующих низкой приверженности к терапии у конкретного больного, являются неотъемлемой частью в работе с пациентами, страдающими АГ.

Многие авторы при изучении факторов низкой приверженности к АГТ на первое место ставят взаимоотношения пациента и врача, а также здравоохранения в целом [10, 37, 112, 132]. Burnier M. и соавторы отмечают, что вовлечение пациента в процесс лечения возможно только при наличии доверия к врачу [112]. Согласно результатам когортного исследования, включающего 92 пациента и 27

врачей, низкая приверженность к АГТ была обусловлена меньшей ориентацией на пациента (ОШ=3,08; 95% ДИ:1,04-9,12; $p<0,05$), меньшим обсуждением социально-демографических факторов (ОШ=6,03; 95% ДИ:2,15-17; $p<0,05$), а также меньшей информированности об АГП (ОШ=6,48; 95% ДИ:1,83-23; $p<0,05$) [133].

Одной из важных причин низкой приверженности пациентов к АГТ эксперты Европейского общества по артериальной гипертензии считают инерцию врачей, которая разделяется на диагностическую – неспособность врача выявлять пациентов с АГ и терапевтическую – неспособность врача назначить эффективную АГТ [37]. По некоторым данным, терапевтическая инерция вносит существенное негативное влияние на контроль уровня АД в реальной клинической практике [134]. По результатам обследования 530564 человек, наблюдавшихся у врачей общей практики, было выявлено, что у 10% пациентов, неконтролируемый уровень АД был связан с отсутствием соответствующего титрования препаратов [135]. Наконец, одним из распространенных типов инертности является неспособность врача использовать комбинации АГП. При исследовании популяции северной Италии только 36% пациентов, начавших монотерапию АГП, перешли на комбинацию препаратов через три года лечения [136].

Нельзя не отметить, что доступность медицинской помощи и терапии играет значимую роль в приверженности пациентов к АГТ [137, 138]. По мнению 298 врачей амбулаторного звена, выполнение рекомендаций по медикаментозному лечению затруднительно из-за экономических аспектов [139]. Согласно результатам итальянского исследования, включающем 101618 пациентов с АГ, приверженность к терапии была выше у пациентов исходно принимавших дженериковые лекарственные средства, более доступные по стоимости (ОШ=1,00; 95% ДИ:0,98-1,02; $p<0,05$) [140].

При изучении причин, связанных с низкой приверженностью, нельзя не отметить особенности АГТ. В литературе встречаются следующие факторы, связанные непосредственно с АГТ: появление побочных и нежелательных

эффектов, сложные схемы приема, частая коррекция терапии [10, 112]. Нежелательные побочные эффекты на фоне АГТ, как причина низкой приверженности, является достаточно распространенной проблемой. Так, из 741 пациента с АГ 279 (37,7%) оказались неприверженными к назначенной терапии. Одной из основных причин были «побочные эффекты», которые встречались у 11,2% респондентов [141]. При анализе предикторов низкой приверженности среди 249 пациентов с АГ по данным Gebreyohannes и соавторов, нежелательные эффекты были причиной с отказа от АГТ (ОШ=3,242, 95% ДИ:1,248-8,456; $p<0,05$) [142]. По наблюдениям специалистов, нежелательные эффекты на фоне АГТ возникают из-за избыточного снижения уровня АД, например, – гипотензия, ортостаз [7, 143].

В литературе широко распространено понятие «полипрагамазия» – назначение врачом на постоянный прием пяти и более лекарственных средств [144, 145]. Большее количество препаратов и кратность приема терапии по результатам некоторых авторов ограничивает повседневную активность пациентов, а также является барьером к достижению высокого уровня приверженности [146, 147]. Согласно данным исследования по изучению уровня приверженности прямым методом, непосредственным измерением концентрации лекарственного средства в моче пациента, при назначении шести и более АГП, риск отказа от терапии составлял 79,3% [148]. При 4-х кратном приеме АГТ по результатам систематического обзора, включающего 76 исследований, приверженность к лечению составляет около 50% [149]. Недостижение целевого уровня АД само по себе может стать причиной несоблюдения рекомендаций по приему препаратов [37]. Половина пациентов, считавшихся страдающими резистентной гипертензией, на самом деле оказываются полностью или частично неприверженными к АГТ [150], каждый четвертый пациент, направленный на денервацию почек, не привержен к АГТ [151]. Между тем известно, что пациенты, которые быстрее достигают целевого уровня АД, не подвергаются многократным изменениям в схеме приема лекарств более привержены к проводимой терапии, однако данных в литературе недостаточно [10, 111, 112].

Отмечено, что однократная коррекция АГТ в течение шести месяцев от начала лечения, снижает приверженность на 7%, тогда как двукратное изменение терапии приводит к снижению приверженности на 25% [137]. При анализе наиболее частых причин коррекции АГТ в немецком многоцентровом исследовании, включающем 1603 пациента, у которых в течение последних шести месяцев была изменена АГТ, наиболее важной причиной смены терапии был неадекватный контроль АД (48,4%), далее следовали побочные эффекты (30,1%), неудовлетворенность пациента (20,0%), несоблюдение режима (16,8%). При сравнении ответов врачей и пациентов авторы пришли к выводу, что приверженность переоценена врачами (хорошая – 41,7%; средняя – 57,3%; плохая – 1,0%), поскольку только 32,3% пациентов заявили, что никогда не пропускали прием препарата, 54,8% – периодически, а 12,9% признались, что пропускают прием часто [152]. Смена терапии не всегда бывает успешной. Так, в исследовании, насчитывающим 50 пациентов, в котором проводилась коррекция АГТ, две трети пациентов сообщили о путанице, ошибках в приеме лекарств, возникшие после смены терапии. Кроме того, авторами было отмечено снижение уровня приверженности к АГТ у данных пациентов [153].

Следует отметить важное значение особенностей течения АГ и уровня приверженности. В молодом возрасте АГ, как правило, носит асимптомный характер, в межкризовый период пациенты чувствуют себя удовлетворительно, в связи с чем приверженность к АГТ у таких пациентов низкая [137, 154, 155]. Пациенты, не имеющие понимания, что АГ является серьезным заболеванием с возможностью эффективного лечения и считающие, что последствия наступят в будущем, и в настоящее время не имеет значения, как правило, не привержены к АГТ [112, 156, 157]. С другой стороны, некоторые авторы отмечают снижение уровня приверженности к АГТ с течением времени [122, 138, 158]. Так, в немецком ретроспективном исследовании, из 2801469 пациентов с АГ, получавших монотерапию блокаторами рецептора ангиотензина II на старте лечения АГ, только 39,4% и 21,7% принимали назначенную терапию через один и три года соответственно [159].

Изучение влияния коморбидной патологии на уровень приверженности показало, что наличие в анамнезе сахарного диабета ($p < 0,001$, ОШ=1,40, 95% ДИ:1,15-1,71), ожирения ($p < 0,001$, ОШ=1,50, 95% ДИ:1,26-1,78), дислипидемии ($p < 0,001$, ОШ=1,52, 95% ДИ:1,24-1,87) ассоциировано с более высоким уровнем приверженности у больных с АГ [158].

Влияние психических заболеваний на приверженность к АГТ также может играть ключевую роль, особенно при депрессии. Как показало недавнее исследование, включающее 9186 пациентов с АГ, имеется отрицательная корреляционная зависимость степени депрессии и уровня приверженности (ОШ=1,02; 95% ДИ:1,00-1,03, $p < 0,05$) [160].

Среди факторов, обуславливающие низкий уровень приверженности к АГТ, ассоциированных с пациентом, некоторые авторы относят психоэмоциональное состояние больного, а также отсутствие понимания и мотивации к постоянному приему терапии [10, 161]. Одной из самых распространенных проблем, связанных с пациентом, является низкая осведомленность о своем заболевании, недостаток понимания о необходимости длительного приема терапии [112, 162]. Согласно результатам исследования, включающего 426 пациентов, недавно выписавшиеся из отделения неотложной помощи, 92,7% респондентов не могли назвать названия и дозировку всех препаратов, назначенных им при выписке. Более 95% пациентов не смогли назвать наиболее распространенные побочные эффекты назначенных им препаратов [163].

Кроме дефицита информации о заболевании и лечении на низкую приверженность влияет недостаточная мотивация к лечению. По результатам анализа анкетирования 2595 пациентов, основным значимым фактором неприверженности оказалась недостаточная уверенность в эффективности лечения (ОШ=0,73; 95% ДИ:0,70-0,77, $p < 0,05$) [164].

Между тем известно, что низкая приверженность является следствием как преднамеренных (т.е. отказ от приема лекарств из-за боязни побочных эффектов), так и непреднамеренных причин (например, забывчивость) [112, 165]. Bhusal L. и соавторы, изучив личностные особенности 150 пациентов с АГ, отмечают, что

проблемы с памятью испытывают 53,57% больных, продемонстрировавших низкую приверженность к АГТ [166].

К социально-экономическим факторам относятся уровень образования, семейное положение, финансовые возможности, образ жизни и др. [10, 131]. В мировой литературе недостаточно данных о влиянии социума на уровень приверженности у пациентов с АГ. Исследование, проведенное Рап и соавторами, при изучении влияния общества на приверженность к АГТ, показало, что наличие социального одобрения ассоциировано с более высоким уровнем приверженности у больных с АГ ($p < 0,001$, ОШ=0,752, 95% ДИ:0,678-0,833) [167]. Следует учитывать, что социальная поддержка наиболее значима для пациентов старших возрастных групп, чем для молодых, поскольку пожилые люди чаще обсуждают вопросы здоровья и симптомы заболеваний с членами семьи, которые в свою очередь, напоминают им о необходимости принимать лекарства [168, 169].

При изучении приверженности к терапии в зависимости от пола, было отмечено, что женщины более привержены к назначаемой АГТ [166, 170, 171]. Однако в мета-анализе, включающем 82 исследования, определенных доказательств половых различий в приверженности к терапии АГТ получено не было [172].

В литературе значительное внимание уделяется рассмотрению вопросов финансовой составляющей лечения АГ. Как финансовая поддержка семьи, так и поддержка со стороны системы здравоохранения были связаны с приверженностью к приему лекарств [168, 173, 174]. Согласно данным систематического обзора, включающего 101 исследование, вмешательства, направленные на улучшение приверженности к приему АГТ, были наиболее эффективны среди женщин, пожилых людей и участников со средним и высоким уровнем дохода [171].

Многие авторы отмечают значимую роль образования пациента в уровне приверженности к назначаемой терапии [146, 175]. Проанализировав результаты анкетирования 298 врачей амбулаторного звена, Недогода С.В. и соавторы отметили, что в группе пациентов с низкой приверженностью высшее

образование имели 1,5% респондентов [139]. Исследование, посвященное изучению факторов, связанных с высокой приверженностью пациентов к АГТ, включающее 538 больных, показало, что у более образованных пациентов уровень приверженности выше (ОШ=1,7; 95% ДИ:1.08-2.67, $p<0,05$) [173].

Таким образом, низкая приверженность к назначаемой АГТ является многофакторной проблемой, требующей детального изучения всех причин у конкретного пациента с целью возможностей дальнейшего воздействия на каждый из них для более эффективного контроля уровня АД.

1.11 Методы оценки уровня приверженности

В настоящее время ведутся поиски методик, улучшающих приверженность пациентов с АГ к назначаемой терапии. Вместе с тем необходимо выявлять больных с низкой приверженностью. Существует множество методов по оценке приверженности к медикаментозному лечению, однако на сегодняшний день в клинической практике не найдется такого, который бы был легко-воспроизводимым, надежным и недорогостоящим [112].

В реальной клинической практике наиболее распространены не прямые методы, которые включают в себя опрос, анкетирование, подсчет таблеток, электронный мониторинг и другие [176]. Самым простым методом оценки приверженности к АГТ является опрос пациента, однако надежность данного метода является наиболее низкой [177].

Для улучшения и структурирования самоотчетов были разработаны опросники. Nguyen и соавторы в систематическом обзоре определили более 40 опросников по приему лекарственных препаратов [178]. Наиболее часто используемым в клинических исследованиях является опросник Мориски-Грин, валидизированный в 1985 году [179]. Первая версия опросника содержала четыре вопроса, определяющих, пропускает ли пациент прием лекарств, как чувствует себя, внимательно ли относится к предписанному лечению [180]. Однако, несмотря на лаконичность, данная шкала обладает низкой чувствительностью и

специфичностью. В настоящее время используется шкала Мориски-Грин, содержащая восемь вопросов и отличающаяся большей специфичностью и чувствительностью; 53% и 93% соответственно [181]. Пациенты, набравшие восемь баллов, считаются высоко приверженными, шесть и менее являются неприверженными [179]. В целом, анкеты имеют тенденцию к завышению истинной приверженности, однако могут быть полезны для клинических исследований, поскольку они дают дополнительную информацию о причинах, по которым пациенты не соблюдают режим приема, или о препятствиях, с которыми сталкиваются в процессе приема лекарств [112].

К достаточно легко воспроизводимым методам относится подсчет таблеток, однако Burnier M. и соавторы отмечают тенденцию к завышению приверженности к лечению с помощью этого метода [112]. Это подтверждается тем, что в коробках с таблетками содержится больше таблеток, чем требуется на самом деле. Несмотря на избыток таблеток, пациенты часто возвращали пустую коробку, что приводило к расчетному показателю приверженности $>100\%$ [182].

В крупных эпидемиологических исследованиях приверженность часто оценивается по данным о выдаче лекарственных средств по рецептам [10, 176]. Рассчитав процентное соотношение дней, покрытых рецептами, можно получить приблизительную оценку приверженности. Этот подход особенно полезен при наличии электронного мониторинга рецептов в аптеках. Однако этот метод предполагает, что пациенты адекватно принимают лекарства каждый день [112].

Электронный мониторинг заключается в автоматическом сборе данных об истории приема лекарственных средств [112]. Система мониторинга лекарственных событий (MEMS), включает в себя колпачок, содержащий электронное устройство, которое записывает дату и время приема препарата [183]. В Российской Федерации данный метод оценки приверженности не распространён. К недостатку электронного мониторинга относят отсутствие факта приема препарата [183], которого лишена новая технология мониторинга приверженности к приему лекарств, разработанная компанией Proteus Digital Health [184]. Данная система состоит из небольших по размеру датчиков,

встраиваемых в таблетки. После проглатывания в желудке происходит электрохимическая реакция, приводящая к активации сенсора и генерирующая уникальный сигнал с кодом названия и дозы лекарства, который передается на носимый пластырь, фиксирующий дату и время проглатывания таблетки [184]. У пациентов с неконтролируемой АГ применение системы Proteus ассоциировалось со снижением АД (-9,7 мм рт. ст. систолического и -5,0 мм рт. ст. диастолического), 32% участников достигли целевых значений АД <140/90 мм рт. ст [185].

Таким образом, несмотря на многообразие методов оценки приверженности к проводимой терапии, каждая из них имеет недостатки. Недавний опрос экспертов показал, что различные методы оценки приверженности могут быть более или менее подходящими в зависимости от конкретного случая [114]. Нельзя не учитывать психологические аспекты, связанные с низкой приверженностью к проводимой АГТ. Данного ограничения лишен метод прямого измерения концентрации лекарственных средств в биологических жидкостях пациента, однако применение в рутинной практике этого метода невозможно в виду дороговизны выполнения. Использование шкал и опросников по оценке уровня приверженности не вызывает сложностей у клиницистов, является в определенной степени надежным и незатратным методом.

При прямых методах оценки приверженности к терапии определяется концентрация лекарственного вещества и его метаболитов в биологических жидкостях [112]. В исследованиях, посвященных изучению АГ, предпочтение отдается оценке лекарственных метаболитов в моче [78]. Данные методы являются наиболее точными для выявления неприверженных пациентов, используются в клинических исследованиях, однако являются технически сложными и дорогостоящими [176]. Уровень препарата в биологической жидкости пациента дает лишь оценку плохой приверженности к лечению в течение времени, эквивалентного нескольким периодам полураспада и не отражает длительного приема АГТ [186]. Также следует учитывать, что пациенты

могут изменить свое поведение, зная, что будет измеряться концентрация препарата на приеме у врача [112].

1.12 Выводы по обзору литературы

Таким образом, в настоящее время АГ, ее распространенность, факторы риска являются медико-социальной проблемой для здравоохранения.

Вместе с тем многие авторы выделяют неконтролируемую АГ, при которой целевой уровень АД не достигается на фоне проводимого лечения, ввиду ее более неблагоприятного прогноза. Однако, до сих пор нет точного определения понятия, не оценены факторы риска и отсутствует клинико-диагностическая характеристика данной когорты больных с АГ, в связи с чем мы решили изучить особенности неконтролируемого течения АГ.

Как известно, наиболее опасным состоянием, осложняющим течение как контролируемой, так и неконтролируемой АГ, является ГК. На сегодняшний день остается открытым вопрос определения ГК, сохранения данной нозологии в рекомендациях по диагностике и лечению АГ. Также отсутствует определение «кризового течения АГ», ее факторов риска, распространенности ПОМ, АКС и сопутствующей патологии, что побудило нас дать определение и описать клинико-диагностические особенности данной форме АГ.

Значительный интерес представляет изучение оптимальной терапии у пациентов с неконтролируемой АГ, в том числе с кризовыми повышениями уровня АД. В мировой литературе на сегодняшний день ограниченное количество работ, посвященных оценке режима АГТ. Кроме того, отмечается дефицит исследований, изучающих немедикаментозное лечение, включающее модификацию образа жизни, у пациентов данных форм АГ.

Установлено, что одной из главных причин неудовлетворительного контроля АД является низкая приверженность к назначенной терапии. В связи с чем изучение как медикаментозной, так и немедикаментозной терапии у

пациентов с неконтролируемым течением АГ и ГК невозможно без оценки уровня приверженности, что и было учтено в дизайне данной работы.

Несмотря на большое количество исследований, изучающих пациентов с неконтролируемой АГ и ГК, на сегодняшний день отсутствуют работы с комплексным изучением клинико-диагностических характеристик и особенностей терапии, что явилось целью и задачами нашей работы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы и дизайн исследования

Исследование было проведено на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Последовательно были отобраны истории болезни пациентов, соответствующие критериям включения и исключения. Было проанализировано 2560 историй болезни пациентов, госпитализированных в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России с сентября 2019 по март 2022 гг. по причине неконтролируемой АГ (эпизоды подъема уровня АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. на фоне проводимой АГТ). Для дальнейшего анализа было включено 297 пациентов.

В исследование не включались больные с:

1. вторичной (симптоматической) АГ;
2. нарушениями ритма сердца (постоянная форма ФП или ТП, желудочковые НРС), приводящие к значительному колебанию АД и погрешностям при СКАД;
3. наличием клапанной патологии сердца в анамнезе;
4. тяжелыми сопутствующими заболеваниями, такими как: хроническая печеночная недостаточность (АЛТ > 200 ЕД/л), злокачественные новообразования, психические заболевания, согласно данным первичной медицинской документации;
5. беременностью, лактацией;
6. непереносимостью АГТ.

Мы считали, что кризовое течение АГ – форма 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 (индивидуально значимый подъем уровня АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. чаще одного раза в неделю на фоне приема АГТ) и группа 2 – редкие подъемы АД (индивидуально

значимый подъем уровня АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. реже одного раза в неделю на фоне АГТ) по 149 и 148 человек соответственно (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

На первом этапе исследования, на основании историй болезни изучались клинико-демографические особенности (пол, возраст, образование, семейное положение, род занятий), факторы риска АГ (курение, отягощенная

наследственность, ранняя менопауза, частота сердечных сокращений (ЧСС) более 80 уд/мин, наличие дислипидемии, гиперурикемии, нарушения углеводного обмена, ожирения), длительность АГ. Анализировались результаты лабораторных и инструментальных методов обследования, изучалось наличие в анамнезе ассоциированных с АГ клинических состояний и сопутствующих заболеваний, а также проанализированы АГТ (группы АГП, дозы, кратность, прием фиксированной/свободной комбинации), гиполипидемическая и антикоагулянтная терапия по данным выписного эпикриза.

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 посредством офисного измерения АД, данные СКАД, оценивались уровень креатинина с расчетом СКФ, данные ЭхоКГ, результаты офтальмоскопии, учитывалось возникновение АКС и сопутствующие заболевания, проанализирована АГТ (группы АГП, дозы, кратность, прием фиксированной/свободной комбинации), прием гиполипидемической и антикоагулянтной терапии.

Протокол исследования был одобрен Независимым этическим комитетом клинических исследований ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

2.2. Методы исследования

2.2.1 Анализ анамнестических данных, ассоциированных клинических состояний и сопутствующих заболеваний

Согласно данным историй болезни, диагноз АГ устанавливался в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению АГ МЗ РФ 2020 г. [19]. При офисном измерении уровень АД более 140 и/или 90 мм рт.ст. на двух разных посещениях и/или повышение АД более 135 и/или 85 мм рт.ст. по данным СКАД или СМАД являются критериями для постановки диагноза АГ [19]. Оценка

контроля АД основывалась на данных офисных измерений АД и самоконтроля АД (СКАД) при ведении дневника домашних измерений АД пациентов. При выписке из стационара всем пациентам были разъяснены правила измерения АД и ведения дневника СКАД.

При изучении данных историй болезни оценивались такие показатели, как уровень образования (среднее общее, среднее профессиональное, высшее), семейное положение (холост/не замужем, женат/замужем), род занятий (обучающийся, рабочий, безработный, пенсионер), антропометрические данные (рост, масса тела). Степень ожирения устанавливалась в соответствии с текущими рекомендациями [187]. Возрастом для ранней менопаузы у женщин считалось наступление её в 45 лет и младше [7]. Отягощенным наследственным анамнезом являлось выявление у родственников первой линии случаев ССЗ в возрасте младше 55 лет для мужчин и 65 лет для женщин [19].

Как на первом, так и на втором этапе исследования на основании медицинской документации оценивалось в анамнезе наличие АКС (ИБС, ЦВБ, АСБ, стенозирующие просвет более 50%, ФП (пароксизмальная форма), ХСН, тяжелая ХБП 4-5 стадии), а также сопутствующих заболеваний (СД 2, СОАС). При возникновении АКС в течение 12 месяцев наблюдения пациентами был предоставлен медицинский документ, подтверждающий данный факт.

ИБС (стенокардия напряжения, инфаркт миокарда (ИМ), реваскуляризация миокарда) устанавливались при наличии типичной клиники, данных ЭКГ, ЭхоКГ, результатов нагрузочных проб (Стресс ЭхоКГ с велэргометрией, сцинтиграфия миокарда с нагрузочными пробами), коронароангиографии, а также проведенном чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) и/или операции аорто-коронарного шунтирования (АКШ). Кроме того, учитывая данные о перенесенном ранее или возникшем в течение 12 месяцев после выписки остром ИМ [188].

ЦВБ (ТИА, ишемический/геморрагический инсульт) регистрировалась на основании осмотра невролога и/или проведенной нейровизуализации (магнитно-резонансная, компьютерная томографии головного мозга) [189].

Гемодинамически значимое стенозирование в БЦА (>50%) оценивалось на основании дуплексного сканирования артерий брахиоцефального бассейна [7].

ФП в анамнезе или за время наблюдения регистрировалась при наличии задокументированного эпизода нарушения ритма на ЭКГ и/или суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру [190].

Диагноз ХСН устанавливался при снижении фракции выброса (ФВ) левого желудочка $\leq 40\%$ или при умеренно сниженной ФВ – от 41 до 49%, а также при сохранной ФВ $\geq 50\%$ по данным трансторакальной ЭхоКГ при наличии симптомов, сопровождающихся повышенным содержанием натрийуретических пептидов и признаками структурно-функциональных нарушений миокарда во время госпитализации и через 12 месяцев [191].

Тяжелая ХБП 4-5 диагностировалась на основании снижения СКФ менее 30 мл/мин/1,73м² [192].

СД 2 типа в анамнезе или за время наблюдения регистрировался на основании наличия консультации эндокринолога в соответствии с актуальными рекомендациями по диагностике и лечению [193].

Диагноз СОАС устанавливался на основании симптомов, результатов скрининговых методов: опросника Эпфорта, компьютерной пульсоксиметрии, а также верифицирующих методов: респираторное, кардиореспираторное мониторирование, полисомнография при индексе апноэ/гипопноэ > пяти событий/час [7].

2.2.2 Лабораторные методы исследования

Биохимический анализ крови проводился в лаборатории ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России с использованием набора реагентов для количественного определения креатинина, глюкозы, мочевой кислоты, общего холестерина в сыворотке или плазме крови человека на биохимическом анализаторе Architect c4000 (США).

