

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.31.331.1

Влияние частоты сердечных сокращений, приверженности к антигипертензивной фармакотерапии и физическим нагрузкам на течение артериальной гипертензии 1-й степени

Т. А. Мангилева

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

Контактная информация:

Мангилева Татьяна Александровна,
ФГАОУ ВО
«КФУ им. В. И. Вернадского»,
бул. Ленина, д. 5/7, Симферополь,
Россия, 295051.
E-mail: elnego@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
16.08.18 и принята к печати 10.09.19.*

Резюме

Цель исследования — проанализировать влияние гемодинамических и метаболических показателей, а также приверженности к терапии у больных артериальной гипертензией (АГ) 1-й степени на прогноз заболевания. **Материалы и методы.** 67 больных АГ 1-й степени были обследованы дважды со средним интервалом $71,3 \pm 10,5$ месяца. Во время начального и заключительного обследования измеряли офисное артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), рассчитывали индекс массы тела, проводили суточное мониторирование АД. Первичное обследование включало определение общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов и сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР); проведение глюкозотолерантного теста с одновременным измерением концентрации инсулина и глюкозы. Во время повторного визита с помощью структурированных опросников выявляли изменения стиля жизни, изучали приверженность больных к лечению. При повторном обследовании была выделена группа пациентов с отрицательной динамикой заболевания, в которую вошли 11 больных АГ 1-й степени: 5 пациентов с повышением уровней АД, 3 пациента с инфарктом миокарда, 2 пациента с прогрессированием стенокардии, 1 случай внезапной смерти. **Результаты.** При проведении теста толерантности к глюкозе концентрация инсулина была существенно выше у пациентов с отрицательной динамикой заболевания в дальнейшем. Исходная ЧСС натощак и постпрандиально превышала 80 ударов в минуту преимущественно у больных, у которых при проспективном наблюдении было зафиксировано повышение АД или развитие осложнений (91 % против 21 %, $p < 0,001$). Прогрессирование заболевания и развитие осложнений выявлены лишь в случае сочетания исходно повышенной ЧСС и высокого (очень высокого) сердечно-сосудистого риска. Только у обследованных с очень высоким риском зарегистрированы основные сердечно-сосудистые события — прогрессирование стенокардии, развитие острого инфаркта миокарда и внезапная смерть. Низкая приверженность к терапии существенно ухудшала прогноз при АГ 1-й степени: большинство (80 %) больных с отрицательной динамикой заболевания нерегулярно принимали антигипертензивные препараты. 60 % пациентов с негативным прогнозом снизили интенсивность регулярных физических нагрузок. Рост регулярных физических нагрузок наблюдался

только у пациентов с содержанием СЭФР в крови более 200 пг/мл. **Заключение.** ЧСС более 80 ударов в минуту оказывает неблагоприятное влияние на прогноз у больных АГ 1-й степени с высоким/очень высоким сердечно-сосудистым риском. Прогрессирование заболевания и развитие осложнений чаще наблюдаются у пациентов, нерегулярно принимающих антигипертензивные препараты и/или снизивших уровень физических нагрузок.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, прогноз, частота сердечных сокращений, приверженность к лечению, гиперинсулинемия, сосудистый эндотелиальный фактор роста

Для цитирования: Мангилева Т. А. Влияние частоты сердечных сокращений, приверженности к антигипертензивной фармакотерапии и физическим нагрузкам на течение артериальной гипертензии 1-й степени. Артериальная гипертензия. 2019;25(6):665–673. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-665-673

The effects of heart rate, adherence to antihypertensive pharmacotherapy and physical exercise on clinical course of first grade hypertension

T. A. Mangileva

Crimea Federal University named by V.I. Vernadskiy, Simferopol, Russia

Corresponding author:

Tatyana A. Mangileva,
CFU n.a. V.I. Vernadskiy,
5/7 Lenin's boulevard, Simferopol,
295051 Russia.
E-mail: elnego@mail.ru

Received 16 August 2018;
accepted 10 September 2019.