Были оценены следующие показатели биохимического анализа крови: креатинин, мочевая кислота, глюкоза, показатели липидного спектра (общий холестерин, триглицериды, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП)), представленные в истории болезни.

Уровень креатинина с расчётом СКФ по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) оценивались на первом и втором этапах исследования [72].

$$\text{СКФ} = 141 \times \text{мин} (\text{Креатинин в сыворотке крови} / \text{каппа}, 1)^{\text{альфа}} \times \text{макс} (\text{Креатинин в сыворотке крови} / \text{каппа}, 1)^{1.209} \times 0.993^{\text{Возраст}} \times \text{Пол} \times \text{Раса}, \quad (2.1),$$
 где для женщин используются следующие значения: пол = 1.018; альфа = - 0.329; каппа = 0.7; для мужчин: пол = 1; альфа = - 0.411; каппа = 0.9.

Гиперурикемия определялась при уровне мочевой кислоты ≥ 420 мкмоль/л у мужчин и ≥ 360 мкмоль/л у женщин. Гипергликемия натощак регистрировалась при уровне глюкозы в диапазоне 5,6-6,9 ммоль/л. Дислипидемия фиксировалась при следующих показателях липидограммы; общий холестерин более 4,9 ммоль/л и/или ХС-ЛПНП более 3,0 ммоль/л и/или ХС-ЛПВП менее 1,0 ммоль/л у мужчин, менее 1,2 ммоль/л у женщин, триглицериды более 1,7 ммоль/л [19].

2.2.3 Инструментальные методы обследования

Для анализа состояния органов-мишеней, а также выявления АКС были использованы результаты следующих инструментальных методов обследования:

1. Электрокардиографии (ЭКГ) в 12 отведениях для оценки нарушений ритма, а также определения признаков ГЛЖ. За ГЛЖ принимался индекс Соколова-Лайона ($SV_1 + RV_{5-6} > 35$ мм), корнельский вольтажный индекс ($R_{avL} + SV_3 > 28$ мм для мужчин и > 20 мм для женщин или Корнельское произведение ($(R_{avL} + SV_3) \text{ мм} \times \text{QRS мс} > 2440 \text{ мм} \times \text{мс}$) [19][7].

2. Трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) для оценки ГЛЖ, сократительной способности миокарда на первом и втором этапе исследования.

ГЛЖ устанавливалась по ИММЛЖ, который в свою очередь, является расчетным показателем [194]. Для расчёта массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) были использованы результаты следующих параметров: толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу, толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) в диастолу, конечно-диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ). На основании данных из протоколов ЭхоКГ производился расчет ИММЛЖ с помощью приведенных ниже формул:

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 \times (1,04 \times [(\text{КДР} + \text{ТЗС} + \text{ТМЖП})^3 - \text{КДР}^3]) + 0,6 \text{ г} \quad (2.2),$$

$$\text{ППТ}(\text{м}^2) = 0.007184 \times \text{рост}^{0,725} (\text{см}) \times \text{вес}^{0,425} (\text{кг}) \quad (2,3),$$

$$\text{ИММЛЖ} (\text{г}/\text{м}^2) = \text{ММЛЖ} / \text{ППТ} \quad (2,4).$$

ГЛЖ диагностировалась при ИММЛЖ: более 115 г/м² для мужчин и более 95 г/м² для женщин.

Для определения типа ремоделирования рассчитывалась относительная толщина стенки (ОТС) левого желудочка, пороговое значение которого 0,42. ОТС определялась как отношение двойного произведения ТЗСЛЖ к КДР.

На основании полученных данных нами были выделены следующие типы геометрии ЛЖ:

- норма (отсутствие ГЛЖ и увеличения ОТС);
- концентрическое ремоделирование (увеличение ОТС при отсутствии ГЛЖ);
- эксцентрическая гипертрофия (ГЛЖ без увеличения ОТС);
- концентрическая гипертрофия (ГЛЖ в сочетании увеличения ОТС).

3. На основании заключения из протоколов суточного мониторингирования АД (СМАД) оценивались средние суточные, дневные и ночные показатели САД и ДАД, их вариабельность, пульсовое АД, а также гипертонический индекс времени для САД и ДАД на первом этапе исследования. Кроме того, для анализа суточного ритма АД рассчитывалась степень ночного снижения АД (СНСАД):

$$\text{СНСАД} = ((\text{АД}(\text{д}) - \text{АД}(\text{н})) / \text{АД}(\text{д})) \times 100\% \quad (2.5),$$

где АД(д) – среднее АД в дневное время;

АД(н) – среднее АД в ночное время.

На основании полученных данных были выделены следующие типы СНСАД:

- нормальная СНСАД ($10\% < \text{СНСАД} < 20\%$);
- недостаточная СНСАД ($0 < \text{СНСАД} < 10\%$);
- повышенная СНСАД ($20\% < \text{СНСАД}$);
- устойчивое повышение ночного АД ($\text{СНСАД} < 0$).

4. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА). По данным протоколов исследования за атеросклеротическую бляшку (АСБ) принимали структуру, которая выступает в просвет артерии на 0,5 мм или 50% от величины толщины интима-медиа (ТИМ) артерии [195]. Оценивался максимальный процент стеноза в сонных (в общей сонной артерии, наружной сонной артерии, бифуркации, внутренней сонной артерии, позвоночной и подключичной артерий с обеих сторон. Ассоциированным клиническим состоянием являлось наличие стеноза, суживающего просвет артерии, на 50% и более.

5. Проанализированы результаты осмотра офтальмологом для установления диагноза тяжелой ретинопатии. К тяжелой ретинопатии относили выявление при офтальмоскопии кровоизлияния или экссудаты, отек соска зрительного нерва.

2.2.4 Анкетирование пациентов через 1,6,12 месяцев после выписки из стационара

С целью оценки приверженности к проводимому лечению АГ, среди всех пациентов проводилось анкетирование с помощью онлайн-формы или телефонного опроса (Приложение А). Через 1, 6, 12 месяцев после выписки из стационара пациенты заполняли анкету, в которой отмечали терапию, их дозы и кратность для постоянного приема. Также опросник включал вопросы по контролю АД и частоте подъёма уровня АД. Кроме того, опросник включал восемь вопросов из шкалы Мориски-Грин [179]. Авторами были добавлены вопросы по оценке приверженности к рекомендациям по модификации образа жизни. Пациенты считались приверженными, если набирали 8-10 баллов

(ответили положительно на 80-100% вопросов по оценке приверженности) и неприверженными, те, кто набрал семь (79%) и менее баллов.

2.2.5 Анализ медикаментозного и немедикаментозного лечения

Анализ медикаментозной терапии проводился на первом и втором этапе исследования. На первом этапе исследования оценивалась АГТ на момент выписки из стационара (по данным выписного эпикриза). На втором этапе исследования через 12 месяцев АГТ оценивалась на основании опроса пациента и/или с помощью анкеты. Регистрировались АГП, кратность их приема в сутки, дозы, прием свободной или фиксированной комбинации. Наименования Международных непатентованных названий АГП отвечали перечню, утвержденному в «Государственном реестре лекарственных средств» [196].

Отнесение АГП к той или иной фармакологической группе проводилось в соответствии с международной анатомо-терапевтическо-химической классификацией лекарственных средств [197]. Пациентам назначались следующие группы АГП: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), бета-адреноблокаторы (ББ), блокаторы кальциевых каналов (БКК), тиазидные диуретики (ТД), петлевые диуретики (ПД), антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМР), агонисты имидазолиновых рецепторов (АИР), альфа-адреноблокаторы (АБ).

В зависимости от широты терапевтического действия дозы принимаемых АГП были поделены на минимальные, средние и максимальные (Таблица 1).

Таблица 1 – Терапевтические дозы АГП (по состоянию на 01.11.2023)

АГП	Минимальная, мг/сут	Средняя, мг/сут	Максимальная, мг/сут
иАПФ			
Периндоприл [198]	2	4	8
Эналаприл [199]	10	20	40
Лизиноприл [200]	5	20	40
Фозиноприл [201]	10	40	80

Продолжение таблицы 1

АГП	Минимальная, мг/сут	Средняя, мг/сут	Максимальная, мг/сут
БРА			
Лозартан [202]	25	50	100
Азилсартан [203]	20	40	80
Телмисартан [204]	20	40	80
Валсартан [205]	80	160	320
Олмесартан [206]	10	20	40
Кандесартан [207]	8	16	32
Ирбесартан [208]	75	150	300
БАБ			
Бисопролол [209]	2,5	5	10
Метопролол [210]	50	100	200
Небиволол [211]	2,5	5	10
БКК			
Амлодипин [212]	2,5	5	10
Нифедипин ретард [213]	30	60	90
Лерканидипин [214]	5	10	20
Фелодипин [215]	2,5	5	10
ТД			
Гидрохлортиазид [216]	12,5	25	50
Индапамид [217]	0,625	1,25	2,5
Хлорталидон [218]	12,5	-	25
ПД			
Торасемид [219]	2,5	5	10
Фуросемид [220]	20	40	80
АМР			
Спиринолактон [221]	25	50	100
Эплеренон [222]	25	-	50
АИР			
Моксонидин [223]	0,2	0,4	0,6
АБ			
Доксазозин [224]	1	2-4	16

По данным выписного эпикриза, а также по данным анкетирования через 12 месяцев учитывались назначение и прием гиполипидемических средств (препараты из групп: ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы, активаторов липопротеинлипазы, средств, ингибирующих всасывание холестерина, ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9) и антикоагулянтной терапии (антагонисты витамина К, прямые оральные антикоагулянты).

Наряду с медикаментозной терапией АГ всем пациентам была рекомендована модификация образа жизни, включающая соблюдение диеты с ограничением потребления соли до 5 г/сут и регулярные физические нагрузки (аэробные упражнения не менее 30 минут 5-7 дней в неделю) [19]. Оценка немедикаментозного лечения проводилась на втором этапе исследования в рамках комплексного опросника.

2.2.6 Статистический анализ

Размер выборки был рассчитан с помощью формулы Лера. Также нами было проведено пилотное исследование 20 пациентов: 10 пациентов составили группу с частыми подъемами АД, еще 10 пациентов – группа с редкими подъемами АД. Для проверки гипотезы с 5% α -уровнем и мощностью 80%, выявления статистически значимых различий потребуется 262 пациента: по 131 пациенту в каждой группе. На основании этих расчетов было принято решение ее увеличения на 13% с целью доказывания гипотезы на случай выбытия пациентов из исследования и принятии объема выборки в 297 человек.

Статистический анализ проводился с помощью программ StatTech v. 3.1.6 (Россия), Medcalc 10.0 (США).

Количественные переменные проверялись на нормальность с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Если нормальное распределение отсутствовало, для описания количественных данных использовались медиана (Me), нижний и верхний квартили (Q1;Q3). Взаимосвязи между категориальными переменными оценивались с помощью критерия хи-квадрата Пирсона (для ожидаемых значений ≥ 10), а также точного критерия Фишера (для ожидаемых значений < 10). Сравнения между двумя группами по количественным переменным проводились с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Непараметрический дисперсионный анализ использовался для попарных сравнений групп, и применялся критерий знаков Уилкоксона. Бинарные показатели, характеризующие связанные выборки, сравнивались с помощью теста

МакНемара. Метод логистической регрессии использовался для построения прогностической модели. Коэффициент R^2 Найджелкерка указывал на часть дисперсии, объясненной моделью.

Связь между двумя количественными переменными оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Отсутствие событий (сердечно-сосудистых заболеваний и сопутствующих заболеваний) через 12 месяцев оценивалось с помощью кривых Каплана-Мейера. Сравнение кривых выживаемости проводилось с использованием лог-рангового теста.

Критический уровень значимости для подтверждения различий был установлен при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Характеристика пациентов, включенных в исследование

В исследование включено 297 пациентов в возрасте от 20 до 81 года (медиана возраста составила 59 [50-66] лет), среди которых 157 (52,9%) женщин и 140 (47,1%) – мужчин (Таблица 2). По изучаемым демографическим особенностям, а именно уровню образования, пациенты распределились следующим образом: 157 (52,9%) больных имели среднее образование и 140 (47,1%) – высшее образование. При анализе семейного статуса преобладали пациенты, состоящие в браке (имеющие партнера). В отношении занятости 155 (52,2%) пациентов не имели работу, в основном находились на пенсии, 142 (47,8%) больных работали в различных сферах деятельности.

При оценке факторов риска более половины пациентов 157 (52,9%) имели ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$), отягощённую наследственность по ССЗ 168 (56,6%), нарушение липидного обмена 197 (66,3%). Распространённость нарушения углеводного и пуринового обменов составляла 70 (23,6%) и 100 (33,7%) соответственно. Среди пациентов, включённых в исследование, 37,7% имели вредную привычку (курение). Ранняя менопауза встречалась у 33 (21,0%) пациенток. ЧСС более 80 уд/мин зарегистрирована у 67 (22,6%) больных. Медиана офисного САД составила 150 [145-164] мм рт.ст., офисного ДАД – 90 [80-98] мм рт.ст.

Таблица 2 – 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%)
Семейное положение	С партнером	218 (73,4%)
	Без партнера	79 (26,6%)

Продолжение таблицы 2

Показатели, n=297		Результаты
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 (%)

Распространенность гипертрофии миокарда ЛЖ по данным трансторакальной ЭхоКГ у пациентов составила 34,7%. Умеренное снижение СКФ (30-60 мл/мин/1,73 м²) встречалось у 29 (9,8%) пациентов. Признаки тяжелой ретинопатии (отек соска зрительного нерва, экссудаты или кровоизлияния), выявляемые при офтальмоскопии, описаны у 10 (3,4%) больных.

В отношении АКС 76 (25,6%) пациентов в анамнезе имели ИБС, 36 (12,1%) больных - документированные ишемические инсульты и ТИА. Значимый стеноз в брахиоцефальном бассейне отмечен у 39 (13,1%) пациентов. Пароксизмальная ФП зарегистрирована у 23 (7,7%) больных. 4 (1,3%) пациента имели признаки ХСН. Хроническая болезнь почек со снижением СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² диагностирована у двух больных. Сахарный диабет второго типа был

диагностирован у 67 (22,6%) пациентов. Кроме того, 136 (45,3%) пациентов имели СОАС различной степени тяжести.

3.2 Результаты первого этапа исследования

3.2.1 Изучение клинико-демографических особенностей и факторов риска

В соответствии с критериями включения/исключения в исследование было отобрано 297 пациентов, которые не достигли целевого уровня АД на фоне проводимой АГТ. В соответствии с дизайном исследования все пациенты были разделены на две группы в зависимости от частоты подъемов АД. Группу 1 (n=149) составили пациенты с повышением АД один и более раз в неделю (частые подъемы АД). Группу 2 (n=148) составили пациенты с подъёмами АД реже, чем один раз в неделю (редкие подъемы АД).

Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Согласно поставленным задачам, нами были проанализированы клинико-демографические особенности и факторы риска АГ у пациентов исследуемых групп (Таблица 3). При исследовании анамнестических показателей статистически значимые различия между группами были получены по возрастным показателям, уровню образования, семейному положению и курению. 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 3 – 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

Продолжение таблицы 3

Показатель	Группа 1 n=149	Группа 2 n=148	p
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	85 (57)	83 (56,1)	0,867
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 партнёра, 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)

При оценке демографических факторов пациенты группы 2 наиболее часто имели высшее образование ($p=0,017$) и партнёра ($p<0,001$) в сравнении с пациентами группы 1. Следует отметить, что более высокая доля (43,6% против 31,8%) курящих пациентов была также в группе 2 ($p=0,028$). По наличию отягощённого анамнеза по ССЗ, ранней менопаузы, а также рода деятельности по данным нашего исследования статистически значимых различий не получено. Нами проведено сравнение лабораторно-инструментальных данных у пациентов исследуемых групп (Таблица 4).

Таблица 4 – Сравнение лабораторных характеристик пациентов (n=297)

Показатель	Группа 1 n=149	Группа 2 n=148	p
Глюкоза, ммоль/л*	5,66 [5,1;6,5]	5,3 [4,8;5,8]	<0,001
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
Мочевая кислота, мкмоль/л*	352 [280;425]	296 [250;398]	<0,001
Наличие гиперурикемии, n (%)	60 (40,3)	40 (27)	0,016

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

При изучении показателей углеводного обмена в группе 1 уровень глюкозы был выше в сравнении с группой 2; данные различия статистически значимы ($p < 0,001$). Результаты исследования нарушения толерантности к глюкозе в изучаемых группах не показали статистически значимых различий ($p = 0,431$), однако в группе 1 доля пациентов с гипергликемией натощак немного больше (25,5%) в сравнении с группой 2 (21,6%).

По наличию дислипидемии в исследуемых группах статистически значимых различий не получено ($p = 0,078$). Изучение показателей липидного спектра показало статистически значимые различия в уровне триглицеридов в плазме крови ($p = 0,028$). Так, 51% пациентов группы 1 имели гипертриглицеридемию; медиана данного показателя у них составляла 1,73 [1,35-2,45] в сравнении с больными группы 2; распространенность гипертриглицеридемии в данной группе составила 27,7%, медиана – 1,31 [1,01-1,76].

Изучен уровень мочевой кислоты в плазме крови у исследуемых пациентов. Получены статистически значимые различия во встречаемости гиперурикемии у пациентов группы 1 (40,3% против 27%, $p = 0,016$). Кроме того, уровень мочевой кислоты у пациентов группы 1 был значительно выше в сравнении с пациентами группы 2 (Таблица 4).

Нами были проанализированы ИМТ и ЧСС в покое (Рисунок 2). ЧСС > 80 уд/мин была зарегистрирована у 26,8% пациентов группы 1 и у 18,2% пациентов группы 2, данные различия статистически незначимы ($p = 0,076$), однако обращает на себя внимание более высокая ЧСС в группе 1 (70 [63;81] уд/мин против 67 [60;76] уд/мин ($p = 0,023$)).

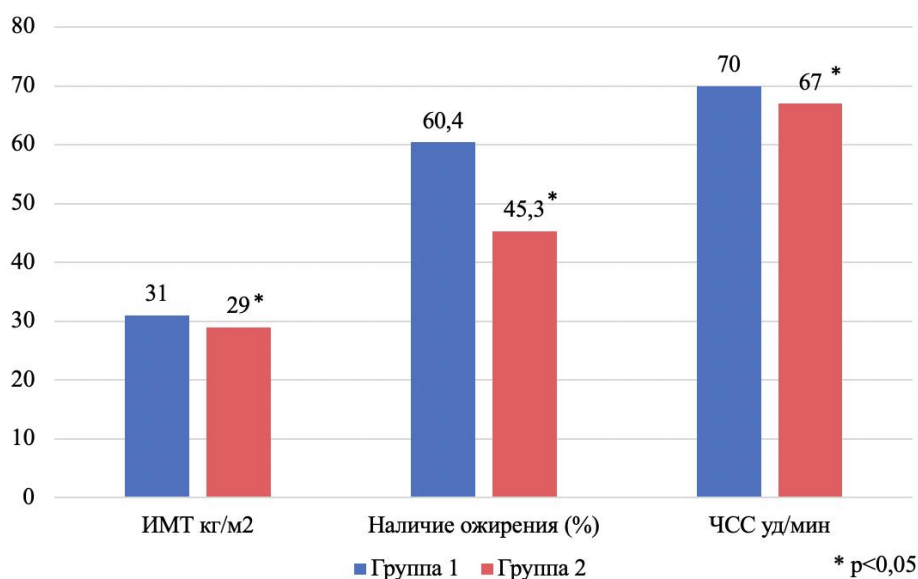
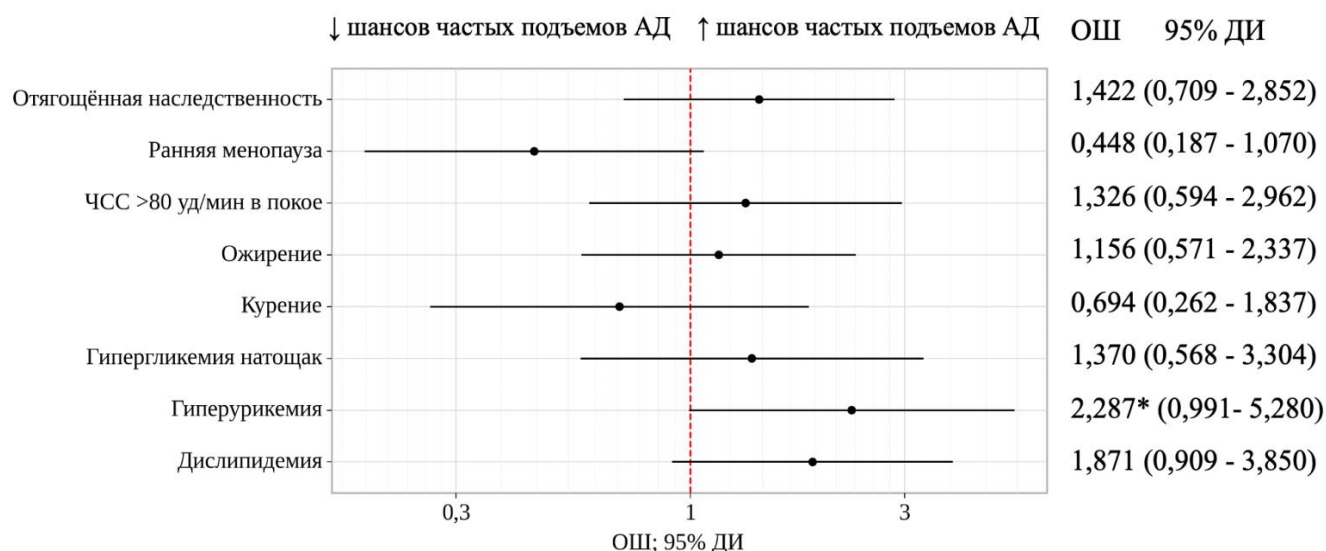


Рисунок 2 – Сравнение уровня ИМТ, распространенности ожирения и ЧСС в исследуемых группах (n=297)

На основе проведённого анализа можно отметить более высокий ИМТ у пациентов группы 1 в сравнении с пациентами группы 2. Медиана ИМТ у пациентов группы 1 составляет 31 [27-35] кг/м², что соответствует первой степени ожирения, тогда как в группе 2 – 29 [26-33] кг/м², что также соответствует избыточной массе тела ($p=0,002$). Доля пациентов, страдающих ожирением в группе 1, составляет 60,4 %, в группе 2 – 45,3 % ($p=0,009$). Распространённость лиц с избыточной массой тела составила 32,9% для группы пациентов с частыми подъёмами АД и 37,2% для группы с редкими подъёмами АД ($p=0,440$).

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



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

Рисунок 3 – ОШ для факторов сердечно-сосудистого риска и наличия частых подъемов АД (n=297)

Шансы возникновения частых подъемов АД увеличивались при повышенной концентрации мочевой кислоты крови в 2,287 раза (Рисунок 3).

3.2.2 Сравнение уровня артериального давления у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией

При сравнении уровня САД и ДАД вне ГК при офисном измерении АД у пациентов в изучаемых группах при поступлении в стационар были получены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Как уровень САД, так и уровень ДАД были выше у пациентов группы 1 в отличие от пациентов группы 2 (Таблица 5).

Таблица 5 – Уровень офисных САД и ДАД у пациентов исходно (n=297)

Показатели	Группа 1 n=149	Группа 2 n=148	p
Офисное САД мм рт.ст.*	160 [150;180]	148 [142;155]	<0,001
Офисное ДАД мм рт.ст.*	90 [85;100]	85 [80;90]	<0,001

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

Нами были проанализированы показатели СМАД, проводимого за время госпитализации (Таблица 6). Оценивались средние дневные, ночные и суточные показатели САД и ДАД, их вариабельность, пульсовое АД, а также среднесуточный индекс времени для САД и ДАД. Статистически значимые различия были получены по всем параметрам, кроме вариабельности ДАД в ночное время. Более высокие показатели по параметрам СМАД регистрировались у пациентов группы 1.