Abstract

Objective. To analyze the prognostic effects of metabolic and hemodynamic characteristics and adherence to treatment in patients with first grade arterial hypertension (HTN). **Design and methods.** We have examined twice (with interval $71,3 \pm 10,5$ months) 67 patients with first grade HTN. Baseline and final investigations included office blood pressure (BP) measurements, heart rate and body mass index calculation, ambulatory BP monitoring. In addition, at baseline we assessed the levels of total cholesterol, low and high density lipoproteins, triglycerides, vascular endothelial growth factor, glucose and insulin. We also performed glucose tolerance test. At follow-up, life style changes and adherence to treatment were assessed via structured questionnaires. Eleven patients with adverse outcomes composed a separate subgroup including 5 with HTN worsening, 2 with angina pectoris worsening, 3 with myocardial infarction, 1 case of sudden death. **Results.** Insulin levels at glucose tolerance test was higher in patients with adverse outcomes. At baseline, fasting and postprandial heart rate was greater than 80 bpm in 91 % of patients with first grade HTN who developed adverse outcomes and in 21 % in the rest of the group ($p < 0,001$). Disease progression and complication development were registered only in patients with both high/very high cardiovascular risk and heart rate greater than 80 bpm. Only in patients with very high cardiovascular risk major cardiovascular events were detected. Low adherence to treatment significantly worsened prognosis: the majority (80%) of patients with adverse outcomes took antihypertensive drugs irregularly; 60% patients with adverse outcomes reduced level of physical activity. Increment in regular physical activity was found more frequently in patients with serum vascular endothelial growth factor > 200 pg/ml. **Conclusions.** Heart rate greater than 80 bpm is associated

with unfavorable prognostic effect in patients with first grade HTN and high/very high total cardiovascular risk. Disease progression and complication development are more frequent in patients with irregular therapy and/or those who reduced physical activity level.

Key words: hypertension, prognosis, heart rate, treatment adherence, hyperinsulinemia, vascular endothelial growth factor

For citation: Mangileva TA. The effects of heart rate, adherence to antihypertensive pharmacotherapy and physical exercise on clinical course of first grade hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(6):665–673. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-665-673

Введение

По результатам исследования ЭССЕ-РФ распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди взрослого населения Российской Федерации составляет 44% (46,4% у мужчин и 41,7% у женщин) [1], еще у 14,9% пациентов регистрируется высокое нормальное артериальное давление (АД) [2]. По данным европейских исследователей, АГ встречается у 30–35% взрослых людей и ее распространенность увеличивается с возрастом [3]. В связи с высокой распространенностью и доказанным риском АГ все больше внимания уделяется определению порогового и целевого уровней АД при АГ, времени начала антигипертензивной терапии и совершенствованию подходов к ведению пациентов с начальным повышением АД. Традиционно в Российских, Европейских и Американских рекомендациях по АГ [3–5] пороговым уровнем АД для постановки диагноза «артериальная гипертензия» считается 140/90 мм рт. ст. Однако в последних Американских рекомендациях изменена классификация АГ в сторону снижения порогового АД до 130/80 мм рт. ст. и соответственно трансформированы показания к медикаментозной терапии [6]. В новых Европейских рекомендациях 2018 года классификация АГ остается прежней, однако медикаментозное лечение предлагается начинать при АГ 1-й степени у всех пациентов независимо от степени риска, а в отдельных случаях даже при высоком нормальном АД [7]. Данные изменения направлены на улучшение прогноза при АГ, который наряду с уровнем АД зависит от многих факторов.

Целью настоящего исследования является анализ влияния ряда гемодинамических и метаболических показателей, а также приверженности к терапии больных АГ 1-й степени на прогноз заболевания.