Таблица 6 – Характеристики АД по результатам СМАД (n=297)

Параметры СМАД	Группа 1 n=149	Группа 2 n=148	p
Дневные показатели			
САД			
среднее (мм рт.ст.) *	144 [130;160]	129 [120;137]	<0,001
Вариабельность (мм рт.ст.)*	12 [10;16]	10 [9;13]	<0,001
ДАД			
среднее (мм рт.ст.)*	82 [73;94]	78 [72;84]	<0,001
вариабельность (мм рт.ст.)*	8 [7;10]	8 [6;9]	<0,001
Ночные показатели			
САД			
среднее (мм рт.ст.)*	132 [121;150]	116 [109;127]	<0,001
вариабельность (мм рт.ст.)*	11 [9;15]	10 [8;11]	<0,001
ДАД			
среднее (мм рт.ст.)*	75 [64;85]	68 [61;81]	<0,001
вариабельность (мм рт.ст.)*	8 [6;9]	8 [7;10]	0,06
Среднесуточные показатели			
гипертонический ИВ для САД (%)*	60 [30;95]	16 [8;43]	<0,001
гипертонический ИВ для ДАД (%)*	22 [7;80]	10 [0;31]	<0,001
пульсовое АД (мм рт.ст.)*	56 [49;68]	48 [43;57]	<0,001

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

Дополнительно нами было проведено сравнение СНСАД в исследуемых группах. У пациентов как в группе 1, так и в группе 2 наиболее распространённым типом суточной кривой АД является non-dipper (недостаточная степень снижения АД), за ним вторым по частоте встречаемости следует dipper (нормальная степень снижения АД), однако доля этих пациентов меньше в группе 1. Обращает на себя внимание более высокая

распространенность изменения суточного профиля АД по типу «night-picker» и «over-dipper» в 1 группе в сравнении с группой 2 ($p=0,02$).

Для оценки взаимосвязи уровня САД, ДАД с лабораторно-инструментальными характеристиками проведен корреляционный анализ (Таблица 7). Исследуемыми показателями были глюкоза, моченая кислота, ИМТ, ЧСС, ХС ЛПНП. Уровень ХС ЛПНП был выбран для анализа, как наиболее атерогенный показатель липидограммы. При проведении корреляционного анализа для уровня САД статистически значимые различия были получены для глюкозы, мочевой кислоты, ИМТ и ЧСС. Анализируя взаимосвязь уровня ДАД с исследуемыми показателями, статистически значимые различия были получены для ХС ЛПНП, мочевой кислоты, ИМТ и ЧСС. Все полученные связи были прямыми слабой силы.

Таблица 7 – Корреляционный анализ взаимосвязи лабораторно-инструментальных признаков с уровнями САД и ДАД ($n=297$)

	САД		ДАД	
	r	p*	r	p*
Глюкоза	0,129	0,027	0,065	0,257
ХС ЛПНП	0,076	0,191	0,179	0,002
Мочевая кислота	0,198	0,001	0,170	0,003
ИМТ	0,146	0,012	0,140	0,016
ЧСС	0,112	0,05	0,211	0,001

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

Таким образом, при более высоких ЧСС, ИМТ, мочевой кислоте отмечается более высокий уровень как САД, так и ДАД. При более высоком уровне глюкозы более высокий уровень САД. При более высоком уровне ХС ЛПНП более высокий уровень ДАД.

3.2.3 Анализ поражения органов-мишеней у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией

На основании данных историй болезни была изучена частота встречаемости основных ПОМ у пациентов с неконтролируемой АГ. Нами были изучены следующие виды бессимптомных ПОМ: ГЛЖ по данным ЭКГ и ЭхоКГ, умеренное снижение СКФ, наличие тяжелой ретинопатии. Согласно данным, приведённым в таблице 8, у пациентов группы 1 наиболее часто встречалась ГЛЖ в сравнении с больными группы 2 как по данным ЭКГ, так и по ЭхоКГ ($p < 0,001$).

Таблица 8 – 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
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 ($p < 0,05$)

При анализе степени ГЛЖ у пациентов исследуемых групп были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Медиана ИММЛЖ у пациентов группы 1 составляла 104 [90-119] г/м², у пациентов группы 2 – 88 [78-98] г/м² ($p < 0,001$).

Представляет интерес изучение геометрии ЛЖ (Рисунок 4). Увеличение ОТС встречалось у 40,9% пациентов группы 1 и 16,9% пациентов группы 2 ($p < 0,001$). При изучении типа геометрии ЛЖ у пациентов группы 2 преобладала нормальная геометрия ЛЖ, наиболее распространенным типом ремоделирования у пациентов группы 1 была эксцентрическая ГЛЖ.

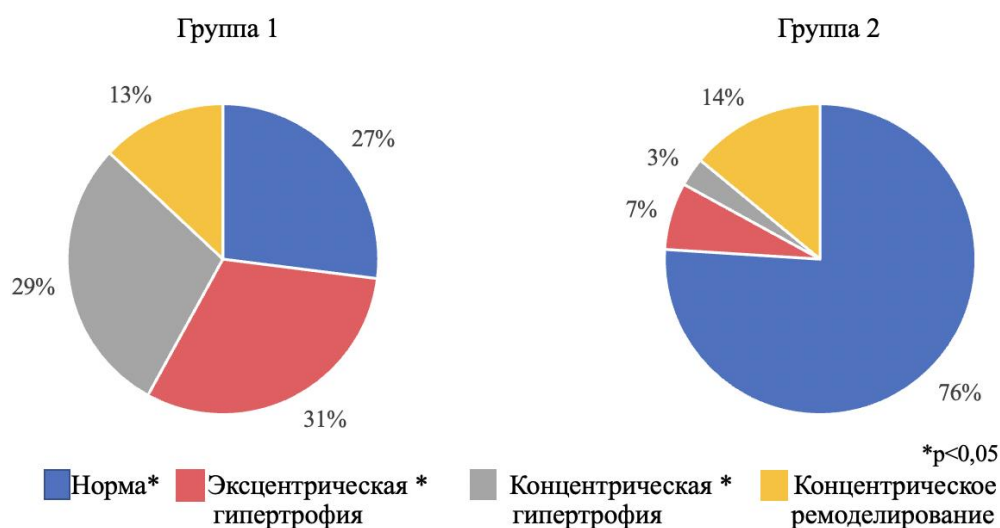


Рисунок 4 – Типы ремоделирования ЛЖ в исследуемых группах (n=297)

Нами было изучено поражение почек как одного из органов-мишеней АГ. Медиана уровня креатинина исходно в группе 1 составляла 76 [67-92] мкмоль/л и в группе 2 – 77 [67-87] мкмоль/л ($p=0,769$). Медиана СКФ, соответственно, 84 [71-95] и 87 [73-97] мл/мин/1,73м² ($p=0,136$).

При анализе распространённости ХБП третьей стадии (СКФ 30-60 мл/мин/1,73м²) у пациентов статистически значимых различий получено не было ($p=0,246$). Нами было проведено сравнение распространённости стадий ХБП у пациентов исследуемых групп (Рисунок 5). Как в группе 1, так и в группе 2 наиболее часто встречалась ХБП второй стадии. На втором месте по распространённости ХБП 1 стадии, однако, в группе 1 встречалась реже в сравнении с группой 2. Кроме того, распространённость стадий ХБП с СКФ <60 мл/мин/1,73м² у пациентов группы 1 больше в сравнении с пациентами группы 2.

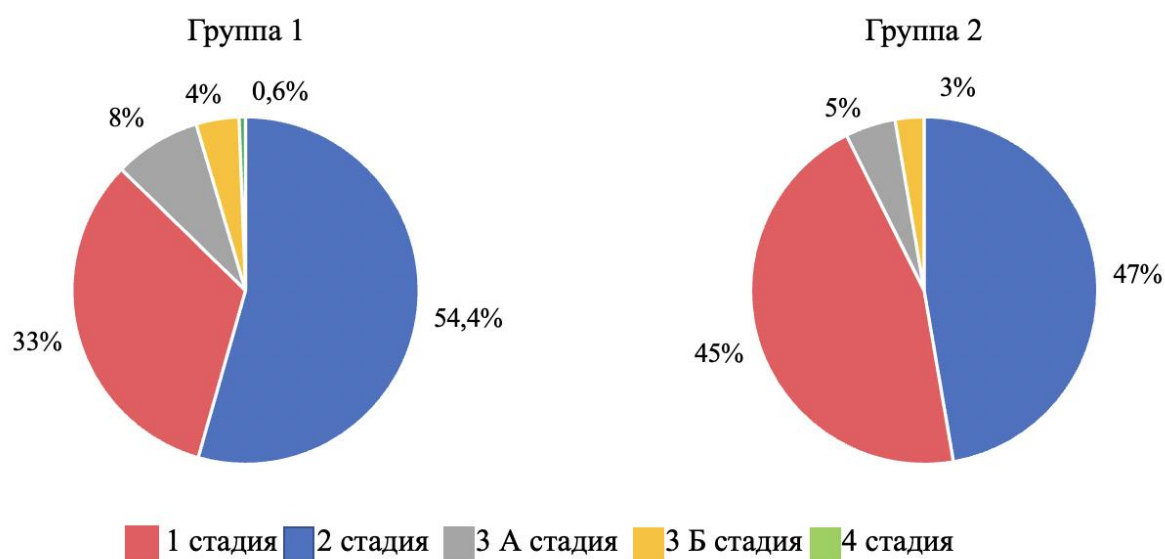


Рисунок 5 – Распределение стадий ХБП в исследуемых группах исходно (n=297)

При оценке распространённости тяжелой ретинопатии (кровоизлияния или экссудаты, отёк соска зрительного нерва) у пациентов исследуемых групп исходно и в динамике статистически значимых различий получено не было.

3.2.4 Оценка распространённости ассоциированных клинических состояний и сопутствующих заболеваний у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией

В исследуемых группах пациентов была проанализирована частота встречаемости АКС и сопутствующих заболеваний (Таблица 9). Были изучены следующие состояния: ОНМК, ТИА, стенокардия, ИМ, проведение реваскуляризации миокарда с помощью чрескожного коронарного вмешательства и/или операции аорто-коронарного шунтирования, ХСН, наличие атеросклеротических бляшек в БЦА, стенозирующие просвет более 50%, ХБП с СКФ менее 30 мл/мин/1,73м², ФП (пароксизмальная форма), СД 2. При анализе наличия АКС и сопутствующих заболеваний в анамнезе наиболее распространёнными у пациентов группы 1 были СД 2 (28,9%), выраженный атеросклероз в брахиоцефальном бассейне (17,4%) и стенокардия (16,8%). В

группе 2 часто встречающимися АКС были СД 2 (16,2%), атеросклероз в БЦА (8,8%), ОНМК (7,4%). Следует отметить, что распространенность АКС в группе 1 была выше в сравнении с пациентами группы 2. Кроме того, нами было установлено статистически значимые различия в распространенности стенокардии, инфаркта миокарда, СД 2 и выраженного атеросклероза в БЦА при сравнении двух групп ($p < 0,05$).

Таблица 9 – 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 ($p < 0,05$)

Согласно данным, представленным в таблице 9, статистически значимые различия в распространённости СОАС выявлены у пациентов группы 1 в сравнении с группой 2; 56% против 36% ($p = 0,007$). Кроме того, доля тяжёлого течения СОАС в группе 1 выше и составляет 20,8% в сравнении с группой 2 – 11,5% ($p = 0,007$).

3.2.5 Медикаментозное лечение артериальной гипертонии

Одной из задач исследования являлось изучение режима АГТ: кратность приёма препаратов, частота использования их фиксированных комбинаций среди пациентов группы 1 и 2 (Таблицы 10).

При исследовании количества назначаемых АГП и кратности их приема были получены статистически значимые различия. Один АГП был назначен трем пациентам группы 1 и 23 пациентам из группы 2 ($p < 0,001$). 15% пациентов из группы 1 было назначено два АГП, тогда как в группе 2 – 40% пациентов ($p < 0,001$). Три и более АГП было назначено 123 пациентам из группы 1 и 66 пациентам группы 2 ($p < 0,001$). Однократный прием АГТ был назначен 16% из группы 1 и 37% пациентов из группы 2 ($p < 0,001$). Два и более раз в день АГТ назначалась 84% пациентов группы 1 и 63% пациентов группы 2 ($p < 0,001$) (Таблица 10).

Таблица 10 – 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 ($p < 0,05$)

Анализ частоты приёма фиксированной или свободной комбинации не показал статистически значимых различий в группах исследуемых пациентов,

однако обращает на себя внимание тенденция к большей распространённости приёма АГТ в виде фиксированной комбинации у пациентов группы 2.

Согласно критериям включения, все пациенты (n=297) исходно получали АГТ. В данном исследовании АГТ представлена следующими группами: иАПФ, БРА, ББ, БКК, ТД, ПД, АМР, АИР, АБ. Выбор конкретных средств, доз, кратности приёма, комбинации осуществлялся в соответствии с действующими рекомендациями [5][7], а также наличием противопоказаний к той или иной группе АГП.

При исследовании частоты назначения при выписке из стационара отдельных групп АГП исходно были выявлены статистически значимые различия (Таблица 11). Пациентам группы 1 в сравнении с группой 2 наиболее часто назначались БРА (81% против 64%), ББ (67% против 51%), БКК (83% против 53%), ТД (48% против 36%), ПД (19% против 2%), АМР (40% против 7%), АИР (37% против 7%) ($p < 0,05$). При анализе назначения иАПФ также были получены статистически значимые различия; пациентам группы 2 больше назначались препараты данной группы в сравнении с группой 1 (30% против 15%) ($p < 0,05$).

Таблица 11 – Исходная частота назначения отдельных групп АГП пациентам исследуемых групп (n=297)

Группа АГП	Группа 1 n=149	Группа 2 n=148	p*
иАПФ n (%)	23 (15,4)	45 (30,4)	0,002
БРА n (%)	120 (80,5)	95 (64,2)	0,002
БКК n (%)	123 (82,6)	80 (54,1)	< 0,001
ББ n (%)	100 (67,1)	76 (51,4)	0,006
ТД n (%)	72 (48,3)	53 (35,8)	0,029
ПД n (%)	28 (18,8)	3 (2)	< 0,001
АМР n (%)	59 (39,6)	10 (6,8)	< 0,001
АИР n (%)	55 (36,9)	11 (7,4)	< 0,001
АБ n (%)	8 (5,4)	0	0,007

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

Нами был проведен анализ доз проводимой АГТ в различных группах АГП исходно и в динамике. Для каждого принимаемого АГП оценивалась доза в зависимости от широты терапевтического действия (минимальная, средняя, максимальная). Достоверно значимые различия между группами исследуемых пациентов как исходно, так и через 12 месяцев были установлены только для БРА. В максимальных дозах БРА принимали пациенты группы 1, а пациенты группы 2 в средних и минимальных дозировках. Также статистически значимые различия были получены в дозах ББ, принимаемых пациентами обеих групп через 12 месяцев. Пациенты группы 1 наиболее часто принимали ББ в максимальных дозах, тогда как пациенты с группы 1 – в минимальных и средних дозах. Среди доз других групп АГП достоверно значимых различий получено не было. Стоит отметить тенденцию к назначению более высоких доз диуретических препаратов (ТД, ПД) у пациентов с частыми подъемами АД.

Дополнительно нами была оценена распространенность назначения гиполипидемической и антикоагулянтной терапии у пациентов исследуемых групп. Стоит отметить высокую распространенность назначения гиполипидемических лекарственных средств. Так, лечение дислипидемии было показано 83,4% больным группы 1 и 80,3% больным группы 2 ($p>0,05$). Антикоагулянтная терапия была назначена 13,9% пациентов из группы 1 и 8,8% пациентов из группы 2 ($p>0,05$).

3.3 Результаты второго этапа исследования

3.3.1 Контроль артериальной гипертензии через 12 месяцев

Через 12 месяцев после выписки из стационара на основании результатов офисного измерения АД и/или СКАД нами оценен контроль уровня АД пациентов.

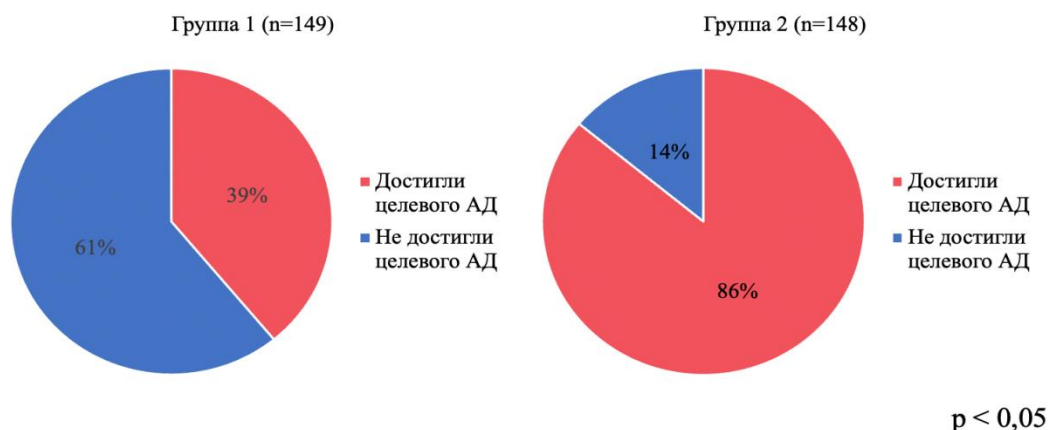


Рисунок 6 – Достижение целевого уровня артериального давления у пациентов исследуемых групп через 12 месяцев (n=297)

Данные, приведенные на рисунке 6, демонстрируют более низкий уровень контроля АД у пациентов группы 1 в сравнении с группой 2. В группе 1 61% пациентов не достигли целевого АД, когда как в группе 2 не достигших всего 14%.

3.3.2 Анализ поражения органов-мишеней в динамике

В рамках проспективного наблюдения проанализированы данные 129 пациентов в динамике. При сравнении исходного 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 (Рисунок 7). Медиана ИММЛЖ, рассчитанная через 12 месяцев наблюдения, в группе 1 составила 109 [95;120] г/м², в группе 2 – 92 [84;103] г/м².

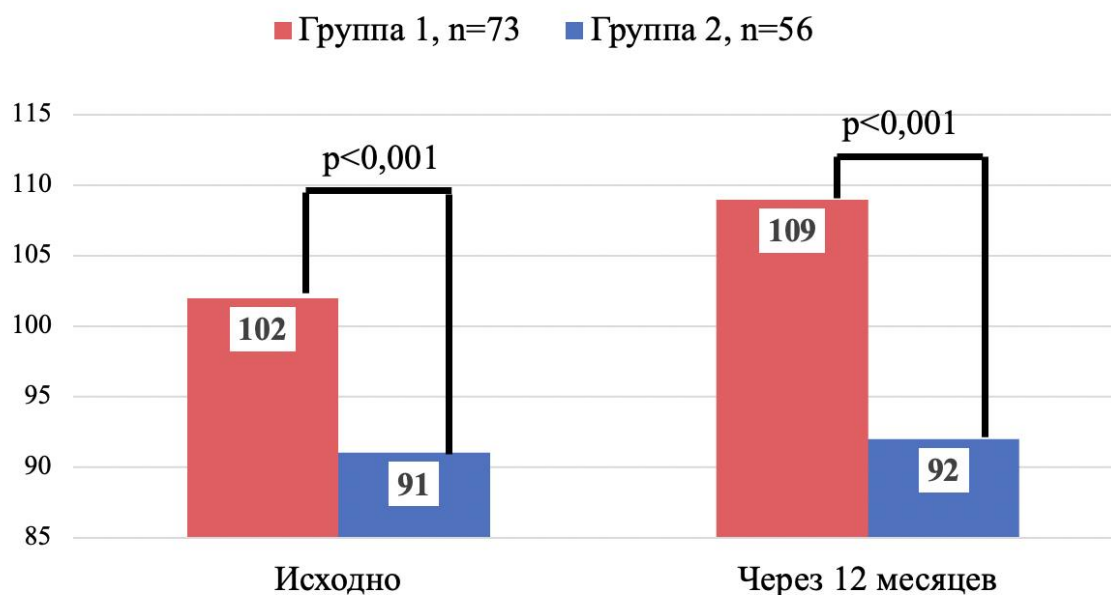


Рисунок 7 – ИММЛЖ (г/м²) через 12 месяцев наблюдения в исследуемых группах (n=129)

Нами было изучено изменение уровня креатинина и СКФ в динамике (n=129) (Рисунок 8). В ходе исследования были получены статистически значимые различия при сравнении уровня СКФ и креатинина ($p<0,05$).

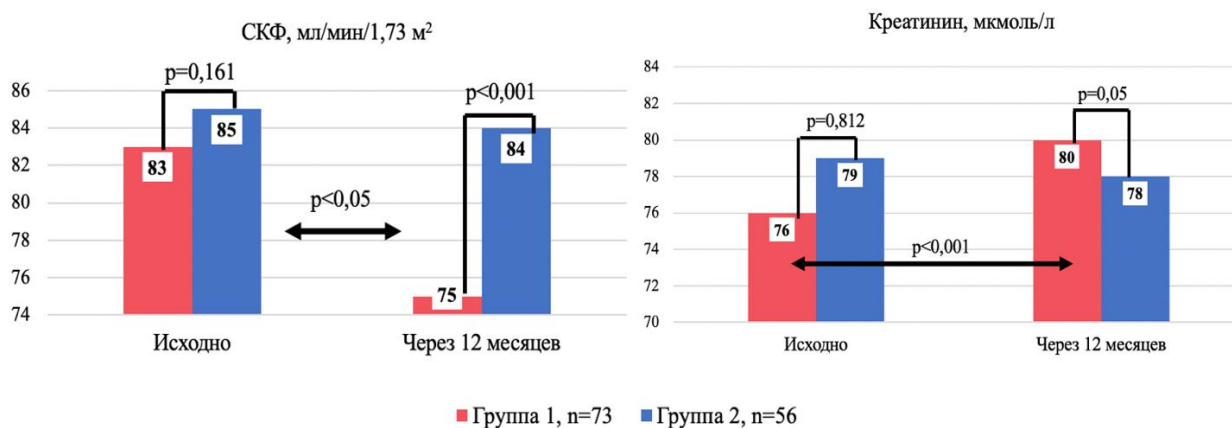


Рисунок 8 – Параметры уровня креатинина и СКФ через 12 месяцев наблюдения в исследуемых группах (n=129)

Проанализировав результаты, полученные при сравнении двух групп, можно сделать вывод, что у пациентов группы 1 более выраженное снижение функции почек через 12 месяцев в отличие от пациентов группы 2.

3.3.3 Оценка распространённости ассоциированных клинических состояний и сопутствующих заболеваний в динамике

При анализе АКС и сопутствующих заболеваний за 12 месяцев у пациентов группы 1 наиболее часто возникали ОНМК (12,8%), ТИА (10,1%), ФП (10,1%). Пациенты группы 2 через год имели ФП (4,1%), ТИА (4,1%), а также подвергались реваскуляризации миокарда в 2,7% случаев. Статистически значимые различия были получены в распространённости ОНМК, ТИА, ФП и проведении реваскуляризации ($p < 0,05$).

Таблица 12 – Возникновение 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 ($p < 0,05$)

Таким образом, проанализировав результаты распространённости АКС и сопутствующих заболеваний у исследуемых пациентов, можно сделать вывод о более высокой встречаемости как исходно, так и возникновения в динамике АКС и сопутствующих заболеваний у пациентов группы 1 в сравнении с группой 2 (43,6%, против 14,9% ($p < 0,001$)). Отсутствие документированных АКС через 12 месяцев в группе 1 составляет 85 (56,4%), в группе 2 – 126 (85,1%) (log-rank test $p < 0,001$, ОР 3,513, 95% ДИ 2,165-5,701) (Рисунок 9).