Материалы и методы

67 больных АГ 1-й степени, средний возраст которых составил $50,2 \pm 8,1$ года, были обследованы при первом визите, ряд исследований был продублирован при повторном визите, который состоялся в среднем через 6 лет (от 3,5 до 8 лет). В исследо-

вание не включали пациентов с симптоматической АГ, больных, перенесших инсульт, транзиторную ишемическую атаку, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, пациентов после коронарной реваскуляризации, с заболеваниями периферических артерий, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью выше второго функционального класса (ФК) или хроническими заболеваниями почек второй стадии и выше.

Согласно действующим на момент окончания исследования Российским и Европейским рекомендациям [3, 4], больные с диагнозом стенокардии напряжения I–III ФК, поставленном на основании клинических признаков и данных велоэргометрии, составили группу очень высокого дополнительно риска, в которую вошли 29% пациентов. Высокий общий сердечно-сосудистый риск, диагностированный на основании выявления гипертрофии левого желудочка по данным эхокардиографии и множественных (более 3) факторов риска, отмечался в 44% случаев. Средний риск (наличие только 1–2 факторов риска) был выявлен у 27% пациентов с АГ 1-й степени.

Офисное измерение АД и суточное мониторирование АД (СМАД) при первичном обследовании проводили в отсутствие антигипертензивной фармакотерапии. Контрольные измерения офисного и амбулаторного АД в среднем через 6 лет после исходного осуществляли в условиях, привычных для пациента на момент обследования — на фоне медикаментозного лечения или без него.

Для СМАД использовали аппарат BPlab («Петр Телегин», Россия), мониторирование проводили по стандартной методике [8]. В исследовании анализировали показатели среднего уровня систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) за различные временные периоды — сутки, день или ночь. Суточный индекс АД рассчитывали по формуле:

$$((\text{АД}_\text{д} - \text{АД}_\text{н}) / \text{АД}_\text{д}) \times 100\%,$$

где $\text{АД}_\text{д}$ — артериальное давление днем, $\text{АД}_\text{н}$ — артериальное давление ночью. Вариабельность АД рассчитывали как стандартное отклонение от сред-

него значения САД и ДАД днем или ночью. Наличие АГ подтверждалось данными СМАД, если среднесуточное САД превышало 130 мм рт. ст., ДАД — 80 мм рт. ст. [3]. Первично СМАД было проведено у 86 % пациентов, повторно — у 50 % больных.

С восьми до девяти часов утра натощак, а также через 1 и 2 часа после приема 75 г глюкозы определяли среднюю частоту сердечных сокращений (ЧСС). При первичном обследовании утром натощак определяли содержание инсулина (тест-система DRG Diagnostics: Германия, США), сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) (тест-система eBioscience: Австрия), глюкозы, общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности (ЛПВП и ЛПНП) и триглицеридов. Кроме того, инсулин и глюкозу повторно определяли через 1 и 2 часа от начала глюкозотолерантного теста (ГТТ). При первичном и повторном обследовании производилось взвешивание пациентов и расчет индекса массы тела (ИМТ). Никто из пациентов на момент обследования и в течение 3 дней до него не получал медикаментозного лечения.

Всем пациентам, включенным в исследование, изначально была рекомендована нормализация образа жизни, больным с высоким и очень высоким риском сразу же были назначены антигипертензивные препараты. При последующем амбулаторном посещении врачей или госпитализации всем пациентам была назначена фармакотерапия АГ. 32 (48 %) больных использовали комбинированное лечение, 23 (34 %) — монотерапию, 12 (18 %) пациентов самовольно отказались от медикаментозного лечения. Дозы используемых медикаментов и конкретные препараты могли меняться во время наблюдения.

Комплаентными (приверженными) к лечению согласно опроснику Мориски–Грина [9] считали больных, набравших 4 балла. Пациентов, принимавших медикаменты, но набравших менее 4 баллов, классифицировали как лечившихся эпизодически. По результатам опроса была выделена группа больных (18 % от общего числа обследованных), которые самовольно полностью отказались от фармакотерапии сразу после ее назначения.

При заключительном осмотре наряду с приверженностью к лечению выявляли значимые изменения стиля жизни, обращая особое внимание на уровень физической активности. Проводилось измерение офисного АД, СМАД, рассчитывался ИМТ.

По результатам обследования пациентов разделили на группы с наличием и отсутствием отрицательной динамики заболевания. Отрицательная динамика подразумевала увеличение офисного и/или

среднесуточного АД (> 10 мм рт. ст. для САД, > 5 мм рт. ст. для ДАД) при повторном визите в сочетании с оценкой пациентом динамики заболевания как ухудшение. Поскольку АГ является фактором риска развития и прогрессирования ишемической болезни сердца, больных с увеличением ФК стенокардии, развитием инфаркта миокарда и умерших внезапно отнесли к категории пациентов с отрицательной динамикой независимо от показателей АД у этих больных. В группу с отрицательной динамикой вошли 3 пациента, перенесшие инфаркт миокарда; 2 больных, у которых увеличился ФК стенокардии напряжения, 5 пациентов с ростом АД и 1 случай внезапной смерти.

Все участники исследования подписали информированное согласие на проведение необходимых методов обследования. Работа одобрена комитетом по этике ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского».

Для анализа полученных результатов использовали программы Statistica 12, BoxPlotR, JASP. Проверку гипотезы соответствия нормальному закону распределения осуществляли с помощью критериев Колмогорова–Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро–Уилка, равенство дисперсий двух выборок оценивали, используя критерий Левина. Сравнение независимых и зависимых выборок для данных, имевших нормальное распределение, проводили при помощи непарного или парного *t*-критерия Стьюдента соответственно. Непараметрические критерии Манна–Уитни для независимых выборок или Уилкоксона для связанных выборок использовали при распределении, отличном от нормального, и при сравнении с малой выборкой. Корреляционный анализ проводили с оценкой коэффициента корреляции Пирсона при нормальном распределении и коэффициента ранговой корреляции Спирмена при распределении, отличном от нормального. Для сравнения дискретных данных при анализе таблиц сопряженности применяли двусторонний точный критерий Фишера. В качестве критического уровня значимости использовали значение $\alpha = 0,05$, то есть статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения — *M* (*SD*) или доли (пропорции) и 95-процентного интервала (95 % ДИ).

Результаты

Сравнение показателей, полученных при первичном обследовании, в группах больных АГ 1-й степени с наличием и отсутствием отрицательной динамики заболевания за время наблюдения приведено в таблице. Группы исходно не отличались по возрасту, полу и ИМТ. Не обнаружено прогно-

стической значимости показателей офисного САД и ДАД при первичном обследовании. Анализ результатов СМАД, проведенного при первичном обследовании, также не выявил различий уровня и вариабельности САД и ДАД в дневное и ночное время и степени снижения АД ночью. Показатели липидограммы не отличались у обследованных с наличием и отсутствием негативного прогноза.

Среди больных АГ 1-й степени с ухудшением состояния высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск был выявлен в 91 % случаев, в группе сравнения — у 41 % обследованных ($p = 0,0028$), частота выявления среднего риска составила 9 % и 59 % соответственно ($p = 0,0028$) (табл.). Отношение шансов (ОШ) прогрессирования заболевания в этих группах составило 14,4 (95-процентный доверительный интервал (95 % ДИ) от 1,8 до 117,6). Только у обследованных с очень

высоким сердечно-сосудистым риском зарегистрированы основные сердечно-сосудистые события — прогрессирование стенокардии, развитие острого инфаркта миокарда и внезапная смерть.