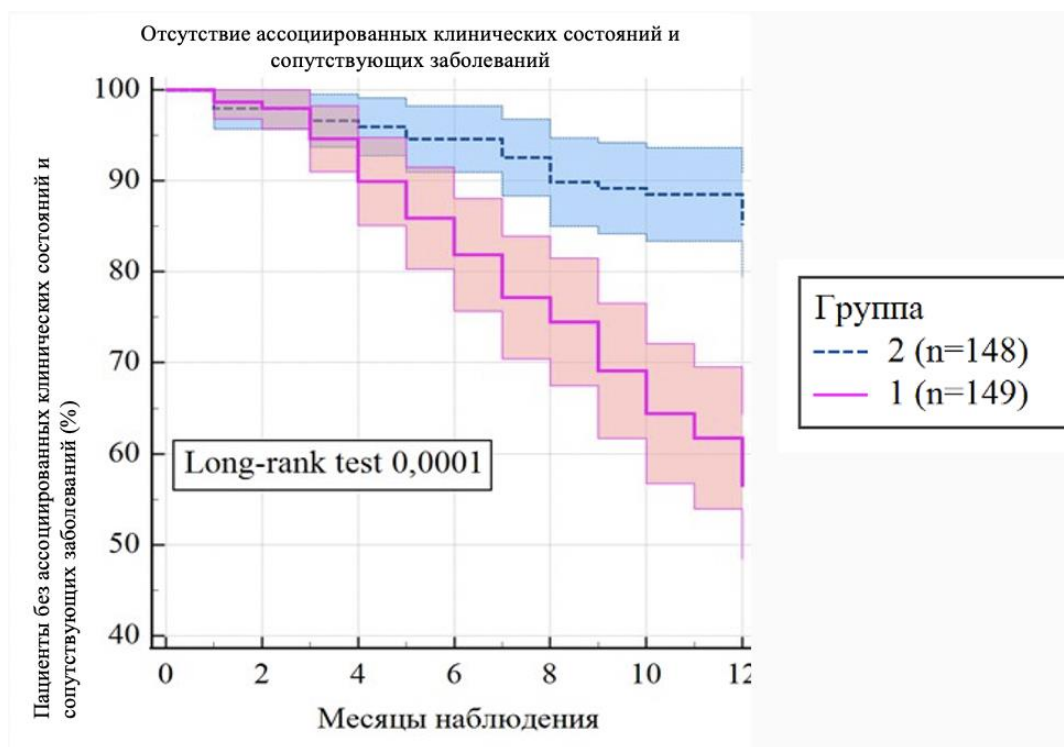


Рисунок 9 – Отсутствие АКС и сопутствующих заболеваний в исследуемых группах через 12 месяцев наблюдения (n=297)

В нашей работе была изучена взаимосвязь возникновения отдельных АКС и сопутствующих заболеваний с наличием частых подъемов АД (Таблица 13).

Таблица 13 – Отношение шансов возникновения АКС и сопутствующих заболеваний через 12 месяцев при частых подъемах АД (n=297)

АКС, сопутствующее заболевание	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p*	ОШ (95% ДИ)	p*
ОНМК	8,172 (1,838 – 36,416)	0,006	6,290 (1,365 – 28,991)	0,018
ТИА	2,089 (0,818 – 5,333)	0,124	2,250 (0,855 – 5,924)	0,101
Стенокардия	3,153 (0,993 – 10,014)	0,051	1,643 (0,289 – 9,337)	0,575
ИМ	0,993 (0,062 – 16,023)	0,996	0,489 (0,022 – 11,134)	0,654
Реваскуляризация	3,441 (1,095 – 10,816)	0,034	2,198 (0,344 – 14,027)	0,405
ХСН	2,000 (0,179 – 22,287)	0,573	2,757 (0,246 – 30,877)	0,410
ФП	2,649 (0,999 – 7,029)	0,05	2,457 (0,883 – 6,828)	0,085
СД 2	2,314 (0,697 – 7,691)	0,171	2,882 (0,855 – 9,718)	0,088

*различия статистически значимы (p < 0,05)

Была разработана прогностическая модель для определения ОШ развития АКС и/или сопутствующего заболевания и частых подъемов АД (Таблица 13).

При построении многофакторной модели для всех патологий, разница которых оказалась значимой при проведении однофакторного анализа, ОНМК было ассоциировано с частыми подъемами АД.

3.3.4 Медикаментозное лечение артериальной гипертензии через 12 месяцев наблюдения

Через 12 месяцев после выписки из стационара нами повторно была оценена структура АГТ, принимаемой пациентами. «Как следует из таблицы 14, за время наблюдения в группе 1 статистически значимо снизилось количество принимаемых препаратов. В группе 2 также наблюдается статистически значимое снижение кратности приема, при этом количество принимаемых препаратов осталось прежним. При проведении межгруппового сравнения количество принимаемых препаратов и кратность приема была достоверно больше в группе 1» [225]. Кроме того, обращает на себя внимание снижение в исследуемых группах количества АГП вплоть до отмены всей АГТ. Через 12 месяцев наблюдения в первой группе 3% пациентов полностью отказались от приёма АГП, в группе 2 – 4%.

Таблица 14 – 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

Продолжение таблицы 14

Характеристики	Группа 1 n=149	Группа 2 n=148	p*
Прием фиксированной комбинации n (%)	37 (24,8)	47 (31,8)	0,185

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

Анализируя приём групп АГП в динамике через 12 месяцев, также были выявлены статистически значимые различия (Таблица 15). В группе 1 пациенты в сравнении с группой 2 наиболее часто принимали ББ (56,4% против 44,6%), БКК (69,8% против 53,4%), ПД (12,1% против 4,7%), АМР (28,2% против 7,4%), АИР (29,5% против 5,4%) ($p < 0,05$).

Таблица 15 – Распространенность приема отдельных групп АГП у пациентов исследуемых групп через 12 месяцев наблюдения (n=297)

Группа АГП	Группа 1 n=149	Группа 2 n=148	p*
иАПФ n (%)	22 (14,8)	27 (18,2)	0,419
БРА n (%)	117 (78,5)	107 (72,3)	0,213
БКК n (%)	104 (69,8)	79 (53,4)	0,004
ББ n (%)	84 (56,4)	66 (44,6)	0,042
ТД n (%)	58 (38,9)	57 (38,5)	0,942
ПД n (%)	18 (12,1)	7 (4,7)	0,023
АМР n (%)	42 (28,2)	11 (7,4)	< 0,001
АИР n (%)	44 (29,5)	8 (5,4)	< 0,001
АБ n (%)	4 (2,7)	1 (0,7)	0,371

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

Нами было также проведено сравнение приема отдельных групп АГП в динамике. С помощью построения таблиц сопряженности методом Хи-квадрата Пирсона, а также оценки динамики тестом Макнемара были установлены статистически значимые различия приема различных групп АГП у исследуемых пациентов. Анализ показал, что в группе 1 за 12 месяцев наблюдения отмечается

уменьшение приёма препаратов всех исследуемых групп АГП. Наиболее часто отменялись врачами или самостоятельно пациентами препараты группы БКК (13,3%), АМР (11,4%), ББ (10,7%) ($p < 0,05$). За год наблюдения в группе 2 прием препаратов иАПФ уменьшился на 12,2% ($p < 0,05$), в тоже время на 8,1% увеличился прием препаратов БРА ($p < 0,05$). Также пациентам группы 2 через 12 месяцев к плановой АГТ были добавлены диуретические препараты (ТД, ПД, АМР), однако данная тенденция не была статистически значимой.

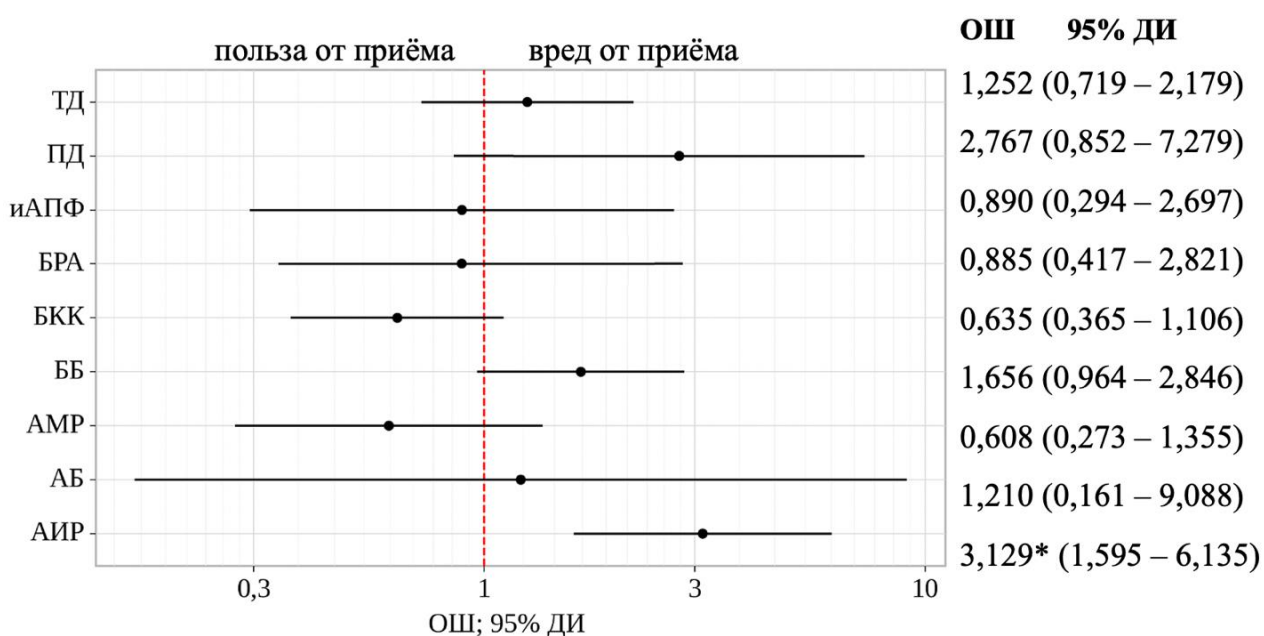
Была разработана прогностическая модель для определения вероятности частых подъемов АД в зависимости от планового приема той или иной группы АГП (Таблица 16). Не учитывался прием АГП, используемых пациентами при ГК. При построении многофакторной модели для всех групп АГП, разница которых оказалась значимой при проведении однофакторного анализа, выявлены группы АГП, при приёме которых увеличивается вероятность частых подъемов АД. Стоит отметить, что плановый приём АИР и АМР как исходно, так и через 12 месяцев увеличивают вероятность возникновения частых подъемов АД в 5,867 (95% ДИ:2,601-13,237, $p=0,001$) и 3,699 (95% ДИ:1,761-7,768, $p=0,001$) раза соответственно. Также увеличивало шансы наличия частых подъемов АД назначение исходно ББ (ОШ – 1,789; 95% ДИ:1,040-3,080, $p=0,036$), БКК (ОШ – 2,786; 95% ДИ:1,554-4,993, $p=0,001$).

Таблица 16 – ОШ наличия частых подъемов АД при приеме отдельных групп АГП исходно и через 12 месяцев (n=297)

Группа АГП	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p*	AOR; 95% ДИ	p*
Приём исходно				
ББ	1,933 (1,208 – 3,093)	0,006	1,789 (1,040 – 3,080)	0,036
БКК	4,021 (2,361 – 6,848)	<0,001	2,786 (1,554 – 4,993)	0,001
АМР	9,047 (4,397 – 18,597)	<0,001	3,654 (1,627 – 8,207)	0,002
АИР	7,287 (3,626 – 14,658)	<0,001	3,643 (1,684 – 7,877)	0,001
Приём через 12 месяцев				
АМР	4,889 (2,404 – 9,944)	<0,001	3,699 (1,761 – 7,768)	0,001
АИР	7,333 (3,313 – 16,232)	<0,001	5,867 (2,601 – 13,237)	0,001

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

Следующим предметом нашего изучения стало влияние приёма различных групп АГП на вероятность развития АКС через 12 месяцев (Рисунок 10). Более высокий риск развития АКС и/или сопутствующих заболеваний отмечался при приёме АИР (ОШ=3,129, 95% ДИ:1,595-6,135, $p=0,001$).



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

Рисунок 10 – ОШ для групп АГП, принимаемых пациентами через 12 месяцев, и возникновения АКС ($n=297$)

Через 12 месяцев гиполипидемическую терапию в группе 1 принимали 58 (40,3%) пациентов, группе 2 – 53 (36,3%) пациента ($p>0,05$). Распространенность приема антикоагулянтной терапии через 12 месяцев в группе 1 составила 25 (17,5%), в группе 2 – 14 (9,7%) ($p>0,05$).

3.3.5 Изучение приверженности к проводимому лечению

Приверженность пациентов к проводимому лечению оценивалась с помощью опросника в модификации авторов, включающего 8 вопросов по приверженности к медикаментозной терапии, основанной на шкале Мориски-Грина, и дополнительные два вопроса по соблюдению рекомендаций к

модификации образа жизни. Пациенты, набравшие более восьми баллов, считались приверженными, семь и менее - неприверженными. Анкетирование проводилось через 1,6 (n=129) и 12 (n=297) месяцев после госпитализации.

При анализе уровня приверженности через 12 месяцев (n=297) были получены статистически значимые различия в исследуемых группах (Рисунок 11).

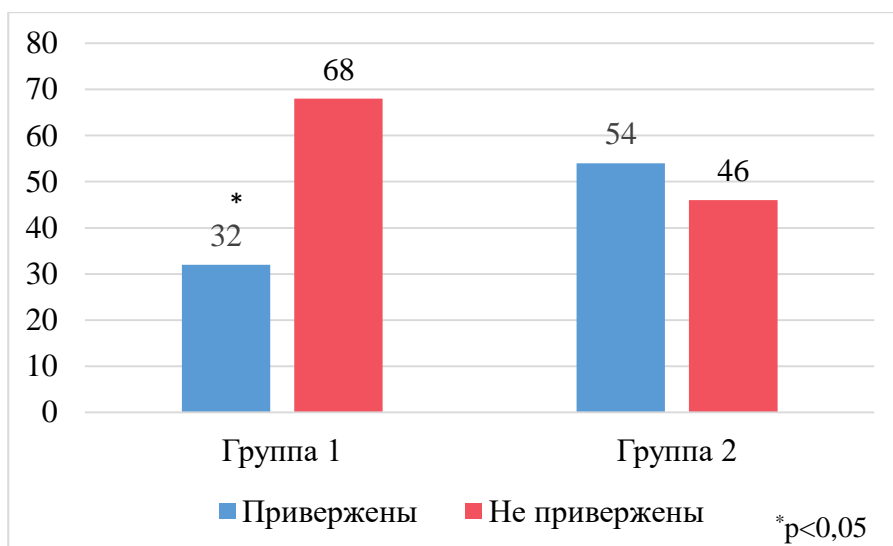


Рисунок 11 – Распространенность (%) приверженных и неприверженных пациентов к проводимой терапии через 12 месяцев (n=297)

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 ($p < 0,001$).

Для оценки изменения уровня приверженности к проводимой терапии во времени нами был проведен анализ результатов опроса пациентов через 1,6 и 12 месяцев после выписки (n=129) (Рисунок 12). В ходе сравнения уровня приверженности в группе 1 с помощью критерия Фридмана отмечено снижение уровня приверженности в динамике через 6 и 12 месяцев. Медиана приверженности через 1 месяц после выписки из стационара составляла 8 [6;9] баллов, 7 [5;8] баллов через полгода и за год наблюдения стала 6 [4;8] баллов. В группе 2 также отмечено снижение уровня приверженности за 12 месяцев с 9 [8-

15] баллов до 8 [7;9] баллов. Данные различия являются значимыми ($p < 0,05$) как между группами, так и в динамике.

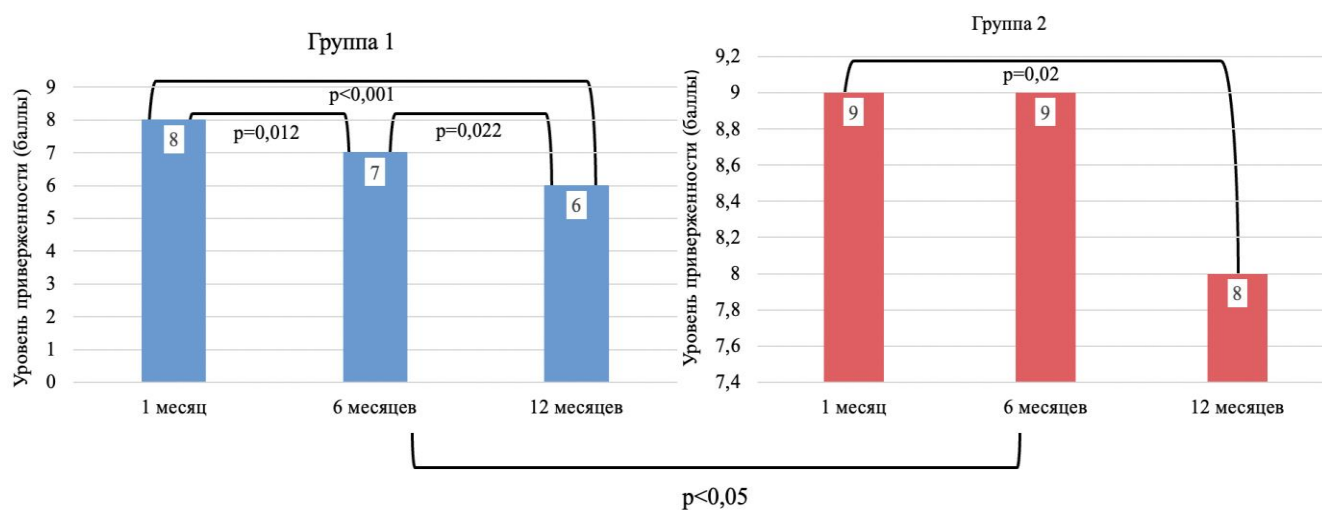


Рисунок 12 – Сравнение уровня приверженности в динамике в исследуемых группах (n=129)

Нами было также проанализировано распределение пациентов исследуемых групп в зависимости от уровня приверженности через 12 месяцев. На рисунке 13 проиллюстрировано количество пациентов группы 1. На рисунке 14 проиллюстрировано аналогичное количество пациентов группы 2.

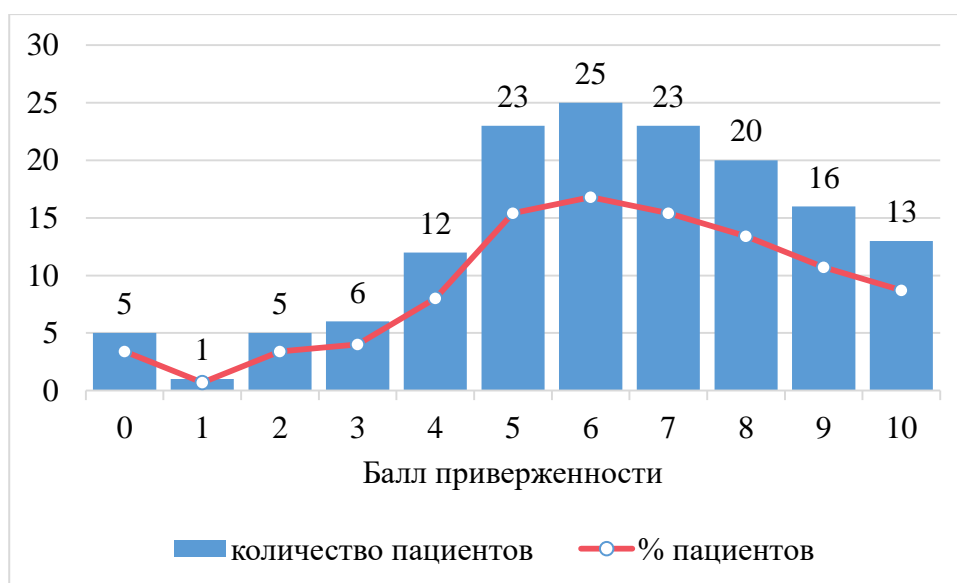


Рисунок 13 – Распределение пациентов группы 1 в соответствии с набранным баллом приверженности через 12 месяцев наблюдения (n=149)

Обращают на себя внимание пациенты, полностью отказавшиеся от лечения. В группе 1 их количество составляет пять человек (3,4%), в группе 2 – шесть человек (4%). Максимальный балл приверженности в группе 1 набрали 13 пациентов (8,7%), в группе 2 АГ – 27 пациентов (18%).

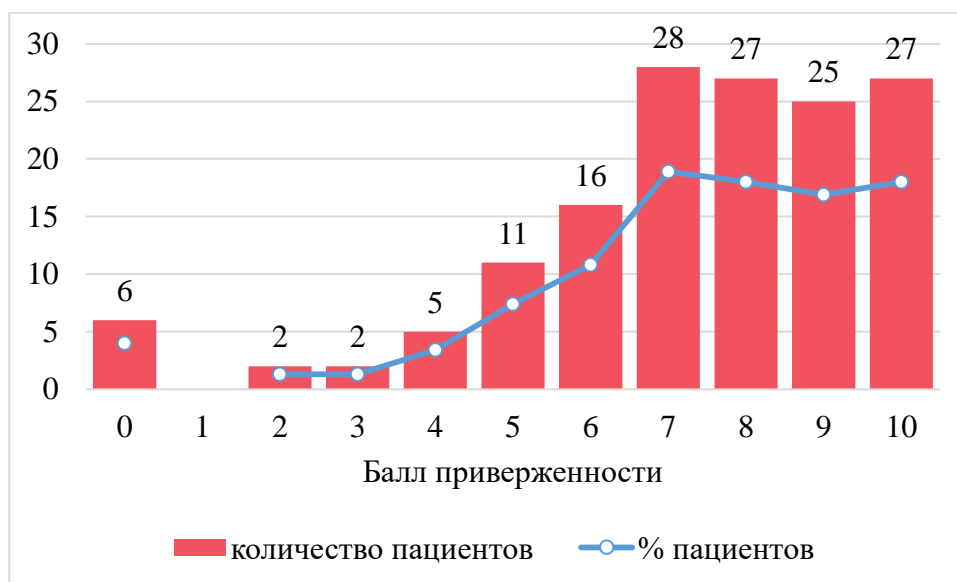


Рисунок 14 – Распределение пациентов группы 2 в соответствии с набранным баллом приверженности через 12 месяцев наблюдения (n=148)

Ещё одной немаловажной составляющей эффективного лечения АГ является немедикаментозная терапия. При исследовании приверженности пациентов через 12 месяцев после выписки из стационара к рекомендациям по модификации образа жизни были получены статистически значимые различия в выполнении физических нагрузок ($p=0,008$). Значимых различий между группами по соблюдению бессолевой диеты получено не было, однако в группе 2 пациенты наиболее часто придерживались рекомендаций врача по сокращению приёма соли в рационе (Таблица 17).

Таблица 17 – Приверженность к проводимому медикаментозному и немедикаментозному лечению и частота обращений к медицинским специалистам у пациентов через 12 месяцев наблюдения (n=297)

Показатель	Группа 1 n=149	Группа 2 n=148	p*
Приверженность к АГТ n (%)	48 (32,2)	80 (54,1)	<0,001
Приверженность к бессолевой диете n (%)	65 (43,6)	73 (49,3)	0,325
Приверженность к выполнению физической нагрузки n (%)	52 (34,9)	75 (50)	0,008
Повторное обращение за помощью по поводу АГ в течение 12 месяцев n (%)	101 (68)	54 (37)	<0,001

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

Проведённый опрос пациентов с неконтролируемой АГ позволил выявить наиболее значимые проблемы ежедневного приёма АГТ, способствующие более низкой приверженности (Таблица 18). Основными факторами, ассоциированными с низкой приверженностью у пациентов группы 1, являются пропуск приёма АГТ вне дома, а также неудобство, связанное со схемой приёма АГТ. На вопрос о пропуске терапии при нахождении вне дома утвердительно ответили 67 (45%) респондентов из группы 1 и 42 (28,4%) из группы 2 (p=0,003). Дискомфорт, связанный с приёмом АГТ, беспокоит 48 (32,2%) ответивших из группы 1 и 31 (20,9%) из группы 2 (p=0,028). Также причиной низкой приверженности пациентов является забывчивость. 44 (29,5%) ответивших из 1 группы забывали принять назначенную АГТ за последние 14 дней до опроса (p=0,033).