Концентрация глюкозы на фоне проведения ГТТ теста не отличалась у больных АГ 1-й степени с позитивным и негативным прогнозом (натощак — $p = 0,42$, через 1 час от начала ГТТ — $p = 0,35$ и через 2 часа — $p = 0,18$). Исходное содержание инсулина натощак ($p = 0,02$), через 1 час ($p = 0,006$) и через 2 часа ($p = 0,03$) после стандартной нагрузки глюкозой было существенно выше у пациентов с прогрессированием АГ и развитием осложнений в дальнейшем (табл.). Концентрация инсулина менее 10 мкЕД/мл натощак и 60 мкЕД/мл постпрандиально не встречалась у больных с отрицательной динамикой заболевания, однако более высокий уровень инсулинемии до и после стандартной на-

Таблица

СОПОСТАВЛЕНИЕ ДАННЫХ ПЕРВИЧНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НАЛИЧИЕМ И ОТСУТСТВИЕМ ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ДИНАМИКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Показатель	Отсутствие отрицательной динамики (n = 56)	Наличие отрицательной динамики (n = 11)	p
Возраст, годы	49,8 (8,4)	51,9 (6,6)	0,44
ИМТ исходно, кг/м ²	31,5 (4,3)	31,0 (5,4)	0,71
ИМТ повторно, кг/м ²	31,4 (4,5)	30,7 (5,6)	0,49
Офисное САД, мм рт. ст.	147,3 (15,1)	142,5 (14,2)	0,52
Офисное ДАД, мм рт. ст.	92,4 (8,7)	89,2 (8,8)	0,57
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	145,4 (13,3)	139,4 (1,1)	0,13
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	89,8 (9,3)	86,7 (8,4)	0,33
Ночное снижение САД, %	10,0 (5,1)	7,2 (5,0)	0,12
Ночное снижение ДАД, %	12,3 (6,4)	8,1 (7,3)	0,07
ХС, ммоль/л	5,4 (1,3)	5,9 (0,9)	0,22
ЛПВП, ммоль/л	1,3 (0,4)	1,1 (0,4)	0,21
ЛПНП, ммоль/л	3,5 (1,6)	3,5 (1,1)	0,76
ТГ, ммоль/л	1,7 (1,1)	1,4 (0,6)	0,77
Высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск, %	41 (28; 54)	91 (74; 108)	0,028
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,9 (1,0)	5,3 (1,4)	0,42
Глюкоза через 1 ч от начала ГТТ, ммоль/л	7,2 (1,9)	8,4 (2,9)	0,35
Глюкоза через 2 ч от начала ГТТ, ммоль/л	5,0 (1,5)	6,2 (2,2)	0,18
Инсулин натощак, мкЕД/мл	15,4 (6,2)	28,5 (21,2)	0,02
Инсулин через 1 ч от начала ГТТ, мкЕД/мл	55,6 (24,5)	92,2 (33,2)	0,006
Инсулин через 2 ч от начала ГТТ, мкЕД/мл	21,4 (14,6)	56,0 (40,6)	0,03
ЧСС утром натощак, уд./мин	67,7 (8,1)	85,2 (13,3)	< 0,0001
ЧСС через 1 ч от начала ГТТ, уд./мин	71,8 (9,0)	85,5 (13,5)	< 0,0001
ЧСС через 2 ч от начала ГТТ, уд./мин	72,5 (8,8)	88,0 (10,2)	0,03
% больных, уменьшивших физические нагрузки	23 (8; 38)	60 (48; 72)	0,013
% пациентов, эпизодически принимавших антигипертензивные препараты	36 (23; 49)	80 (56; 104)	0,007

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ХС — общий холестерин; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ГТТ — глюкозотолерантный тест; ЧСС — частота сердечных сокращений; ТГ — триглицериды. Результаты представлены в виде: М (SD) или пропорция и (95-процентный доверительный интервал).

грузки глюкозой наблюдался как при негативном, так и при позитивном прогнозе, что не позволяет рекомендовать данные показатели в качестве пороговых значений при прогнозировании течения заболевания.

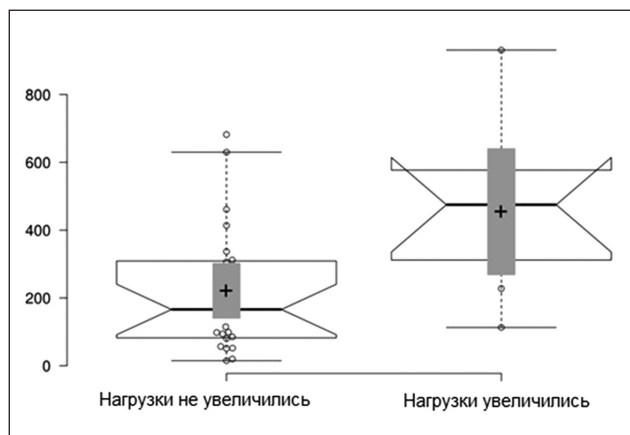
У больных без отрицательной динамики выявлена прямая умеренная корреляция содержания глюкозы натощак и через 1 час от начала ГТТ ($r = 0,7$ (0,41; 0,85), $p < 0,001$); а также инсулина через 1 и 2 часа после стандартной нагрузки глюкозой ($r_s = 0,6$ (0,11; 0,83), $p = 0,02$). У пациентов с отрицательной динамикой заболевания на фоне существенно более высокого содержания инсулина натощак и постпрандиально отмечалась положительная сильная корреляция показателей гликемии через 1 и 2 часа от начала ГТТ ($r_s = 0,8$ (0,98; 0,15), $p = 0,04$) и отрицательная умеренная корреляция концентрации инсулина и глюкозы натощак ($r_s = -0,7$ (-0,91; -0,05), $p = 0,04$).

Прогрессирование АГ и/или развитие осложнений были характерны для больных с более высокой исходной ЧСС натощак и/или постпрандиально (табл.), причем в большинстве (91 %) случаев ЧСС у них превышала 80 ударов в минуту. Среди остальных пациентов ЧСС выше 80 ударов в минуту была зафиксирована только в 21 % случаев ($p = 0,009$; ОШ = 36,7, 95 % ДИ от 4,4 до 287,6). Следует подчеркнуть тот факт, что у пациентов со средним риском и ЧСС более 80 ударов в минуту ухудшения состояния зарегистрировано не было. Отрицательное влияние повышенной ЧСС зафиксировано лишь у больных с высоким/очень высоким сердечно-сосудистым риском, среди которых при ЧСС более 80 ударов в минуту ухудшение состояния отмечалось в большинстве (78 %) случаев.

Немедикаментозные способы лечения АГ включали диету, увеличение регулярных физических нагрузок, снижение массы тела и отказ от вредных привычек. ИМТ, рассчитанный при первичном и повторном обследовании, не отличался у больных с отрицательным прогнозом и остальных пациентов.

Увеличение физических нагрузок за истекший период отмечало 27 % обследованных. У этих пациентов отмечалась более высокая концентрация (455 (242) против 220 (187) пг/мл, $p = 0,009$) СЭФР, чем у остальных больных АГ 1-й степени (рис.). Уровень СЭФР у всех пациентов с ростом физической активности был более 200 пг/мл, тогда как среди остальных обследованных концентрация СЭФР менее 200 пг/мл встречалась в 52 %. Определение содержания СЭФР в крови имеет значение при прогнозировании приверженности к регулярным физическим нагрузкам, причем пороговым значением можно считать 200 пг/мл.

Рисунок. Концентрация сосудистого эндотелиального фактора роста у больных артериальной гипертензией 1-й степени, увеличивших физические нагрузки, и у остальных пациентов



Больные с отрицательной динамикой заболевания чаще, чем остальные пациенты, снижали уровень физической активности (60 % против 23 %, $p = 0,013$) (табл.). Большинство пациентов с положительной динамикой или отсутствием динамики заболевания поддерживали прежний уровень физических нагрузок или увеличили его (ОШ = 5,8, 95 % ДИ от 1,5 до 19,7).

О регулярном многолетнем приеме антигипертензивных средств при заключительном анкетировании сообщило 39,4 % пациентов с АГ 1-й степени.