Таблица 18 – Результаты опроса по приверженности к проводимой терапии у пациентов исследуемых групп через 12 месяцев наблюдения (n=297)

Вопросы	Группа 1 n=149	Группа 2 n=148	p*
Забывали ли Вы когда-либо принять назначенную терапию от повышенного АД?*	81 (54,4)	64 (43,2)	0,055
За последние 14 дней был ли эпизод пропуска назначенной терапии от повышенного АД?*	44 (29,5)	28 (18,9)	0,033
Приходилось ли Вам когда-либо самостоятельно снижать дозу и/или отменять назначенную терапию от повышенного АД без информирования врача в связи с неудовлетворительной переносимостью?*	56 (37,6)	49 (33,1)	0,420
Пребывая вне дома, бывали ли случаи пропуска приёма терапии от повышенного АД?*	67 (45,0)	42 (28,4)	0,003
Принимали ли Вы назначенную терапию от повышенного АД вчера?***	14 (9,4)	19 (12,8)	0,345
При нормализации уровня АД отменяете ли приём терапии от повышенного АД?*	43 (28,9)	43 (29,1)	0,970
Испытывали ли Вы дискомфорт в связи с тем, что приходится придерживаться рекомендаций по приёму терапии от повышенного АД?*	48 (32,2)	31 (20,9)	0,028
Насколько часто Вам бывает сложно вспомнить о приёме терапии от повышенного АД?***	56 (37,6)	55 (37,2)	0,940
Придерживаетесь ли Вы диеты с ограничением потребления соли до 1 чайной ложки/сут?*	65 (43,6)	73 (49,3)	0,325
Присутствуют ли в режиме дня 30 минутные умеренные физические нагрузки (ходьба, велосипед, плавание) 5-7 раз в неделю?*	52 (34,9)	75 (50)	0,008

*представлены данные n (%) пациентов, ответивших утвердительно на данный вопрос

**представлены данные n (%) пациентов, ответивших отрицательно на данный вопрос

***представлены данные n (%) пациентов, ответивших «никогда» на данный вопрос

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

Представляет интерес изучение корреляционной связи уровней офисных САД и ДАД исходно с приверженностью через 12 месяцев (Рисунок 15,16). «Обнаружены умеренные по шкале Чеддока обратные связи уровней САД ($r=0,344$, $p<0,001$) и ДАД ($r=-0,301$, $p<0,001$). При снижении уровня приверженности на 0,034 баллов увеличивался уровень САД на 1 мм рт.ст., при снижении приверженности на 0,049 баллов увеличивался уровень ДАД на 1 мм рт.ст. Таким образом, больные с более низкой приверженностью имеют более высокий уровень АД» [225].

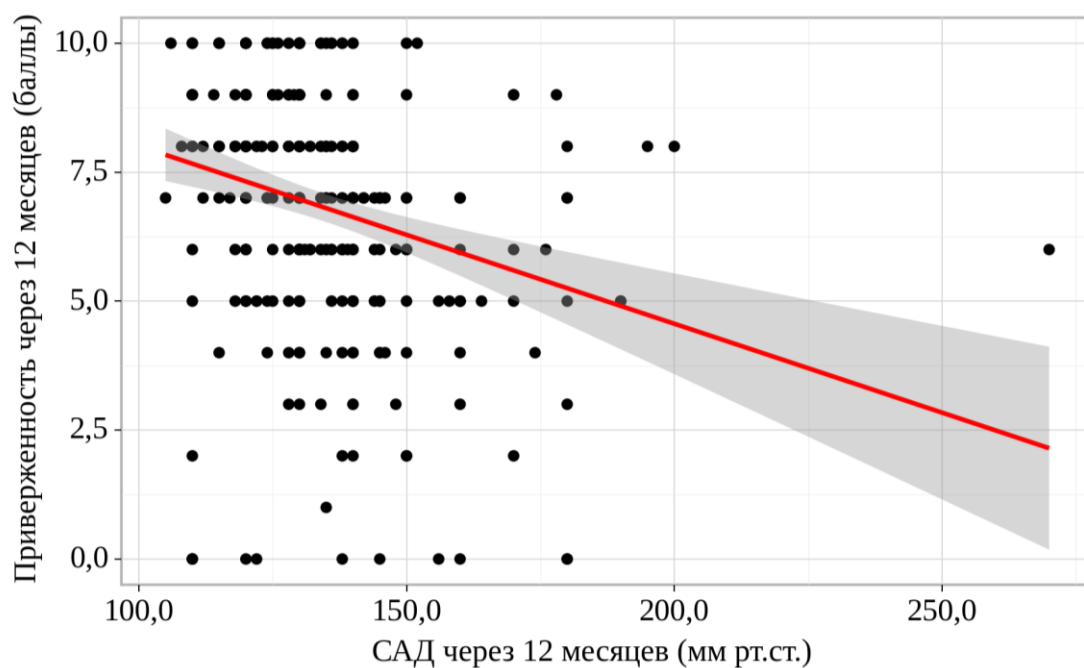


Рисунок 15 – Регрессионная функция, характеризующая зависимость приверженности пациентов через 12 месяцев от исходного уровня САД (n=297)

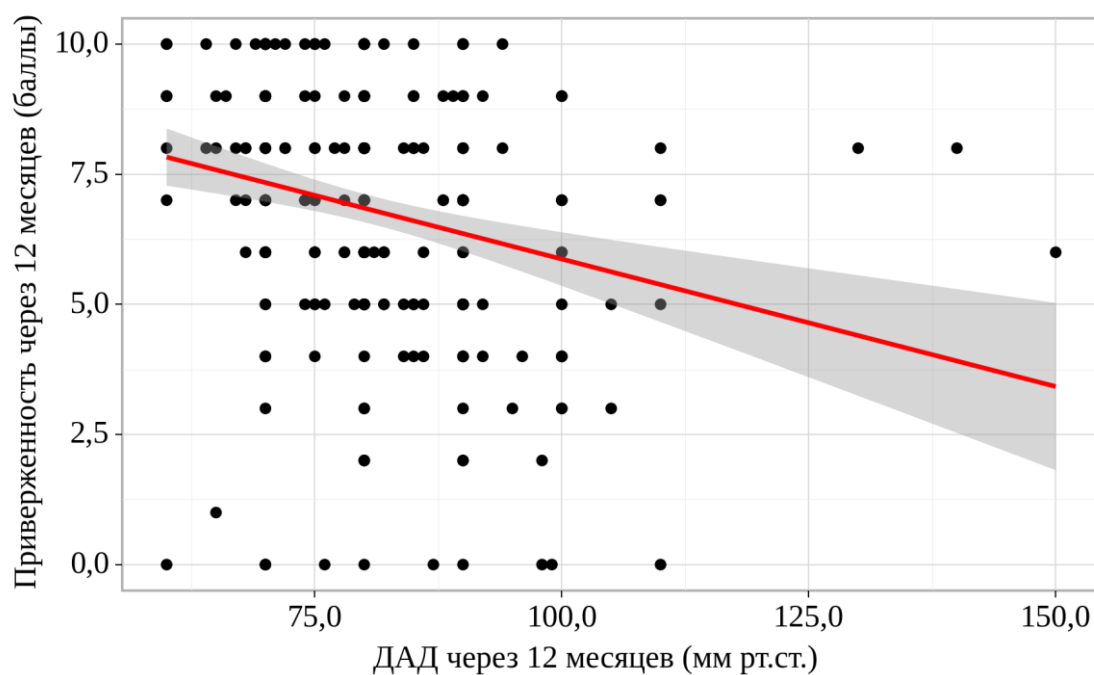


Рисунок 16 – Регрессионная функция, характеризующая зависимость приверженности пациентов через 12 месяцев от исходного уровня ДАД (n=297)

В нашей работе была изучена взаимосвязь приверженности к проводимому лечению через 12 месяцев и возникновения ассоциированных клинических

состояний и сопутствующих заболеваний. Пациенты с более низким баллом приверженности имели больший риск возникновения АКС и сопутствующих заболеваний за 12 месяцев. Так, медиана приверженности больных со случившимся неблагоприятным событием за 12 месяцев составила 6 [5;8] баллов, тогда как медиана приверженности пациентов без АКС – 7 [6;9] баллов ($p=0,002$). Шансы возникновения АКС и сопутствующих заболеваний за 12 месяцев у приверженных пациентов по сравнению с неприверженными были ниже в 2,006 раза ($ОШ=0,498$; 95% ДИ:0,294-0,846, $p=0,009$). У 65,1% из группы неприверженных пациентов не возникло АКС и сопутствующих заболеваний, в то время как у приверженных пациентов - в 78,1% случаев (log-rank test $p=0,0167$, ОР 3,123, 95% ДИ:2,021-4,825) (Рисунок 17).

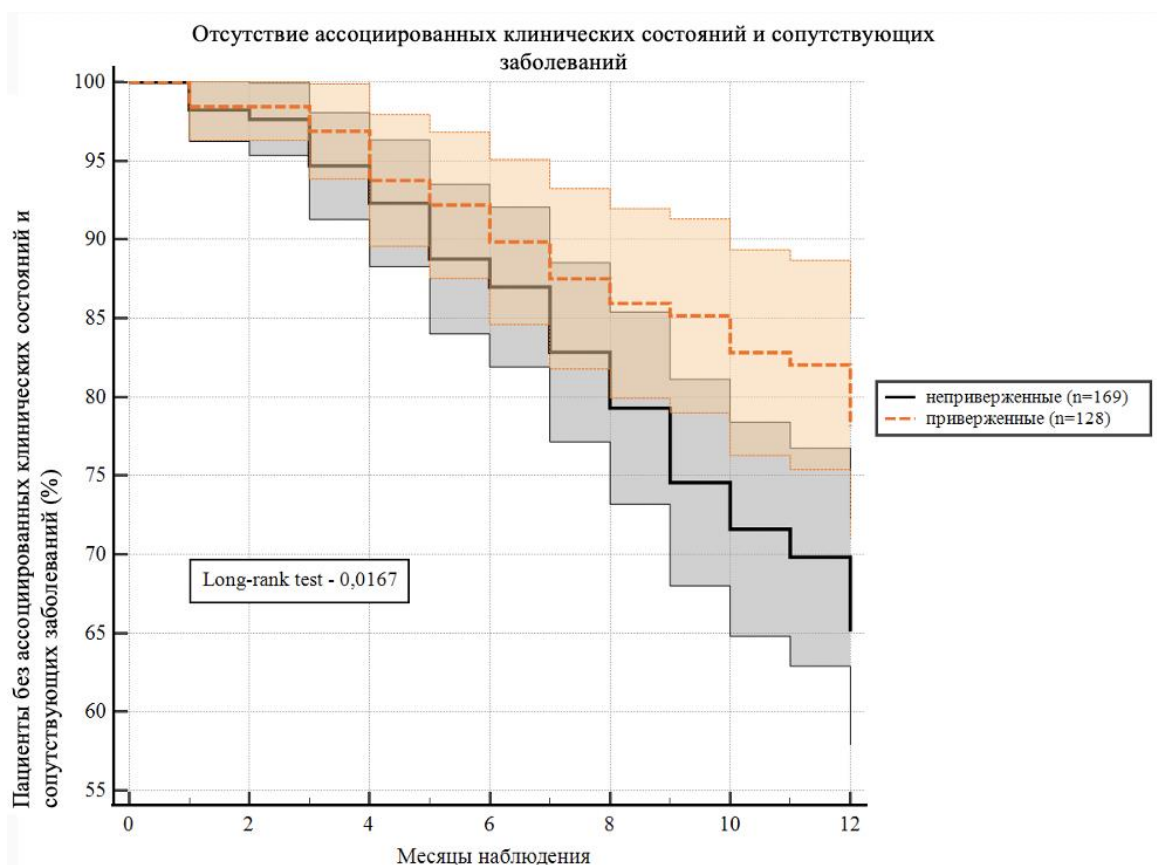
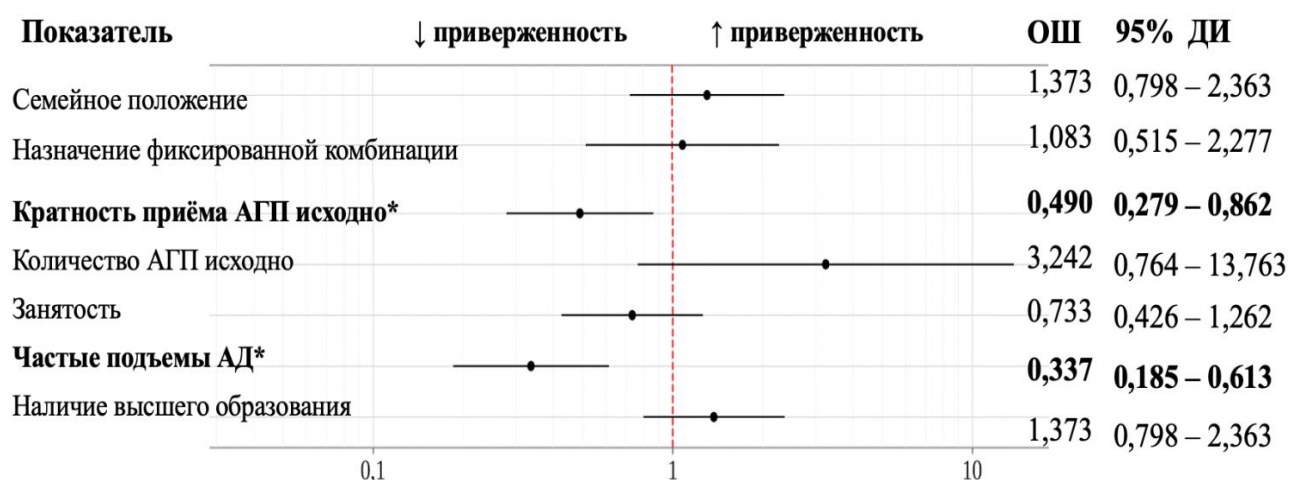


Рисунок 17 – Отсутствие АКС и сопутствующих заболеваний у пациентов в зависимости от уровня приверженности через 12 месяцев наблюдения (n=297)

При оценке взаимосвязи низкой приверженности с каждым осложнением по отдельности статистически значимых различий получено не было.

3.3.6 Факторы, влияющие на уровень приверженности

С целью изучения предикторов низкой приверженности у пациентов с неконтролируемой АГ нами был проведен анализ независимых переменных с помощью многофакторной логистической регрессии (Рисунок 18).



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

Рисунок 18 – ОШ для различных показателей и приверженности ($n=297$)

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. Остальные факторы, включающие клинико-демографические характеристики, статистически значимых различий в прогностической модели не имели.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на достаточное изучение вопросов патогенеза, глубокую проработку алгоритмов диагностики и лечения АГ, эффективный контроль уровня АД остается на низком уровне, в связи с чем изучение причин, факторов риска и прогноза при неконтролируемой АГ является значимой задачей для специалистов здравоохранения [113].

Согласно современным рекомендациям, классификация АГ включает степень повышения уровня АД, стадию АГ, которая устанавливается по наличию факторов риска, ПОМ, АКС и сопутствующих заболеваний [37]. На основании степени и стадии АГ определяется риск ССО. В рекомендациях по диагностике и лечению АГ у взрослых МЗ РФ 2020 и проекте 2022 года при постановке диагноза гипертонической болезни эксперты предлагают указывать наличие контроля АД на фоне проводимой АГТ [5, 19]. Другие исследователи предлагают разделять АГ в зависимости не только от контроля уровня АД, но и от количества АГП, принимаемых пациентами [226]. При определении, к какому типу относится АГ, стоит также учитывать наличие диуретика в составе проводимой АГТ [33].

Особый интерес представляют работы с разделением АГ в зависимости от частоты подъема уровня АД. В настоящее время данное разделение представлено только в единственном многоцентровом ретроспективном исследовании случай-контроль ОСАДА [9]. Как в мировом, так и в отечественном сообществе кардиологов, изучающих проблемы АГ, не существует единого мнения о том, какое состояние следует считать неконтролируемым течением АГ [8]. В нашей работе мы изучили пациентов с частыми подъёмами АД более одного раза в неделю на фоне АГТ. Кроме того, проанализировали факторы риска, частоту ПОМ, а также оценили наличие АКС и сопутствующие заболевания исходно и в динамике за 12 месяцев.

Исследуемые группы в нашей работе были сопоставимы по полу и возрасту, но стоит отметить более длительное течение и ранний возраст дебюта АГ у пациентов с частыми подъёмами АД. Медиана продолжительности АГ у

пациентов с частыми подъемами АД составляет 17 [10;26] лет, в то время как в группе с редкими подъемами АД – 10 [5;15]. Данное наблюдение согласуется с результатами исследований [9, 25, 82, 227]. Так, в работе, изучающей 260 пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи по поводу кризового подъёма уровня АД, 52% из них страдали АГ более 10 лет [73].

При анализе уровня АД у больных исследуемых групп было отмечено, что пациенты с частыми подъемами АД имеют более высокий уровень САД и ДАД исходно и 61% из них не достигает целевого уровня АД в течение 12 месяцев после выписки. В работе Mancusi С. и соавторов, при наблюдении за 469 пациентами в течение 46 месяцев доля пациентов, с неконтролируемой АГ составила 88% [57].

В эпоху борьбы с ожирением невозможно было не оценить вклад этого столь значимого фактора риска АГ. В нашей работе пациенты с частыми подъемами АД имели более высокий ИМТ – 31 [27-35] кг/м² в сравнении с пациентами с редкими подъемами АД – 29 [26-33] кг/м²; $p < 0,05$. Сходные данные получены в многочисленных исследованиях, изучающих пациентов с неконтролируемой АГ; больные с данной формой АГ наиболее часто имеют более высокий ИМТ и ожирение [56, 57, 74, 85, 227].

Изучая клинико-демографические особенности пациентов, мы пришли к выводу, что среди пациентов с неконтролируемой АГ частые подъемы АД возникают у лиц, не имеющих высшее образование и партнера. В исследовании, включающем 203 пациента с ГК, статистически значимых различий между уровнем образования и семейным положением получено не было, однако несколько чаще пациенты с кризовыми подъемами АД были со средним образованием и без партнера [60].

Несмотря на доказанное негативное влияние курения на сердечно-сосудистую систему, «проведенный нами анализ показал, что наличие курения в анамнезе не было связано с частыми подъемами АД» [228]. Действительно, данные на эту тему в литературе неоднозначные. Некоторые исследования, например исследование Martin J. и соавторов, отмечают связь курения с

возникновением подъемов АД у 50% пациентов с АГ. Это может быть объяснено сосудосуживающим эффектом никотина, который может приводить к резкому повышению АД [84]. Однако другие исследования не обнаружили такой связи между курением и подъемом АД [60, 229].

В нашем исследовании статистически значимых различий между группами по частоте встречаемости ранней менопаузы не получено, однако эксперты Европейского общества кардиологов, гинекологов и эндокринологов рекомендуют более тщательный контроль за пациентками после менопаузы, так как снижение уровня эстрогена связано с возникновением эндотелиальной дисфункции, и, как следствие этого снижением продукции оксида азота, усилением воспаления и повышением регуляции таких систем, как ренин-ангиотензин-альдостероновая, симпатическая нервная [230].

Отсутствие связи между отягощенной наследственностью и неконтролируемой АГ было отмечено не только в нашем исследовании, но и в многочисленных кросс-секционных исследованиях по оценке ассоциации генетических маркеров и уровня АГ [231, 232]. Данные результаты авторы объясняют недостаточным вкладом в контроль АД одного/двух локусов, анализируемых в исследованиях, тогда как за уровень АД отвечают более 500 [233].

«Оценивая лабораторные показатели у пациентов с неконтролируемой АГ, мы отметили более высокий уровень глюкозы плазмы крови натощак, триглицеридов и мочевой кислоты у пациентов с более частыми подъемами АД» [228, 230]. В большом количестве работ, посвященных изучению факторов риска АГ, аналогично нашему, у пациентов с частыми подъемами АД отмечаются более высокие уровни глюкозы, мочевой кислоты и недостижение целевых показателей липидного спектра [56, 77, 78, 85, 227, 234, 235]. Стоит отметить, что при проведении многофакторного регрессионного анализа со всеми факторами риска наиболее значимым оказалась гиперурикемия, которая увеличивала шансы частых подъемов АД в 2,287 раза (95% ДИ: 0,991-5,280). 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) [236].

При сравнении ЧСС было получено статистически значимое различие; более высокая ЧСС отмечалась у пациентов с частыми подъемами АД в сравнении с пациентами с редкими подъемами АД; 70 [63-81] уд/мин против 67 [60-76] уд/мин. Некоторые авторы, изучающие пациентов с неконтролируемой АГ полагают, что ЧСС более 80 уд/мин в покое у пациентов с АГ, свидетельствует об увеличении тонуса симпатической нервной системы [235].

Одной из задач являлась оценка ПОМ у пациентов с неконтролируемой АГ исходно и в динамике. Нами была изучена распространенность ГЛЖ, используя данные ЭхоКГ и ЭКГ. Статистически значимые различия были получены при оценке результатов обоих методов. «Пациенты с частыми подъемами АД имели больший ИММЛЖ как при включении в исследование, так и через 12 месяцев наблюдения в сравнении с пациентами с редкими подъемами АД» [228]. Аналогичные данные были получены как отечественными, так и зарубежными авторами; распространенность ГЛЖ у пациентов с неконтролируемой АГ выше, в сравнении с пациентами с контролируемой АГ [9, 81, 238].

Представляет интерес тип геометрии левого желудочка у пациентов с неконтролируемой АГ, который является соотношением относительной толщины стенки левого желудочка и ИММЛЖ [194]. В нашей работе наиболее распространенным типом ремоделирования левого желудочка у пациентов с частыми подъемами АД была эксцентрическая ГЛЖ, тогда как у пациентов редкими подъемами АД наиболее часто встречалась нормальная геометрия левого желудочка. Согласно данным исследования, включающего 2458 пациента с АГ, более неблагоприятный прогноз отмечается у пациентов с концентрическим ремоделированием левого желудочка, а самый высокий риск - у пациентов с концентрической гипертрофией левого желудочка [239].

При анализе ИММЛЖ в динамике статистически значимых различий получено не было в группе частых подъемов АД и в группе редких подъемов АД. Вероятнее всего, противоречивость результатов обусловлена тем, что

трансторакальная ЭхоКГ операторзависимый метод и обладает низкой воспроизводимостью [37]. Согласно результатам 12-ти месячного наблюдения за когортой пациентов с АГ в рамках регистрационной сети Campania Salute Network у 915 пациентов (21,3%) сформировалась ГЛЖ. Принимая во внимание данные исследования Vlcek M. и соавторов, включающего 384 пациента с неосложненными ГК медианой наблюдения 4,2 года, можно отметить, что риск возникновения ГЛЖ у пациентов с ГК в 1,16 раз выше в сравнении с пациентами без кризовых подъемов АД [81].

Одним из наиболее значимых органов-мишеней при АГ является почка [70], в связи с чем нами была оценена функция почек у пациентов исходно и в динамике. В нашей работе при межгрупповом сравнении уровня креатинина и СКФ исходно статистически значимых различий получено не было, однако в динамике у пациентов с частыми подъемами АД были получены статистически значимые различия в виде увеличения уровня креатинина и снижения уровня СКФ. Аналогичные данные были получены при исследовании 85 пациентов с АГ, включая пациентов с неосложненными ГК, уровень креатинина в сравниваемых группах значимо не отличался [56]. При анализе распространенности ХБП 3 стадии статистически значимых различий также не получено, однако обращает на себя внимание тенденция большей распространенности ХБП 3 стадии у пациентов с частыми подъемами АД в сравнении с пациентами с редкими повышениями уровня АД (12,1% против 7,4%). Сходные результаты были получены в исследовании ОСАДА. Так, у пациентов с частыми неосложненными ГК ХБП встречалась в 13,9% случаев, в то время как у пациентов с редкими неосложненными ГК в 10% [9]. С другой стороны, в ряде работ были получены статистически значимые различия в распространенности ХБП у пациентов ГК [76, 85, 227]. Данные расхождения, вероятно, связаны с различными дизайнами исследований; в вышеперечисленных работах сравнение проводилось между пациентами с осложненным ГК, которые заведомо имеют ПОМ, в том числе почек, с пациентами с неосложненным ГК.

«При анализе результатов офтальмоскопии статистически значимых различий по наличию тяжелой ретинопатии в сравниваемых группах не обнаружено ($p>0,05$)» [228]. Статистически значимых различий также не получено в исследовании Vlcek M. и соавторов, оценивающим распространённость тяжелой гипертонической ретинопатии у 679 пациентов с АГ, включая больных с неосложненными ГК [81].

В нашей работе была изучена встречаемость АКС и сопутствующей патологии у пациентов исходно и их частота возникновения за 12 месяцев. Анамнестически наиболее распространенным сопутствующим заболеванием, как в группе с частыми, так и в группе редких подъемов АД был СД 2; 28,9% и 16,2% соответственно. Согласно данным многочисленных исследований, изучающих пациентов с неконтролируемой АГ, частота встречаемости СД 2 типа варьирует от 13% до 54,8% [9, 56, 57, 73, 74, 76, 78, 81, 227].

Кроме того, у 13,1% исследуемых нами пациентов в целом по группе имелся гемодинамически значимый атеросклероз в брахиоцефальном бассейне. У пациентов в группе частых подъемов АД распространённость данного патологического состояния составляла 17,8%, в то время как в группе редких подъемов АД – 8,8%. Более высокая распространённость атеросклероза БЦА была продемонстрирована в исследовании Macusi C. и соавторов, включающем 6929 пациентов с АГ, из них 469 с кризовым повышением АД, у которых атеросклероз в брахиоцефальном бассейне встречался в 55% случаев [57]. Данные расхождения в результатах связаны с различием в дизайнах работ; так в нашем исследовании атеросклероз в БЦА регистрировался только при наличии АСБ, стенозирующей просвет более, чем 50%. В исследовании Macusi C. и соавторов, наличие атеросклероза устанавливалось при утолщении комплекса интима-медиа более 1,5 мм [57].