По результатам опроса была выделена подгруппа больных (12 человек), которые самовольно отказались от фармакотерапии. Средний возраст в этой подгруппе составил $44,8 \pm 8,4$ года (мужчины — 100 %), у 83 % пациентов был выявлен средний сердечно-сосудистый риск, у 17 % — высокий риск. В 92 % случаев эти пациенты модифицировали свой образ жизни (начали регулярно заниматься физкультурой, прекратили злоупотреблять алкоголем, курить и/или похудели). Ни у кого из обследованных данной подгруппы не было зарегистрировано отрицательной динамики заболевания при среднесрочном наблюдении.

43 % больных лечились эпизодически. Возраст, ИМТ, АД и уровень общего сердечно-сосудистого риска не отличались у больных, лечившихся эпизодически, и остальных пациентов. Однако при среднесрочной отрицательной динамике заболевания значительно чаще наблюдалось эпизодическое лечение, чем приверженность к регулярной антигипертензивной фармакотерапии и/или нормализации образа жизни (80 % против 36 %, $p = 0,007$) (табл.). Вероятность развития отрицательной динамики при эпизодическом лечении была существенно выше,

чем при регулярной терапии (ОШ = 8,1, 95 % ДИ от 1,6 до 39,5).

Обсуждение

В многочисленных исследованиях доказана взаимосвязь повышения АД с развитием гиперинсулинемии и инсулинорезистентности [10, 11]. В нашей работе установлено, что исходное содержание инсулина у пациентов с АГ 1-й степени с неблагоприятным течением заболевания в дальнейшем было выше, чем у остальных больных АГ 1-й степени, причем гиперинсулинемия отмечалась в 80 % случаев прогрессирования заболевания и/или развития сердечно-сосудистых осложнений. К сожалению, не удалось определить пороговую концентрацию инсулина, типичную для негативного прогноза, так как гиперинсулинемия нередко наблюдалась у больных с доброкачественным течением заболевания. У большинства пациентов с отрицательным прогнозом отмечена инсулинорезистентность, наличие которой подтверждала отрицательная корреляция существенно повышенных концентраций глюкозы и инсулина натощак у этих больных. Формированием инсулинорезистентности только у отдельных пациентов без отрицательной динамики заболевания можно объяснить отсутствие корреляции содержания глюкозы и инсулина натощак в данной группе.

По мнению М. У. Azbel и Н. J. Levine, существует взаимосвязь между ЧСС и продолжительностью жизни разных видов животных [12]. У людей риск развития сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается параллельно росту ЧСС, что справедливо и для больных АГ [13, 14]. В Европейских рекомендациях 2018 года по ведению больных АГ повышение ЧСС более 80 ударов в минуту в состоянии покоя впервые включено в перечень факторов, влияющих на выраженность сердечно-сосудистого риска [15]. По нашим данным, у больных АГ 1-й степени только сочетание ЧСС более 80 ударов в минуту (натощак или постпрандиально) и высокого/очень высокого суммарного сердечно-сосудистого риска сопровождается прогрессированием заболевания и/или развитием осложнений. Таким пациентам представляется целесообразным назначать препараты, способствующие снижению ЧСС.

Среди немедикаментозных способов контроля АД важную роль играют регулярные физические нагрузки. Рост ежедневных аэробных и анаэробных нагрузок сопровождается снижением активности симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, повышением ангиогенеза, что ведет к уменьшению общего периферического сосудистого сопротивления и выраженности АГ [16,

17]. По результатам нашего исследования, снижение физической активности у больных АГ 1-й степени ассоциировано с неблагоприятным течением заболевания. Следует постоянно убеждать пациентов с АГ поддерживать уровень регулярных физических нагрузок, а при отсутствии противопоказаний — повышать его.

Поскольку регулярные физические тренировки способствуют активации ангиогенеза в мышцах [18, 19], который невозможен без участия СЭФР, было исследовано влияние его исходного уровня на приверженность пациентов к физическим нагрузкам. У всех больных АГ 1-й степени, увеличивших уровень физической активности, исходная концентрация СЭФР была выше 200 пг/мл. Можно предположить, что более низкое содержание СЭФР не сопровождается ангиогенезом, достаточным для прироста мышечной массы в соответствии с возросшим уровнем нагрузок, больной испытывает дискомфорт и прерывает тренировки. В этом случае определение концентрации СЭФР при первичном обследовании больных АГ 1-й степени может помочь прогнозировать приверженность к регулярным физическим нагрузкам.