Примечательно, что через год наиболее распространёнными АКС в группе с частыми подъемами АД оказались ОНМК (12,8%) и ТИА (10,1%). В настоящее время недостаточно данных, демонстрирующих возникновение той или иной сопутствующей патологии у пациентов с частыми подъемами АД в динамике. В

исследовании, включающем 679 пациента, в том числе пациентов с неосложненным ГК, с медианой наблюдения 4,2 года у 6,5% пациентов возникло ОНМК [81]. Сходные с нашим исследованием данные были получены в исследовании ОСАДА. ОНМК и/или ТИА встречались у 17,96% пациентов с частыми ГК [9].

Следует отметить наличие статистически значимых различий в распространенности ИБС у пациентов с частыми подъемами АД в сравнении с пациентами с редкими подъемами АД как исходно, так и через 12 месяцев. Однако установлено, что пациенты с неудовлетворительным контролем АД часто испытывают боль в груди, несмотря на отсутствие обструктивного поражения коронарных артерий, что обусловлено дисфункцией коронарных микрососудов, наличием ГЛЖ [240, 241]. Особое внимание стоит уделить пациентам с неконтролируемой АГ, перенесшим ИМ и/или реваскуляризацию. В нашем исследовании нефатальный ИМ в анамнезе чаще встречался у пациентов с частыми подъемами АД. Кроме того, данная когорта пациентов наиболее часто подвергалась реваскуляризации в сравнении с пациентами с редкими подъемами АД. Аналогично нашим данным в исследованиях, анализирующих распространенность АКС, ИБС наиболее часто встречалась у пациентов с неконтролируемым течением АГ [9, 56, 74, 76, 78, 81, 105, 238].

В нашей работе среди всех пациентов терминальные стадии ХБП (4-5 стадии) встречались только у двух исследуемых пациентов исходно и возникли у трех пациентов через год, что не достигало статистически значимой разницы. Данные изменения обусловлены ограничением госпитализации пациентов с СКФ менее 30 мл/мин/1,73м² в узкопрофильный кардиологический стационар. Наличие ХБП является предиктором 3-х летней летальности у пациентов по результатам корейского исследования, насчитывающим 4488 пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи с жалобами на повышение уровня АД без острого ПОМ [242].

Согласно результатам нашего исследования, статистически значимых различий в распространенности СН при анализе пациентов сравниваемых групп

получено не было. Однако в работах по изучению сопутствующих заболеваний у пациентов с неконтролируемой АГ СН встречалась чаще у таких пациентов как исходно [9, 229, 238], так и в динамике [81]. Расхождения в результатах могут быть связаны с различиями в критериях при постановке диагноза сердечной недостаточности.

При анализе наличия в анамнезе и через 12 месяцев пароксизмальной ФП у пациентов с неконтролируемой АГ, статистически значимые различия были получены при оценке частоты возникновения ФП в динамике. У пациентов с частыми подъемами АД ФП возникала чаще в сравнении с пациентами с редкими подъемами АД. По данным итальянского исследования, включающего 384 пациента с АГ, распространенность ФП была выше у пациентов с ГК [238], в то время как у другой группы исследователей при наблюдении за пациентами с неосложненными ГК и пациентами без подъемов АД в течение 4,2 лет статистически значимых различий в возникновении ФП не получено [81].

Одним из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний при АГ является СОАС. Согласно результатам проведенного нами исследования у пациентов с частыми подъемами АД, СОАС встречался в 56% случаев. В литературе распространенность СОАС у пациентов с неконтролируемой АГ составляет от 30% до 95,2% [243, 244]. При анализе вторичных причин повышения уровня АД у 161 пациента, СОАС был обнаружен у 114 (70.8%) больных [245].

Еще одним немаловажным аспектом неконтролируемого течения АГ является терапия как медикаментозная, так немедикаментозная. Согласно результатам нашего исследования пациентам с частыми подъемами АД медиана количества назначенных АГП составляла четыре [3-5] препарата, в то время как у пациентов с редкими подъемами АД медиана – два [2-3] препарата. Данные результаты, вероятно, обусловлены стремлением клиницистов достичь целевого уровня АД у достаточно тяжелой когорты больных за период госпитализации. В литературе различается среднее количество назначаемых АГП пациентам, что может быть связано с отличающимися дизайнами, различием параметров

пациентов, их коморбидного статуса и др. Так, в исследовании Saguner A. и соавторов, среднее количество назначаемых АГП у пациентов с неконтролируемой АГ составило $3,0 \pm 1,4$ препарата [56], в то время как среднее количество в работе Mancusi C. и соавторов, было $1,2 \pm 1,2$ препарата [57]. Три и более АГП принимали 53,3% пациента с неосложненными ГК в исследовании Vallelonga F. и соавторов [238].

«Относительно кратности приема АГТ согласно результатам нашего исследования пациентам с частыми подъемами АД для более лучшего контроля АД АГП назначались два и более раз в день. Однако, через 12 месяцев в группе с редкими подъемами АД было отмечено снижение кратности приёма АГП до одного в сутки» [225]. Несмотря на лучший контроль АД при 2-х и более кратном приеме АГП, приверженность к АГТ снижается при увеличении кратности приема до 2-х на – 6,7%, 3-х на –13,5% и 4-х раз в день на – 19,2%. [117, 246].

При анализе доз, статистически значимые различия были получены по БРА; пациентам с частыми подъемами АД наиболее часто назначались максимальные дозы препаратов данной группы. В японском исследовании, изучающем эффективность и безопасность увеличения дозы БРА до максимальной у пациентов с неконтролируемой АГ, переход на повышенную дозу кандесартана приводил к значительному снижению офисного и амбулаторного АД и улучшал достижение целевых уровней АД [247].

Недостаточно изученным остается вопрос об использовании фиксированной комбинации АГТ у пациентов с неконтролируемой АГ. Распространенность назначения фиксированной комбинации у пациентов с частыми подъемами АД в нашем исследовании составила 21,5%, что, вероятно, связано с подбором АГТ в условиях стационара с помощью свободной комбинации. Через год доля пациентов с частыми подъемами АД, принимающих фиксированную комбинацию, увеличилась до 24,8%, что, вероятно, связано с удобством приема данного режима терапии. В исследовании ОСАДА 12% пациентов с частыми неосложненными ГК принимали фиксированную комбинацию [9]. Данные расхождения, вероятнее всего, обусловлены давностью исследования. В 2009 году

количество фиксированных комбинаций, которые были доступны для назначения пациентам с АГ, было ограничено.

Наиболее распространенными группами АГП, назначаемые пациентам с частыми подъемами АД в нашем исследовании были БКК (83%), БРА (81%), ББ (67%), иАПФ (15,4%). В группе с редкими подъемами АД наиболее часто назначались БРА (64%), БКК (53%), ББ (51%), иАПФ (30,4%). Сходные данные были получены в исследовании в ОСАДА; пациенты с частыми ГК наиболее часто принимали БРА/иАПФ (72%), ББ (54%), диуретики (51%) [9]. При анализе наиболее часто принимаемых групп АГП пациентами через 12 месяцев лидирующие позиции сохранились за теми же группами АГП, однако изменилось соотношение в сторону уменьшения приема; в группе с частыми подъемами АД БРА(78%), БКК (69,8%), ББ (56,4%), иАПФ (14,8%), в группе с редкими подъемами АД БРА (72%), БКК (53%), ББ (45%), иАПФ (18,2%). При анализе АГТ в исследовании Mancusi С. и соавторов, через 46 месяцев наблюдения распространенность приема групп АГП у пациентов с неосложненным ГК была следующей: иАПФ/БРА – 88%, диуретики – 58%, БКК – 44% [57]. В нашем исследовании распространенность назначения и приема мочегонных препаратов у пациентов с частыми подъемами АД была несколько меньше, вероятно, из-за наличия некоторых ограничений к назначению данной группы препаратов.

Особенно стоит отметить назначение АИР, которые рекомендованы к применению у пациентов при кризовом повышении АД. В группе с частыми подъемами АД для постоянного приема данная группа была рекомендована в 37%, что отличило данную группу при многофакторном регрессионном анализе. Несколько меньшие результаты были получены в итальянском исследовании, изучающем пациентов с ГК. АИР были назначены 9% пациентов с ГК при выписке из стационара [227].

Прием АИР на постоянной основе, согласно результатам нашей работы, увеличивает риск возникновения АКС (ОШ=3,129, 95% ДИ:1,595-6,135, $p=0,001$). Данные результаты согласуются с исследованием MOXCON, включающее 1934 пациента. Раннее увеличение числа смертей и нежелательных явлений

(госпитализация по поводу декомпенсации СН, острого ИМ) в группе моксонидина привело к преждевременному прекращению исследования из-за проблем с безопасностью [248].

При изучении вопроса неконтролируемой АГ, включая ее самые неблагоприятные типы: рефрактерная, резистентная и АГ, следует учитывать уровень приверженности пациентов к проводимой терапии.

«В нашем исследовании меньшее количество приверженных пациентов отмечалось в группе с частыми подъемами АД (38,3%) в сравнении с пациентами с редкими подъемами АД (61,7%). Медиана приверженности к проводимому лечению через год у пациентов из группы 2 составила восемь [6-9] баллов, тогда как у пациентов первой группы – шесть [5-8] баллов ($p < 0,001$)» [225]. Так, при исследовании, включающем 40 пациентов, АГ которых была определена как рефрактерная, пять и более АГП по результатам концентрации лекарственных средств в моче принимали 20 пациентов [32]. Сходные данные были получены Yousuf F. и соавторами, при анализе 260 пациентов с неосложненным ГК, среди которых только 40,7% оказались приверженными к назначенной терапии [73].

Установлено, что соблюдение рекомендаций по немедикаментозному лечению имеет первостепенное значение для пациентов с АГ. «В нашем исследовании по данным проведенного анкетирования 43,6% пациентов с частыми подъемами АД соблюдали бессолевую диету и 34,9% пациентов занимались физическими нагрузками не менее пяти раз в неделю» [225]. Однако доля пациентов, отказавшихся от немедикаментозного лечения (соблюдения низкосолевой диеты и/или выполнения регулярных физических нагрузок), в течение года составила 88%. Проанализировав результаты 191 анкеты пациентов с АГ, Ефремова Е. и соавторы отметили низкий уровень приверженности к немедикаментозному лечению – 18,3% пациентов. При этом обращал на себя внимание достаточно высокий уровень осведомленности о необходимости выполнения физических упражнений – 83,3% и соблюдения диеты с ограничением соли – 85,3% [249].

Предметом специального изучения являются факторы низкой приверженности у пациентов с неконтролируемой АГ. При анализе факторов, ассоциированных с пациентом, в нашем исследовании наиболее распространенными являются забывчивость и неудобство, связанное со сложной схемой приема АГП. В работе Yousuf F. и соавторов, на забывчивость жаловалось 38,7% пациентов с неосложненными ГК [73]. Кроме того, согласно результатам нашего исследования, факторами, снижающими приверженность, является назначение АГП с кратностью приема более одного в сутки. Назначение большего количества АГП и низкая приверженность оказались факторами, ассоциированными с неконтролируемой АГ, в работе Saguner A. и соавторов [56]. Анализируя концентрацию АГП в моче у пациентов с ГК, Wallbach M. и соавторы пришли к выводу, что у пациентов с низким уровнем приверженности большее количество назначенных АГП и более низкая распространенность приема фиксированных комбинаций [78].

Нельзя не отметить, обратную зависимость между уровнями приверженности и АД [250]. «В нашем исследовании снижение уровня приверженности на 0,0034 баллов для САД и 0,0049 баллов для ДАД приводило к повышению на 1 мм рт.ст. САД и ДАД» [225]. По данным Gulayin P. и соавторов, в исследовании, включающем 1214 пациентов с АГ, с медианой наблюдения 18 месяцев показано, что при полной приверженности пациентов к АГТ возрастала доля пациентов с контролируемой АГ, а уровень САД снижался на 5,6 мм рт. ст., уровень ДАД – 3,2 мм рт. ст. [251].

Установлено негативное влияние низкого уровня приверженности на прогноз у пациентов с АГ [112]. По данным нашего исследования отношение шансов возникновения АКС у пациентов с более высоким уровнем приверженности в два раза ниже в сравнении с пациентами с низким уровнем приверженности. Действительно, многими исследователями установлена связь неудовлетворительной приверженности к лечению неконтролируемой АГ с основными неблагоприятными ССС [154, 252].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном нами исследовании изучены клинико-диагностические характеристики, а также особенности АГТ у больных с неконтролируемой АГ. Выделена особая группа пациентов с частыми подъемами АД (подъемы АД более 140/90 мм рт.ст. на фоне АГТ более одного в неделю). При анализе лабораторно-инструментальных исследований пациенты данной группы чаще имеют нарушения углеводного и пуринового обменов, более выраженное ПОМ, в частности, ГЛЖ и снижение функции почек как исходно, так и через 12 месяцев наблюдения. Пациенты с частыми подъемами АД наиболее часто имеют в анамнезе АКС и сопутствующие заболевания. За 12 месяцев наблюдения у 43,6% больных данной группы возникали ассоциированные клинические состояния и сопутствующие заболевания.

При анализе медикаментозной терапии в группе частых подъемов АД исходно пациентам назначалось большее количество АГП. Однако сложные схемы приема АГП приводили к снижению приверженности к лечению. Пациенты с частыми подъемами АД также продемонстрировали низкий уровень приверженности к немедикаментозной терапии АГ.

С помощью анализа выживаемости было показано, что высокая приверженность к медикаментозной терапии снижала риск возникновения АКС и сопутствующих заболеваний в два раза у больных с частыми подъемами АД в сравнении с больными с редкими подъемами АД.

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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБ – альфа-адреноблокатор

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

АГП – антигипертензивные препараты

АГТ – антигипертензивная терапия

АИР – агонист имидазолиновых рецепторов

АКС – ассоциированное клиническое состояние

АМР – антагонист минералкортикоидных рецепторов

АСБ – атеросклеротическая бляшка

ББ – бета-адреноблокатор

БКК – блокаторы кальциевых каналов

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

БЦА – брахиоцефальные артерии

ГК – гипертонический криз

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОСАДА – Оптимальное снижение артериального давления при неосложненных гипертонических кризах у больных с артериальной гипертензией

ОТС – относительная толщина стенки

ОШ – отношение шансов

ПД – петлевой диуретик

ПОМ – поражение органов-мишеней

САД – систолическое артериальное давление

СД 2 – сахарный диабет 2 типа

СКАД – самоконтроль артериального давления

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СНСАД – степень ночного снижения артериального давления

СОАС – синдром обструктивного апноэ сна

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ССС – сердечно-сосудистое событие

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТД – тиазидные диуретики

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦВБ – цереброваскулярные болезни

ЧСС – частота сердечных осложнений

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

CKD-EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sahin, B. Risk factors of deaths related to cardiovascular diseases in World Health Organization (WHO) member countries / B. Sahin, G. Ilgun // *Health & Social Care in the Community*. – 2022. – Vol. 30. – № 1. – P. 73-80.
2. Артериальная гипертензия в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространённости, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ3 / Ю. А. Балабанова, О. М. Драпкина, В. А. Куценко [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2023. – Т. 22. – № 8S. – С. 3785.
3. 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 / B. Zhou, R. M. Carrillo-Larco, G. Danaei [и др.] // *The Lancet*. – 2021. – Vol. 398. – № 10304. – P. 957-980.
4. Аксенова, А. В. Лечение больных артериальной гипертензией в реальной клинической практике в 2010–2020 гг.(по данным национального регистра артериальной гипертензии) / А. В. Аксенова, Е. В. Ощепкова, И. Е. Чазова // *Терапевтический архив*. – 2022. – Т. 94. – № 1. – С. 9-17.
5. Российское кардиологическое общество. Проект клинических рекомендаций «Артериальная гипертензия у взрослых» 2022 : URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/KR_AG.pdf (дата обращения 01.05.2024). – Текст : электронный.
6. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [и др.] // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39. – № 33. – P. 3021-3104.
7. Чазова, И. Е. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова // *Системные гипертензии*. – 2019. – Т. 16. – № 1. – С. 6-31.
8. Гипертонический криз - клиническая трактовка термина / Е. В. Крюков, А. Н. Фурсов, Н. П. Потехин [и др.] // *Клиническая медицина*. – 2021. – Т. 99. –

№ 2. – С. 146-149.

9. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с частыми гипертоническими кризами. Предварительные результаты многоцентрового ретроспективного исследования случай-контроль ОСАДА. / И. П. Колос, И. Е. Чазова, С. Н. Терещенко, С. Н. Наконечников // Терапевтический архив. – 2009. – Т. 9.

10. Medication adherence and blood pressure control: a scientific statement from the American Heart Association / N. K. Choudhry, I. M. Kronish, W. Vongpatanasin [и др.] // Hypertension. – 2022. – Vol. 79. – № 1. – P. E1-E14.

11. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Stu / J. D. Stanaway, A. Afshin, E. Gakidou [и др.] // The Lancet. – 2018. – Vol. 392. – № 10159. – P. 1923-1994.

12. Wright, J. Effect of Blood Pressure Lowering and Antihypertensive Drug Class on Progression of Hypertensive Kidney Disease Results From the AASK Trial / J. Wright, T. Jackson // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – № 19. – P. 2421.

13. Stamler, J. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data / J. Stamler, R. Stamler, J. D. Neaton // Archives of Internal Medicine. – 1993. – Vol. 153. – № 5. – P. 598-615.

14. Kannel, W. B. A general cardiovascular risk profile: The Framingham study / W. B. Kannel, D. McGee, T. Gordon // The American Journal of Cardiology. – 1976. – Vol. 38. – № 1. – P. 46-51.

15. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease / R. Collins, R. Peto, S. MacMahon [и др.] // The Lancet. – 1990. – Vol. 335. – № 8693. – P. 827-838.

16. Кривошапова, К. Е. Распространенность, осведомленность и приверженность лечению артериальной гипертензии: мифы и реальность / К. Е. Кривошапова, Д. П. Цыганкова, О. Л. Барбараш // Системные гипертензии. – 2018. – Т. 15. – № 1. – С. 63-67.

17. Wealth and cardiovascular health: a cross-sectional study of wealth-related

inequalities in the awareness, treatment and control of hypertension in high-, middle- and low-income countries / B. Palafox, M. McKee, D. Balabanova [и др.] // International Journal for Equity in Health. – 2016. – Vol. 15. – № 1. – P. 199.

18. Trends in blood pressure control among US adults with hypertension, 1999-2000 to 2017-2018 / P. Muntner, S. T. Hardy, L. J. Fine [и др.] // JAMA. – 2020. – Vol. 324. – № 12. – P. 1190.

19. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых» 2020 : URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/62_2 (дата обращения 11.05.2024). – Текст : электронный.

20. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115mmHg, 1990-2015 / M. H. Forouzanfar, P. Liu, G. A. Roth [et al.] // JAMA - Journal of the American Medical Association. – 2017. – Vol. 317. – № 2. – P. 165-182.

21. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя / С. А. Бойцов, О. М. Драпкина, Е. В. Шляхто [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – № 5. – С. 3007.

22. Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys / B. Zhou, G. Danaei, G. A. Stevens [и др.] // The Lancet. – 2019. – Т. 394. – № 10199. – С. 639-651.

23. The state of hypertension care in 44 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative individual-level data from 1,1 million adults / P. Geldsetzer, J. Manne-Goehler, M.-E. Marcus [и др.] // The Lancet. – 2019. – Vol. 394. – № 10199. – P. 652-662.

24. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension / J. J. Sim, S. K. Bhandari, J. Shi [и др.] // Kidney International. – 2015. – Vol. 88. – № 3. – P. 622-632.

25. 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.

26. 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.

27. Association of uncontrolled blood pressure in apparent treatment-resistant hypertension with increased risk of major adverse cardiovascular events plus / G. Bakris, C. Chen, A. K. Campbell [и др.] // The Journal of Clinical Hypertension. – 2023. – Vol. 25. – № 8. – P. 737-747.

28. Apparent treatment-resistant hypertension associated lifetime cardiovascular risk in a longitudinal national registry / J. E. Ebinger, A. Kauko, N. A. Bello [и др.] // European Journal of Preventive Cardiology. – 2023. – Vol. 30. – № 10. – P. 960-968.

29. Resistant hypertension is associated with an increased cardiovascular risk compared to patients controlled on a similar multi-drug regimen / A. Leiba, N. Yekutieli, G. Chodick [и др.] // Journal of Human Hypertension. – 2022. – Vol. 37. – № 7. – P. 542-547.

30. Регистр резистентной артериальной гипертензии – РЕЗИСТЕНТНАЯ ГИПЕРТОНИЯ АртериАльная (РЕГАТА): программа исследования / И. Е. Чазова, В. В. Фомин, М. А. Разуваева, А. В. Вигдорчик // Consilium Medicum. – 2011. – Т. 11. – № 10. – С. 5-9.

31. Резистентная и неконтролируемая артериальная гипертензия: проблема XXI века / И. Е. Чазова, В. В. Фомин, М. А. Разуваева, А. В. Вигдорчик // Фарматека. – 2011. – Т. 5. – № 2005. – С. 8-13.

32. Antihypertensive medication adherence and confirmation of true refractory hypertension / M. Siddiqui, E. K. Judd, T. Dudenbostel [et al.] // Hypertension. – 2020. – Vol. 75. – № 2. – P. 510-515.

33. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии по диагностике и лечению резистентной артериальной гипертензии / А. В. Аксенова, О. А. Сивакова, Н. В. Блинова [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – № 9. – С. 1018-1029.

34. Chia, R. Resistant hypertension-defining the scope of the problem / R. Chia, A. Pandey, W. Vongpatanasin // *Progress in Cardiovascular Diseases*. – 2020. – Vol. 63. – № 1. – P. 46-50.
35. 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.
36. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients / J. J. Noubiap, J. R. Nansseu, U. F. Nyaga [и др.] // *Heart*. – 2019. – Vol. 105. – № 2. – P. 98-105.
37. 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 Hypertensi / G. Mancia(Chairperson), R. Kreutz(Co-Chair), M. Brunström [и др.] // *Journal of Hypertension*. – 2023. – Vol. Publish Ah.
38. Treatment of resistant and refractory hypertension / M. C. Acelajado, Z. H. Hughes, S. Oparil, D. A. Calhoun // *Circulation Research*. – 2019. – Vol. 124. – № 7. – P. 1061-1070.
39. Rodriguez, M. A. Hypertensive Crisis / M. A. Rodriguez, S. K. Kumar, M. De Caro // *Cardiology in Review*. – 2010. – Vol. 18. – № 2. – P. 102-107.
40. Чазов, Е. И. Гипертонические кризы / Е. И. Чазов, И. Е. Чазова // *Руководство по артериальной гипертензии*. – М.: Медиа Медика, 2005. – С. 677-689.
41. Чазов, Е. И. Руководство по кардиологии в четырех томах. Т.3: Заболевания сердечно-сосудистой системы (I). М.: Практика, 2014. – С. 383-409.
42. Мясников, А. Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз / А. Л. Мясников. – Москва : «Медицина», 1965. – 515 с.
43. Кушаковский, М. С. Гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертензия) / М. С. Кушаковский. – СПб. : СОТИС, 1995. – 311 с.
44. Арабидзе, Г. Г. Артериальная гипертензия: справочное руководство по

диагностике и лечению / Г. Г. Арабидзе, Ю. Б. Белоусов, Ю. А. Карпов. – Москва : [б.и.], 1999. – 139 с.

45. Keitn, N. M. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis / N. M. Keitn, H. P. Wagner, N. W. Barker // *The American Journal of the Medical Sciences*. – 1974. – Vol. 268. – № 6. – P. 336-345.

46. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies / B.-J. H. van den Born, G. Y. H. Lip, J. Brguljan-Hitij [et al.] // *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. – 2019. – Vol. 5. – № 1. – P. 37-46.

47. Смирнова, М. Д. Артериальная гипертензия «urgency» против «emergency»: вопросы терминологии, дифференциальной диагностики и лечения / М. Д. Смирнова // *РМЖ. Медицинское обозрение*. – 2019. – Т. 1. – № 11. – С. 77-82.

48. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Pr / P. K. Whelton, R. M. Carey, W. S. Aronow [et al.] // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 71. – № 6. – P. 13-115.

49. Vaughan, C. J. Hypertensive emergencies / C. J. Vaughan, N. Delanty // *The Lancet*. – 2000. – Vol. 356. – № 9227. – P. 411-417.

50. Подходы к лечению неконтролируемой артериальной гипертензии. Место препарата Физиотенз® / С. Н. Терещенко, В. В. Руксин, Н. И. Гапонова [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – Т. 26. – № 6. – С. 115-123.

51. Brathwaite, L. Hypertensive Emergencies / L. Brathwaite, M. Reif // *Cardiology Clinics*. – 2019. – Vol. 37. – № 3. – P. 275-286.

52. Гипертонический криз: современный взгляд на проблему и оптимизация лечебно-диагностических подходов / Е. В. Крюков, Н. П. Потехин, А. Н. Фурсов [и др.] // *Клиническая медицина*. – 2016. – Т. 94. – № 1. – С. 52-56.

53. Эпидемиология вызовов скорой медицинской помощи, связанных с повышением артериального давления / А. Е. Манойлов, В. И. Фищенко,

- А. В. Цыбин [и др.] // Скорая медицинская помощь. – 2019. – Т. 20. – № 1. – С. 18-22.
54. Savilov, E. D. Risk factor: theory and practice in the application in epidemiological studies / E. D. Savilov, S. N. Shugaeva // *Epidemiology and Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 22. – № 6. – P. 306-310.
55. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / C. J. L. Murray, A. Y. Aravkin, P. Zheng [и др.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 396. – № 10258. – P. 1223-1249.
56. Risk factors promoting hypertensive crises: evidence from a longitudinal study / A. M. Saguner, S. Dür, M. Perrig [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2010. – Vol. 23. – № 7. – P. 775-780.
57. Characteristics and outcomes of patients presenting with hypertensive urgency in the office setting: The Campania Salute Network / C. Mancusi, M. A. Losi, G. Albano [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2020. – Vol. 33. – № 5. – P. 414-421.
58. Hypertensive emergencies and urgencies in emergency departments: a systematic review and meta-analysis / A. Astarita, M. Covella, F. Vallelunga [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2020. – Vol. 38. – № 7. – P. 1203-1210.
59. Risk factors for hypertensive crisis in adult patients: a systematic review / I. Benenson, F. A. Waldron, Y. T. Jadotte [и др.] // *JBI Evidence Synthesis*. – 2021. – Vol. 19. – № 6. – P. 1292-1327.
60. Profile of patients with hypertensive urgency and emergency presenting to an urban emergency department of a tertiary referral hospital in Tanzania / P. J. Shao, H. R. Sawe, B. L. Murray [и др.] // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2018. – Vol. 18. – № 1. – P. 158.
61. Hospital admissions for hypertensive crisis in the emergency departments: A Large Multicenter Italian Study / G. Pinna, C. Pascale, P. Fornengo [и др.].
62. Hypertensive emergencies and urgencies / M. Salvetti, A. Paini, E. Colonetti [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2020. – Vol. 38. – № 1. – P. 52-58.
63. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural,

environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study / J. D. Stanaway, A. Afshin, E. Gakidou [и др.] // *The Lancet*. – 2018. – Vol. 392. – № 10159. – P. 1923-1994.

64. Fatima, S. Combatting a silent killer - the importance of self-screening of blood pressure from an early age. / S. Fatima, S. Mahmood // *EXCLI journal*. – 2021. – Vol. 20. – P. 1326-1327.

65. Cardiovascular risk assessment beyond Systemic Coronary Risk Estimation: a role for organ damage markers / M. Volpe, A. Battistoni, G. Tocci [и др.] // *Journal of Hypertension*. – 2012. – Vol. 30. – № 6. – P. 1056-1064.

66. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: A consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the Eur / P. Perrone-Filardi, A. Coca, M. Galderisi [и др.] // *Journal of Hypertension*. – 2017. – Vol. 35. – № 9. – P. 1727-1741.

67. Effective risk stratification in patients with moderate cardiovascular risk using albuminuria and atherosclerotic plaques in the carotid arteries / S. V. Greve, M. K. Blicher, T. Sehestedt [и др.] // *Journal of Hypertension*. – 2015. – Vol. 33. – № 8. – P. 1563-1570.

68. Left ventricular mass at MRI and long-term risk of cardiovascular events: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / N. Kawel-Boehm, R. Kronmal, J. Eng [и др.] // *Radiology*. – 2019. – Vol. 293. – № 1. – P. 107-114.

69. Prognostic value of echocardiography in hypertensive versus nonhypertensive participants from the general population / D. Modin, S. R. Biering-Sørensen, R. Mogelvang [и др.] // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 71. – № 4. – P. 742-751.

70. Артериальная гипертензия и хроническая болезнь почек: консенсус по ведению пациентов / И. Е. Чазова, О. А. Кисляк, В. И. И. Подзолков [и др.] // *Системные гипертензии*. – 2023. – Т. 20. – № 1. – С. 5-19.

71. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure

in chronic kidney disease / Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group // *Kidney international*. – 2021. – Vol. 99. – № 3S. – P. S1-S87.

72. A new equation to estimate glomerular filtration rate / A. S. Levey, L. A. Stevens, C. H. Schmid [и др.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2009. – Vol. 150. – № 9. – P. 604.

73. Medication adherence in patients with uncontrolled hypertension; hypertensive crisis presenting to a hospital setting in Karachi, Pakistan / F. S. Yousuf, M. A. A. Khan, R. Bibi [и др.] // *Cureus*. – 2023.

74. Asymptomatic hypertensive urgency at a VA emergency department. / C. M. Dowd, B. Gallagher, C. S. Kessler, R. Svingos. – Текст : электронный // *Federal practitioner : for the health care professionals of the VA, DoD, and PHS*. – 2018. – Vol. 35. – № 3. – P. 33-39. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30766347> (дата обращения: 22.05.2022).

75. Prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. / D. J. Breslin, R. W. Gifford, J. F. Fairbairn, T. P. Kearns // *JAMA*. – 1966. – Vol. 195. – № 5. – P. 335-8.

76. Practice patterns, outcomes, and end-organ dysfunction for patients with acute severe hypertension: The Studying the Treatment of Acute hyperTension (STAT) Registry / J. N. Katz, J. M. Gore, A. Amin [и др.] // *American Heart Journal*. – 2009. – Vol. 158. – № 4. – P. 599-606.e1.

77. Hypertensive urgency treatment and outcomes in a northeast Thai population: The Results from the Hypertension Registry Program / P. Kotruchin, T. Mitsungnern, R. Ruangsaisong [и др.] // *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. – 2018. – Vol. 25. – P. 309-315.

78. Direct assessment of adherence and drug interactions in patients with hypertensive crisis—a cross-sectional study in the Emergency Department / M. Wallbach, N. Lach, J. Stock [et al.] // *Journal of Clinical Hypertension*. – 2019. – Vol. 21. – № 1. – P. 55-63.

79. Hospital and out-of-hospital mortality in 670 hypertensive emergencies and

- urgencies / H. Guiga, C. Decroux, P. Michelet [и др.] // J Clin Hypertens. – 2017. – Vol. 19. – P. 1137-1142.
80. Epidemiology and outcomes of hypertensive crisis in patients with chronic kidney disease: a nationwide analysis / S. Pothuru, W.-C. Chan, S. Ranka [и др.] // Journal of Hypertension. – 2022. – Vol. 40. – № 7. – P. 1288-1293.
81. Association between hypertensive urgencies and subsequent cardiovascular events in patients with hypertension / M. Vlcek, A. Bur, C. Woisetschläger [и др.] // Journal of Hypertension. – 2008. – Vol. 26. – № 4. – P. 657-662.
82. Apparent resistant hypertension and the risk of vascular events and mortality in patients with manifest vascular disease / N. G. C. van der Sande, E. de Beus, M. L. Bots [и др.] // Journal of Hypertension. – 2018. – Vol. 36. – № 1. – P. 143-150.
83. Uncontrolled hypertension increases risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults: The NHANES III Linked Mortality Study / D. Zhou, B. Xi, M. Zhao [и др.] // Scientific Reports. – 2018. – Vol. 8. – № 1. – P. 1-7.
84. Hypertensive crisis: clinical–epidemiological profile / J. F. Vilela-Martin, R. O. Vaz-de-Melo, C. H. Kuniyoshi [и др.] // Hypertension Research. – 2011. – Vol. 34. – № 3. – P. 367-371.
85. Profile and management of hypertensive urgencies and emergencies in the emergency cardiology department of a tertiary hospital: A 12-month registry / C. Fragoulis, K. Dimitriadis, E. Siafi [и др.] // European Journal of Preventive Cardiology. – 2022. – Vol. 29. – № 1. – P. 194-201.
86. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis / K. Rahimi, Z. Bidel, M. Nazarzadeh [и др.] // The Lancet. – 2021. – Vol. 397. – № 10285. – P. 1625-1636.
87. Гапонова, Н. И. Артериальная гипертензия, осложненная гипертоническими кризами: частота выявления и особенности течения в Москве / Н. И. Гапонова, В. Р. Абдрахманов, Е. А. Чумакова // Дневник казанской медицинской школы. – 2013. – Т. 2. – № 11. – С. 51-55.
88. Беленков, Ю. Н. Первое российское национальное многоцентровое

исследование — РОСА (Российское исследование Оптимального Снижения Артериального давления) / Ю. Н. Беленков, И. Е. Чазова // Артериальная гипертензия. – 2003. – Т. 9. – № 5. – С. 151-154.

89. Беленков, Ю. Н. Российское исследование по оптимальному снижению артериального давления (РОСА 2): два года наблюдения. Что в итоге? / Ю. Н. Беленков, И. Е. Чазова, Л. Г. Ратова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – Т. 4. – № 6. – С. 4-14.

90. Adherence to antihypertensive therapy and its determinants among patients attending primary care hospitals of Kashmir, India / W. Raja, T. Ayub, A. Jeelani, Sm. S. Khan // Journal of Family Medicine and Primary Care. – 2021. – Vol. 10. – № 11. – P. 4153.

91. Real-world antihypertensive treatment patterns, treatment adherence, and blood pressure control in the elderly: an Italian awareness-raising campaign on Hypertension by Senior Italia FederAnziani, the Italian Society of Hypertension and the Italian Federa / R. Del Pinto, G. Desideri, C. Ferri, E. Agabiti Rosei // High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention. – 2021. – Vol. 28. – № 5. – P. 457-466.

92. Generic vs. brand-name drugs for the treatment of hypertension / M. Dinic, N. Maillard, M. Bouillet [и др.] // Archives of Cardiovascular Diseases Supplements. – 2019. – Vol. 11. – № 3. – P. E373.

93. Clinical outcome and medical cost of originator and generic antihypertensive drugs: a population-based study in Yinzhou, China / T. Huang, L. Bai, H. Wushouer [и др.] // Frontiers in Pharmacology. – 2022. – Vol. 13. – № February. – P. 1-9.

94. Does psychosocial stress cause hypertension? A systematic review of observational studies / F. Sparrenberger, F. T. Cichelero, A. M. Ascoli [и др.] // Journal of Human Hypertension. – 2009. – Vol. 23. – № 1. – P. 12-19.

95. Ethnic disparities in the incidence, presentation and complications of malignant hypertension / B.-J. H. van den Born, R. P. Koopmans, J. O. Groeneveld, G. A. van Montfrans // Journal of Hypertension. – 2006. – Vol. 24. – № 11. – P. 2299-2304.

96. Lip, G. Y. H. The failure of malignant hypertension to decline: a survey of 24

years' experience in a multiracial population in England / G. Y. H. Lip, M. Beevers, G. Beevers // *J Hypertens.* – 1994. – Vol. 12. – № 11. – P. 1297-1305.

97. Чихладзе, Н. М. Симптоматические (вторичные) артериальные гипертонии: диагностика и лечение / Н. М. Чихладзе. – Москва : ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. – 168 с.

98. Hypertensive crisis in patients with obstructive sleep apnea-induced hypertension / S. Khamsai, A. Chootrakool, P. Limpawattana [и др.] // *BMC Cardiovascular Disorders.* – 2021. – Vol. 21. – № 1. – P. 310.

99. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis / L. Say, D. Chou, A. Gemmill [и др.] // *The Lancet Global Health.* – 2014. – Т. 2. – № 6. – С. e323-e333.

100. Incidence of Post Burn Hypertensive Crisis in Patients Admitted to Two Burn Centers and A Community Hospital in the United States / L. Brizio-Molteni, A. Molteni, L. C. Cloutier, S. Rainey // *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery.* – 1979. – Vol. 13. – № 1. – P. 21-28.

101. Hypertension After Severe Traumatic Brain Injury: Friend or Foe? / V. Krishnamoorthy, N. Chaikittisilpa, T. Kiatchai, M. Vavilala // *Journal of Neurosurgical Anesthesiology.* – 2017. – Vol. 29. – № 4. – P. 382-387.

102. A prospective study of hypertension and the incidence of kidney stones in men / F. P. Cappuccio, A. Siani, G. Barba [и др.] // *Journal of Hypertension.* – 1999. – Vol. 17. – № 7. – P. 1017-1022.

103. Prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drugs use in patients with hypertensive crisis / S. Jahangiri, S. H. Mousavi, M. R. Hatamnejad [и др.] // *Health Science Reports.* – 2022. – Vol. 5. – № 1.

104. Mohamud, M. F. Y. Clinico-epidemiological profile and risk factors of hypertensive crisis among patients attended at a tertiary care hospital in Somalia / M. F. Y. Mohamud // *Scientific Reports.* – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 1-9.

105. Risk factors for hypertensive crisis in adult patients / I. Benenson, F. A. Waldron, Y. T. Jadotte, C. Holly // *JBIC Database of Systematic Reviews and Implementation Reports.* – 2019. – Vol. 17. – № 11. – P. 2343-2349.

106. Incidence, aetiology and mortality secondary to hypertensive emergencies in a

- large-scale referral centre in Israel (1991–2010) / A. Leiba, O. Cohen-Arazi, L. Mendel [и др.] // *Journal of Human Hypertension*. – 2016. – Vol. 30. – № 8. – P. 498-502.
107. The Management of Hypertensive Emergencies—Is There a “Magical” Prescription for All? / A.-M. Balahura, Ștefan-I. Moroi, A. Scafa-Udriște [и др.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11. – № 11. – P. 3138.
108. Приверженность к здоровому образу жизни в российской популяции в зависимости от социально-демографических характеристик населения / С. А. Шальнова, С. А. Максимов, Ю. А. Баланова [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2020. – Т. 19. – № 2. – С. 33-41.
109. Effects of lifestyle modification on patients with resistant hypertension: results of the TRIUMPH Randomized Clinical Trial / J. A. Blumenthal, A. L. Hinderliter, P. J. Smith [и др.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 144. – № 15. – P. 1212-1226.
110. Пути повышения приверженности к антигипертензивной терапии / С. А. Бойцов, Ю. А. Карпов, Н. А. Логунова [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2022. – Т. 27. – № 9. – С. 5202.
111. Burnier, M. Drug adherence in hypertension / M. Burnier // *Pharmacological Research*. – 2017. – Vol. 125. – P. 142-149.
112. Burnier, M. Adherence in hypertension / M. Burnier, B. M. Egan // *Circulation Research*. – 2019. – Vol. 124. – № 7. – P. 1124-1140.
113. Контроль артериальной гипертензии в период пандемии коронавирусной инфекции: результаты российской акции скрининга МММ2021 / О. П. Ротарь, А. М. Ерина, М. А. Бояринова [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2022. – Т. 27. – № 4. – С. 5014.
114. Kronish, I. M. Measuring the multiple domains of medication nonadherence: findings from a Delphi survey of adherence experts / I. M. Kronish, C. T. Thorpe, C. I. Voils // *Translational Behavioral Medicine*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 104-113.
115. Schulz, M. Not obtaining a medication the first time it is prescribed: primary non-adherence to cardiovascular pharmacotherapy / M. Schulz, U. Laufs // *Clinical Research in Cardiology*. – 2023.

116. Primary nonadherence to chronic disease medications: A meta-analysis / M. Lemstra, C. Nwankwo, Y. Bird, J. Moraros // Patient Preference and Adherence. – 2018. – Vol. 12. – P. 721-731.
117. Bloom, B. S. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy / B. S. Bloom // Clinical Therapeutics. – 1998. – Vol. 20. – № 4. – P. 671-681.
118. Health system factors and antihypertensive adherence in a racially and ethnically diverse cohort of new users / A. S. Adams, C. Uratsu, W. Dyer [и др.] // JAMA Internal Medicine. – 2013. – Vol. 173. – № 1. – P. 54.
119. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories / B. Vrijens, G. Vincze, P. Kristanto [и др.] // BMJ. – 2008. – Vol. 336. – № 7653. – P. 1114-1117.
120. Redwood, H. Hypertension, society, and public policy / H. Redwood // European Heart Journal Supplements. – 2007. – Vol. 9. – № suppl_B. – P. B13-B18.
121. A retrospective, population-based analysis of persistence with antihypertensive drug therapy in primary care practice in Italy / L. Degli Esposti, E. Degli Esposti, G. Valpiani [и др.] // Clinical Therapeutics. – 2002. – Vol. 24. – № 8. – P. 1347-1357.
122. Lauffenburger, J. C. Effect of combination therapy on adherence among US patients initiating therapy for hypertension: a cohort study / J. C. Lauffenburger, J. E. Landon, M. A. Fischer // Journal of General Internal Medicine. – 2017. – Vol. 32. – № 6. – P. 619-625.
123. Trends in antihypertensive medication discontinuation and low adherence among medicare beneficiaries initiating treatment from 2007 to 2012 / G. S. Tajeu, S. T. Kent, I. M. Kronish [и др.] // Hypertension. – 2016. – Vol. 68. – № 3. – P. 565-575.
124. Antihypertensive medication nonpersistence and low adherence for adults <65 years initiating treatment in 2007–2014 / G. S. Tajeu, S. T. Kent, L. Huang [и др.] // Hypertension. – 2019. – Vol. 74. – № 1. – P. 35-46.
125. 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.

126. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients / S. L. Daugherty, J. D. Powers, D. J. Magid [и др.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125. – № 13. – P. 1635-1642.
127. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk / G. Corrao, A. Parodi, F. Nicotra [и др.] // *Journal of Hypertension*. – 2011. – Vol. 29. – № 3. – P. 610-618.
128. Left ventricular hypertrophy in acute stroke patients with known hypertension / A. Bruno, D. D. Brooks, T. A. Abrams [и др.] // *Clinical and Experimental Hypertension*. – 2017. – Vol. 39. – № 6. – P. 502-504.
129. Self-reported medication adherence and CKD progression / E. A. Cedillo-Couvert, A. C. Ricardo, J. Chen [и др.] // *Kidney International Reports*. – 2018. – Vol. 3. – № 3. – P. 645-651.
130. Adherence With Antihypertensive Drug Therapy and the Risk of Heart Failure in Clinical Practice / G. Corrao, F. Rea, A. Ghirardi [и др.] // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 66. – № 4. – P. 742-749.
131. Chaudri, N. A. Adherence to long-term therapies evidence for action World Health Organization (WHO) 2003 / N. A. Chaudri // *Annals of Saudi Medicine*. – 2004. – Vol. 24. – № 3. – P. 221-222.
132. Global Burden, Regional Differences, Trends, and Health Consequences of Medication Nonadherence for Hypertension During 2010 to 2020: A Meta-Analysis Involving 27 Million Patients / E. K. P. Lee, P. Poon, B. H. K. Yip [и др.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2022. – Vol. 11. – № 17.
133. Addressing the social needs of hypertensive patients / A. Schoenthaler, G. J. Knafl, K. Fiscella, G. Ogedegbe // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. – 2017. – Vol. 10. – № 9.
134. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry / K. Kotseva, G. De Backer, D. De Bacquer [и др.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2019. – Vol. 26. – № 8. – P. 824-835.
135. Therapeutic inertia in the management of hypertension in primary care /

- D. H. Ali, B. Kiliç, H. E. Hart [и др.] // *Journal of Hypertension*. – 2021. – Vol. 39. – № 6. – P. 1238-1245.
136. Initial antihypertensive treatment strategies and therapeutic inertia / F. Rea, G. Corrao, L. Merlino, G. Mancia // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 72. – № 4. – P. 846-853.
137. Мальчинская, О. В. Факторы, определяющие приверженность к лечению больных артериальной гипертензией (обзор литературы) / О. В. Мальчинская // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2016. – Т. 9. – № 3. – С. 55-65.
138. Приверженность к терапии в амбулаторных условиях: возможность выявления и оценка эффективности терапии / Т. В. Фофанова, Ф. Т. Агеев, М. Д. Смирнова, А. Д. Деев // *Кардиология*. – 2017. – Т. 57. – № 7. – С. 35-42.
139. Недогода, С. В. Факторы, препятствующие эффективной антигипертензивной терапии в амбулаторной практике: взгляд врачей и пациентов / С. В. Недогода, А. В. Сабанов, О. И. Бычкова // *Российский кардиологический журнал*. – 2020. – Т. 25. – № 4. – С. 39-45.
140. Medication persistence and the use of generic and brand-name blood pressure-lowering agents / G. Corrao, D. Soranna, C. La Vecchia [и др.] // *Journal of Hypertension*. – 2014. – Vol. 32. – № 5. – P. 1146-1153.
141. Non-adherence to prescribed antihypertensives in primary, secondary and tertiary healthcare settings in islamabad, Pakistan: a cross-sectional study / S. Mahmood, Z. Jalal, M. Abdul Hadi [и др.] // *Patient Preference and Adherence*. – 2020. – Vol. 14. – P 73-85.
142. Adverse effects and non-adherence to antihypertensive medications in University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital / E. A. Gebreyohannes, A. S. Bhagavathula, T. B. Abebe [и др.] // *Clinical Hypertension*. – 2019. – Vol. 25. – № 1. – P. 1.
143. Doulas, M. Factors affecting the increased prevalence of erectile dysfunction in Greek hypertensive compared with normotensive subjects / M. Doulas // *Journal of Andrology*. – 2006. – Vol. 27. – № 3. – P. 469-477.
144. Полифармация: определение, влияние на исходы, необходимость коррекции

- / С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутишенко, Ю. В. Лукина, О. М. Драпкина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2023. – Т. 19. – № 3. – С. 254-263.
145. Prevalence and factors associated with polypharmacy: a systematic review and meta-analysis / M. Delara, L. Murray, B. Jafari [и др.] // BMC Geriatrics. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 601.
146. Medication adherence in hypertension / N. R. Poulter, C. Borghi, G. Parati [и др.] // Journal of Hypertension. – 2020. – Vol. 38. – № 4. – P. 579-587.
147. Nonadherence to antihypertensive medications amongst patients with uncontrolled hypertension / S. Kulkarni, R. Rao, J. D. H. Goodman [и др.] // Medicine. – 2021. – Vol. 100. – № 14. – P. E24654.
148. Risk factors for nonadherence to antihypertensive treatment / P. Gupta, P. Patel, B. Štrauch [и др.] // Hypertension. – 2017. – Vol. 69. – № 6. – P. 1113-1120.
149. Claxton, A. J. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance / A. J. Claxton, J. Cramer, C. Pierce // Clinical Therapeutics. – 2001. – Vol. 23. – № 8. – P. 1296-1310.
150. Non-adherence to antihypertensive medication is very common among resistant hypertensives: Results of a directly observed therapy clinic / M. A. Hameed, L. Tebbit, N. Jacques [и др.] // Journal of Human Hypertension. – 2016. – Vol. 30. – № 2. – P. 83-89.
151. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis / M. Tomaszewski, C. White, P. Patel [и др.] // Heart. – 2014. – Vol. 100. – № 11. – P. 855-861.
152. Dusing, R. Changes in antihypertensive therapy - the role of adverse effects and compliance / R. Dusing, B. Weisser, T. Mengden // Blood Pressure. – 1998. – Vol. 7. – № 5-6. – P. 313-315.
153. «My doctor has changed my pills without telling me»: impact of generic medication switches in stroke survivors / J. A. Chambers, R. E. O'Carroll, M. Dennis [и др.] // Journal of Behavioral Medicine. – 2014. – Vol. 37. – № 5. – P. 890-901.
154. Adherence to antihypertensive medication and incident cardiovascular events in

- young adults with hypertension / H. Lee, Y. Yano, S. M. J. Cho [и др.] // *Hypertension*. – 2021. – Vol. 77. – № 4. – P. 1341-1349.
155. Hamrahian, S. M. A critical review of medication adherence in hypertension: barriers and facilitators clinicians should consider / S. M. Hamrahian, O. H. Maarouf, T. Fülöp // *Patient Preference and Adherence*. – 2022. – Vol. 16. – P. 2749-2757.
156. Axon, R. N. The role of individual time preferences in health behaviors among hypertensive adults: a pilot study / R. N. Axon, W. D. Bradford, B. M. Egan // *Journal of the American Society of Hypertension*. – 2009. – Vol. 3. – № 1. – P. 35-41.
157. Bradford, W. D. The association between individual time preferences and health maintenance habits / W. D. Bradford // *Medical Decision Making*. – 2010. – Vol. 30. – № 1. – P. 99-112.
158. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients / G. Mazzaglia, E. Ambrosioni, M. Alacqua [и др.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120. – № 16. – P. 1598-1605.
159. Persistence with first-line antihypertensive therapy in Germany: A retrospective cohort study with 2,801,469 patients / K. Kostev, B. Yakkali, S. Chaudhari [и др.] // *Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2023. – Vol. 61. – № 05. – P. 189-195.
160. Adherence to prescribed antihypertensive medication among patients with depression in the United States / Q. Liu, H. Wang, A. Liu [и др.] // *BMC Psychiatry*. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 764.
161. Medication adherence and perceived social support of hypertensive patients in China: a community-Based Survey Study / B. Shen, T. Guan, X. Du [и др.] // *Patient Preference and Adherence*. – 2022. – Vol. 16. – P. 1257-1268.
162. Bokhour, B. G. What Is in a Name? / B. G. Bokhour, N. R. Kressin // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. – 2015. – Vol. 8. – № 4. – P. 452-454.
163. Patients understanding of their diagnosis and treatment plans during discharge in emergency ward in a tertiary care centre: A qualitative study / A. K. Yadav, S. S. Budhathoki, M. Paudel [и др.] // *Journal of the Nepal Medical Association*. – 2019. – Vol. 57. – № 219. – P. 357-360.

164. Predictors of self-reported adherence to antihypertensive medicines: a multinational, cross-sectional survey / V. L. Morrison, E. A. F. Holmes, S. Parveen [и др.] // *Value in Health*. – 2015. – Vol. 18. – № 2. – P. 206-216.
165. Lindenfeld, J. ‘Drugs don’t work in patients who don’t take them’ (C. Everett Koop, MD, US Surgeon General, 1985) / J. Lindenfeld, M. Jessup // *European Journal of Heart Failure*. – 2017. – Vol. 19. – № 11. – P. 1412-1413.
166. Determination of level of self-reported adherence of antihypertensive drug(s) and its associated factors among patient with hypertension at a tertiary care center / L. Bhusal, B. Deep Pathak, B. Dhakal [и др.] // *The Journal of Clinical Hypertension*. – 2022. – Vol. 24. – № 11. – P. 1444-1450.
167. The Effect of Social Support on Treatment Adherence in Hypertension in China / J. Pan, B. Hu, L. Wu, Y. Li // *Patient Preference and Adherence*. – 2021. – Vol. 15. – P. 1953-1961.
168. Shahin, W. The association between social support and medication adherence in patients with hypertension: A systematic review / W. Shahin, G. A. Kennedy, I. Stupans // *Pharmacy Practice*. – 2021. – Vol. 19. – № 2. – P. 2300.
169. Corrao, G. Research strategies in treatment of hypertension: value of retrospective real-life data / G. Corrao, G. Mancia // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43. – № 35. – P. 3312-3322.
170. Determinants of hypertension treatment adherence among a Chinese population using the therapeutic adherence scale for hypertensive patients / J. Pan, L. Wu, H. Wang [и др.] // *Medicine*. – 2019. – Vol. 98. – № 27. – P. E16116.
171. Interventions to improve medication adherence in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis / V. S. Conn, T. M. Ruppar, J. A. D. Chase [et al.] // *Current Hypertension Reports*. – 2015. – Vol. 17. – № 12. – P. 1-15.
172. Sex differences in the adherence of antihypertensive drugs: a systematic review with meta-analyses / A. Biffi, F. Rea, T. Iannaccone [и др.] // *BMJ Open*. – 2020. – Vol. 10. – № 7. – P. eE036418.
173. Determining the Prevalence of and the Factors Associated with Antihypertensive Medication Non-Adherence in the Gaza Strip / K. Khadoura, E. Shakibazadeh,

M. A. Mansournia [и др.] // Korean Journal of Family Medicine. – 2021. – Vol. 42. – № 2. – P. 150-158.

174. Adisa, R. Do diabetes-specialty clinics differ in management approach and outcome? A cross-sectional assessment of ambulatory type 2 diabetes patients in two teaching hospitals in Nigeria / R. Adisa, T. O. Fakeye // Ghana medical journal. – 2016. – Vol. 50. – № 2. – P. 90-102.

175. Roldan, P. C. Updates to Adherence to Hypertension Medications / P. C. Roldan, G. Y. Ho, P. M. Ho // Current Hypertension Reports. – 2018. – Vol. 20. – № 4.

176. Current Situation of Medication Adherence in Hypertension / B. Vrijens, S. Antoniou, M. Burnier [и др.] // Frontiers in Pharmacology. – 2017. – Vol. 8.

177. Physician assessments of medication adherence and decisions to intensify medications for patients with uncontrolled blood pressure: still no better than a coin toss / J. Meddings, E. A. Kerr, M. Heisler, T. P. Hofer // BMC Health Services Research. – 2012. – Vol. 12. – № 1. – P. 270.

178. Nguyen, T.-M.-U. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review / T.-M.-U. Nguyen, A. La Caze, N. Cottrell // British Journal of Clinical Pharmacology. – 2014. – Vol. 77. – № 3. – P. 427-445.

179. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting / D. E. Morisky, A. Ang, M. Krousel-Wood, H. J. Ward // Journal of Clinical Hypertension. – 2008. – Vol. 10. – № 5. – P. 348-354.

180. Morisky, D. E. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence / D. E. Morisky, L. W. Green, D. M. Levine // Medical Care. – 1986. – Vol. 24. – № 1. – P. 67-74.

181. Приверженность к антигипертензивной терапии: систематический обзор российских проспективных исследований с 2000 по 2019 гг. / Е. В. Бочкарева, Е. К. Бутина, И. В. Ким [et al.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16. – № 5. – С. 770-779.

182. How to assess and to improve adherence in clinical practice? / E. Márquez Contreras, S. Márquez Rivero, E. Rodríguez García, A. Baldonado Suárez // Hipertensión y Riesgo Vascular. – 2017. – Vol. 34. – P. 29-35.

183. Hartman, L. Outcome measures for adherence data from a medication event monitoring system: A literature review / L. Hartman, W. F. Lems, M. Boers // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. – 2019. – Vol. 44. – № 1. – P. 1-5.
184. Feasibility of an Ingestible Sensor-Based System for Monitoring Adherence to Tuberculosis Therapy / R. Belknap, S. Weis, A. Brookens [и др.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8. – № 1. – P. E53373.
185. Effectiveness of Digital Medicines to Improve Clinical Outcomes in Patients with Uncontrolled Hypertension and Type 2 Diabetes: Prospective, Open-Label, Cluster-Randomized Pilot Clinical Trial / J. Frias, N. Viridi, P. Raja [и др.] // *Journal of Medical Internet Research*. – 2017. – Vol. 19. – № 7. – P. E246.
186. Maurer, H. H. Current role of liquid chromatography–mass spectrometry in clinical and forensic toxicology / H. H. Maurer // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. – 2007. – Vol. 388. – № 7. – P. 1315-1325.
187. Ожирение. Клинические рекомендации / И. И. Дедов, Н. Г. Мокрышева, Г. А. Мельниченко [и др.] // *Consilium Medicum*. – 2021. – Т. 23. – № 4. – С. 311-325.
188. Российское кардиологическое общество. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 / Российское кардиологическое общество // *Российский кардиологический журнал*. – 2020. – Т. 25. – № 11. – С. 4076.
189. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых» 2021: URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171_2 (дата обращения 02.05.2024). – Текст : электронный.
190. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / G. Hindricks, T. Potpara, P. Kirchhof [и др.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42. – № 5. – P. 373-498.
191. McDonagh, T. 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. / Т. McDonagh, М. Metra // *Российский*

кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28. – № 1. – С. 5168.

192. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. «Хроническая болезнь почек (ХБП)» 2021 : URL:

https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/469_2 (дата обращения 02.05.2024). – Текст : электронный.

193. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Сахарный диабет у взрослых» 2022 : URL:

https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2 (дата обращения 01.05.2024). – Текст : электронный

194. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi [и др.] // European Heart Journal Cardiovascular Imaging. – 2015. – Т. 16. – № 3. – С. 233-271.

195. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011) / P.-J. Touboul, M. G. Hennerici, S. Meairs [и др.] // Cerebrovascular Diseases. – 2012. – Т. 34. – № 4. – С. 290-296.

196. Государственный реестр лекарственных средств : URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (дата обращения 20.05.2024). – Текст : электронный.

197. ATC/DDD Index 2024: URL: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/ (дата обращения 12.05.2024). – Текст : электронный.

198. Регистр лекарственных средств России.®Периндоприл (Perindopril) : URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/perindopril-28911> (дата обращения 18.05.2024). – Текст : электронный.

199. Регистр лекарственных средств России.®Эналаприл (Enalapril) : URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/enalapril-3723> (дата обращения 18.05.2024). – Текст : электронный.

200. Регистр лекарственных средств России.®Лизиноприл (Lisinopril) : URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/lizinopril-25120> (дата обращения 18.05.2024). – Текст : электронный.

201. Регистр лекарственных средств России.®Фозиноприл (Fosinoprilum): URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/fozinopril-787> (дата обращения 18.05.2024). – Текст : электронный.
202. Регистр лекарственных средств России.®Лозартан (Losartanum) : URL: [Электронный ресурс]. // Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/lozartan-672> (дата обращения 18.05.2024). – Текст : электронный.
203. Регистр лекарственных средств России.® Азилсартана медоксомил (Azilsartani medoxomilum) : URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/azilsartana-medoksomil-3194> (дата обращения 18.05.2024). – Текст : электронный.
204. Регистр лекарственных средств России.®Телмисартан (Telmisartanum) : URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/telmisartan-2382> (дата обращения 18.05.2024). – Текст : электронный.
205. Регистр лекарственных средств России.®Валсартан (Valsartanum) : URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/valsartan-217> (дата обращения 18.05.2024). – Текст : электронный.
206. Регистр лекарственных средств России.®Олмесартана медоксомил (Olmesartani medoxomilum) : URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/olmesartana-medoksomil-2944> (дата обращения 18.05.2024). – Текст : электронный.
207. Регистр лекарственных средств России.®Кандесартан (Candesartan) : URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/kandesartan-79949> (дата обращения 18.05.2024). – Текст : электронный.
208. Регистр лекарственных средств России.®Ирбесартан (Irbesartanum) : URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/irbesartan-76> (дата обращения 18.05.2024). – Текст : электронный.
209. Регистр лекарственных средств России.®Бисопролол (Bisoprololum) : URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/bisoprolol-678> (дата обращения 18.05.2024). – Текст : электронный.
210. Регистр лекарственных средств России.®Метопролол (Metoprololum) : URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/metoprolol-283> (дата обращения 18.05.2024). –

Текст : электронный.

211. Регистр лекарственных средств России.®Небиволол (Nebivololum) : URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/nebivolol-2044> (дата обращения 18.05.2024). –

Текст : электронный.

212. Регистр лекарственных средств России.®Амлодипин (Amlodipinum) : URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/amlodipin-138> (дата обращения 18.05.2024). –

Текст : электронный.

213. Регистр лекарственных средств России.®Нифедипин (Nifedipinum) : URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/nifedipin-37> (дата обращения 18.05.2024). –

Текст : электронный.

214. Регистр лекарственных средств России.®Лерканидипин (Lercanidipinum) : URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/lercanidipin-2882> (дата обращения 18.05.2024). – Текст : электронный.

215. Регистр лекарственных средств России.®Фелодипин (Felodipinum) : URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/felodipin-868> (дата обращения 18.05.2024). –

Текст : электронный.

216. Регистр лекарственных средств России.®Гидрохлоротиазид (Hydrochlorothiazidum) : URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/gidrochlorotiazid-179> (дата обращения 18.05.2024). – Текст : электронный.

217. Регистр лекарственных средств России.®Индапамид (Indapamide) : URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/indapamid-7121> (дата обращения 18.05.2024). – Текст : электронный.

218. Регистр лекарственных средств России.®Хлорталидон (Chlortalidonum) : URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/xlortalidon-586> (дата обращения 18.05.2024). – Текст : электронный.

219. Регистр лекарственных средств России.®Торасемид (Torasemide) : URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/torasemid-46472> (дата обращения 18.05.2024). – Текст : электронный.

220. Регистр лекарственных средств России.®Фуросемид (Furosemide) URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/furosemid-3288> (дата обращения 18.05.2024). – Текст :

электронный.

221. Регистр лекарственных средств России.®Спиронолактон (Spironolactonum) : URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/spironolakton-105> (дата обращения 18.05.2024). – Текст : электронный.

222. Регистр лекарственных средств России.®Эплеренон (Eplerenonum) : URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/eplerenon-3012> (дата обращения 18.05.2024). – Текст : электронный.

223. Регистр лекарственных средств России.®Моксонидин (Moxonidinum) : URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/moksonidin-1086> (дата обращения 18.05.2024). – Текст : электронный.

224. Регистр лекарственных средств России.®Доксазозин (Doxazosin) : URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/doksazozin-16086> (дата обращения 18.05.2024). – Текст : электронный.

225. Антигипертензивная терапия и приверженность к лечению у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией / Т. Д. Солнцева, О. А. Сивакова, А. В. Аксенова, И. Е. Чазова // Евразийский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 1685. – № 4. – С. 24-30.

226. Refractory hypertension: A novel phenotype of antihypertensive treatment failure / T. Dudenbostel, M. Siddiqui, S. Oparil, D. A. Calhoun // Hypertension. – 2016. – Vol. 67. – № 6. – P. 1085-1092.

227. Hypertensive emergencies and urgencies: a preliminary report of the ongoing Italian multicentric study ERIDANO / F. Vallelonga, M. Cesareo, L. Menon [и др.] // Hypertension Research. – 2023. – Vol. 46. – № 6. – P. 1570-1581.

228. Солнцева, Т. Д. Клинико-диагностические особенности неконтролируемой артериальной гипертонии, в том числе кризового течения / Т. Д. Солнцева, О. А. Сивакова, И. Е. Чазова // Системные гипертензии. – 2023. – Т. 20. – № 1. – С. 21-28.

229. Prevalence and risk factors for hypertensive crisis in a predominantly African American inner-city community / F. A. Waldron, I. Benenson, S. A. Jones-Dillon [и др.] // Blood Pressure. – 2019. – Vol. 28. – № 2. – P. 114-123.

230. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists / A. H. E. M. Maas, G. Rosano, R. Cifkova [и др.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42. – № 10. – P. 967-984.
231. Marques-Vidal, P. Association between genetic risk of high SBP and hypertension control: the CoLaus|PsyColaus study / P. Marques-Vidal, V. Chekanova, J. Vaucher // *Journal of Hypertension*. – 2022. – Vol. 40. – № 7. – P. 1388-1393.
232. Human essential hypertension: no significant association of polygenic risk scores with antihypertensive drug responses / H. Sanes Tahtisalo, S. Ruotsalainen, N. Mars [и др.] // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 11940.
233. Chekanova, V. No association between genetic markers and hypertension control in multiple cross-sectional studies / V. Chekanova, J. Vaucher, P. Marques-Vidal // *Scientific Reports*. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 11811.
234. The relationship between vascular inflammation and target organ damage in hypertensive crises / M. Karabacak, M. Yigit, K. A. Turkdogan, M. Sert // *American Journal of Emergency Medicine*. – 2015. – Vol. 33. – № 4. – P. 497-500.
235. 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.
236. Hyperuricemia and uncontrolled hypertension in treated hypertensive patients / J. Cho, C. Kim, D. R. Kang, J. B. Park // *Medicine*. – 2016. – Vol. 95. – № 28. – P. E4177.
237. Cardoso, C. R. L. Refractory hypertension and risks of adverse cardiovascular events and mortality in patients with resistant hypertension: A prospective cohort study / C. R. L. Cardoso, G. F. Salles // *Journal of the American Heart Association*. – 2020. – Vol. 9. – № 17. – P. 1-12.
238. Cardiovascular hypertension-mediated organ damage in hypertensive urgencies and hypertensive outpatients / F. Vallelonga, M. Cesareo, L. Menon [и др.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – № May. – P. 1-9.

239. Association of a 4-tiered classification of LV hypertrophy with adverse CV outcomes in the general population / S. Garg, J. A. De Lemos, C. Ayers [и др.] // JACC: Cardiovascular Imaging. – 2015. – Vol. 8. – № 9. – P. 1034-1041.
240. Mousa, T. M. Inadequate Blood Pressure Control in Hypertensive Patients Referred for Cardiac Stress Test / T. M. Mousa, O. A. Akinseye, T. C. Kerwin // The Journal of Clinical Hypertension. – 2015. – Vol. 17. – № 9. – P. 709-712.
241. Kaski, J. Microvascular angina and systemic hypertension / J. Kaski, C. Vitale // E-journal of Cardiology Practice. – 2016. – Vol. 14. – № 2.
242. Clinical characteristics and predictors of all-cause mortality in patients with hypertensive urgency at an emergency department / J. H. Shin, B. S. Kim, M. Lyu [и др.] // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 10. – № 19.
243. Неконтролируемая артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ сна: комплексный подход к лечению / О. О. Михайлова, К. О. Гогиберидзе, Е. М. Елфимова [и др.] // Системные гипертензии. – 2022. – Т. 19. – № 3. – С. 41-47.
244. Синдром обструктивного апноэ сна в континууме неконтролируемого течения артериальной гипертензии / О. О. Михайлова, Е. М. Елфимова, Н. Т. Хачатрян [и др.] // Системные гипертензии. – 2023. – Т. 20. – № 3. – С. 47-54.
245. Unrecognized secondary causes of hypertension in patients with hypertensive urgency/emergency: prevalence and co-prevalence / J. Börgel, S. Springer, J. Ghafoor [и др.] // Clinical Research in Cardiology. – 2010. – Vol. 99. – № 8. – P. 499-506.
246. Schroeder, K. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? / K. Schroeder, T. Fahey, S. Ebrahim // Archives of Internal Medicine. – 2004. – Vol. 164. – № 7. – P. 722.
247. Diuretics enhance effects of increased dose of candesartan on ambulatory blood pressure reduction in Japanese patients with uncontrolled hypertension treated with medium-dose angiotensin II receptor blockers / A. Sakima, T. Kita, S. Nakada [и др.] // Clinical and Experimental Hypertension. – 2014. – Vol. 36. – № 1. – P. 40-45.
248. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON) / J. N. Cohn, M. A. Pfeffer,

J. Rouleau [и др.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2003. – Vol. 5. – № 5. – P. 659-667.

249. Adherence to lifestyle therapy and drug therapy in patients with arterial hypertension and comorbidity / E. Efremova, A. Shutov, S. Suvorova [и др.] // *Journal of Hypertension*. – 2019. – Vol. 37. – № 8. – P. E251.

250. Association between the 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) and blood pressure control / A. D. Oliveira-Filho, J. A. Barreto-Filho, S. J. F. Neves, D. P. de Lyra Junior // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. – 2012. – Vol. 99. – № 1. – P. 649-658.

251. Blood Pressure Association with the 8-Item Morisky Medication Adherence Scale in Hypertensive Adults from Low-Resource Primary Care Settings: Results from a Prospective Cohort Nested within a Randomised Controlled Trial / P. E. Gulayin, A. Beratarrechea, R. Poggio [и др.] // *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. – 2023. – C. Online ahead of print. URL : <https://link.springer.com/article/10.1007/s40292-023-00580-7> (дата обращения 10.02.2024). – Текст : электронный.

252. Risk of acute myocardial infarction after discontinuation of antihypertensive agents: a case-control study / F. F. Alharbi, P. C. Souverein, M. C. de Groot [и др.] // *Journal of Human Hypertension*. – 2017. – Vol. 31. – № 8. – P. 537-544.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(Справочное)

Опросник приверженности к проводимому лечению

Уважаемый пациент! Просим Вас принять участие в опросе, результаты которого позволят выявить проблемы контроля уровня артериального давления после госпитализации в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

1. ФИО

2. Ваше артериальное давление на момент заполнения опроса

3. Перечислите принимаемые Вами препараты и их дозы

4. Забывали ли Вы когда-либо принять назначенную терапию от повышенного артериального давления?

Отметьте один вариант.

- ☐ Да
- ☐ Нет

5. За последние 14 дней был ли эпизод пропуска терапии от повышенного артериального давления?

Отметьте один вариант.

- ☐ Да
- ☐ Нет

6. Насколько часто Вам бывает сложно вспомнить о приеме терапии от повышенного артериального давления?

Отметьте один вариант.

- ☐ Никогда
- ☐ Иногда
- ☐ Часто
- ☐ Постоянно

7. Приходилось ли Вам когда-либо самостоятельно снижать дозу и/или отменять назначенную терапию от повышенного артериального давления без информирования врача в связи с неудовлетворительной переносимостью?

Отметьте один вариант.

- ☐ Да
- ☐ Нет

8. Пребывая вне дома, бывали ли случаи пропуска приема терапии от повышенного артериального давления?

Отметьте один вариант.

- ☐ Да
- ☐ Нет

9. Принимали ли Вы терапию от повышенного артериального давления вчера?

Отметьте один вариант.

- ☐ Да
- ☐ Нет

10. При нормализации уровня артериального давления отменяете ли прием терапии от повышенного уровня АД?

Отметьте один вариант.

- ☐ Да
- ☐ Нет

11. Испытывали ли Вы дискомфорт в связи с тем, что приходится придерживаться рекомендаций по приему терапии от повышенного артериального давления?

Отметьте один вариант.

- Да
- Нет

12. За последний год случались ли какие-либо из перечисленных ниже событий?

Отметьте один или несколько вариантов.

- Инфаркт миокарда (по данным выписок/заключений кардиолога/терапевта)
- Стентирование коронарных артерий (по данным выписок/заключений кардиолога/терапевта)
- Аорто-коронарное шунтирование (по данным выписок/заключений кардиолога/терапевта)
- Инсульт/транзиторная ишемическая атака (по данным выписок/заключений невролога)
- Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия) (по данным выписок/заключений кардиолога/терапевта)
- Сердечная недостаточность (по данным выписок/заключений кардиолога/терапевта)
- Сахарный диабет (по данным выписок/заключений эндокринолога)
- Нет/другое (указать) _____

13. Придерживаетесь ли Вы диеты с ограничением потребления соли до 1 чайной ложки в сутки?

Отметьте один вариант.

- Да
- Нет

14. Присутствуют ли в режиме дня 30 минутные умеренные физические нагрузки (ходьба, бег, велосипед, плавание) 5-7 раз в неделю?

Отметьте один вариант.

- Да
- Нет

15. Как часто отмечаются эпизоды подъема артериального давления?

Отметьте один вариант.

- ☐ Ежедневно
- ☐ Несколько раз в неделю
- ☐ Несколько раз в месяц
- ☐ Несколько раз в полгода

16. За последние 12 месяцев обращались ли за помощью по поводу повышенного артериального давления?

Отметьте один вариант.

- ☐ Нет
- ☐ Да, вызов скорой помощи
- ☐ Да, обращение к участковому терапевту/кардиологу

17. За последние 12 месяцев были ли госпитализированы по поводу повышенного артериального давления/ гипертонического криза?

Отметьте один вариант.

- ☐ Да
- ☐ Нет

18. Согласие на обработку персональных данных

Отметьте один вариант.

- ☐ Да
- ☐ Нет

Приверженность к проводимой терапии оценивалась по вопросам с 4-11, 13,14. За каждый отрицательный ответ в вопросах 4,5,7,8, 10, 11 присуждался один балл. В 9 вопросе один балл получали пациенты, ответившие положительно. Один балл в 6 вопросе присуждался пациентам, ответившим «никогда». Приверженными к терапии считались пациенты, набравшие 8-10 баллов, то есть 80-100% от всех вопросов по приверженности. Неприверженными к терапии считались пациенты, получившие семь и менее баллов.