Известно, что регулярный прием антигипертензивных препаратов при амбулаторном лечении снижает риск развития инсульта на 8–9 %, смерти от всех причин — на 7 % [20]. В нашем исследовании больные АГ 1-й степени в течение 6 лет наблюдения лечились преимущественно в амбулаторных условиях. Среди некомплаентных пациентов была выделена группа больных, лечившихся только при ухудшении самочувствия. У 80 % обследованных с наличием среднесрочной отрицательной динамики заболевания выявлен нерегулярный прием препаратов, что сопровождалось прогрессированием заболевания и/или развитием осложнений. Пациенты, совсем не принимавшие антигипертензивные препараты, в подавляющем большинстве случаев (92 %) уделяли большое внимание улучшению образа жизни, что могло обусловить отсутствие среднесрочной отрицательной динамики заболевания. Нефармакологическое лечение АГ 1-й степени оказалось эффективным у мужчин среднего возраста при отсутствии у них высокого/очень высокого суммарного сердечно-сосудистого риска.

Среднесрочная отрицательная динамика при АГ 1-й степени наблюдалась в 16,4 % случаев. Она была характерна для больных с высоким/очень высоким сердечно-сосудистым риском и ЧСС более 80 ударов в минуту в покое. Представляется целесообразным раннее выявление таких пациентов и использование сочетания модификации образа жизни и антигипертензивной фармакотерапии при

их лечении. Данные больные требуют более тщательного наблюдения и контроля со стороны врача, чем пациенты АГ 1-й степени со средним риском. Обучение пациентов различным способам самоконтроля АД и улучшения образа жизни [21] с выявлением наиболее приемлемых для конкретного больного вариантов может существенно повысить приверженность к лечению. Применение комбинированных препаратов длительного действия упрощает схему лечения и повышает комплаентность пациентов, аналогичный эффект наблюдается при подборе минимальной эффективной дозы препарата и возникновении доверительных отношений врача и пациента [22–24].

Заключение

У больных АГ 1-й степени худший прогноз в отношении роста АД и развития осложнений наблюдается при наличии очень высокого/высокого сердечно-сосудистого риска. Дополнительными предикторами неблагоприятного течения заболевания являются ЧСС более 80 ударов в минуту, уменьшение регулярных физических нагрузок и/или эпизодический прием антигипертензивных препаратов. Прогнозировать приверженность к физическим нагрузкам помогает определение уровня СЭФР. У мужчин среднего возраста без сопутствующих заболеваний, которые в большинстве случаев не привержены к антигипертензивной фармакотерапии, эффективным методом лечения является нормализация образа жизни. Учитывая небольшое число больных, включенных в данное исследование, его результаты можно трактовать как предварительные. Для окончательных выводов требуется проведение крупномасштабных клинических исследований.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов. / The author declares no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Гатагонова Т. М. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;14(4):4–14. dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14. [Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;14(4):4–14. dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14. In Russian].
2. Ерина А. М., Ротарь О. П., Орлов А. В., Солнцев В. Н., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Прегипертензия и кардиометаболические факторы риска (по материалам исследования ЭССЕ-РФ). Артериальная гипертензия. 2017;57(3):31–

38. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-3-243-252. [Erina AM, Rotar OP, Orlov AV, Solntsev VN, Shalnova SA, Deev AD et al. Prehypertension and cardiometabolic risk factors (by the data from ECCD-RF). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;57(3):31–38. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-3-243-252. In Russian].
3. Mancia G, Fagard R, Narciwich K, Redon J, Zanchietti A, Bohm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J. Hypertens. 2013;31(7):1281–1357.
4. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В., Жернакова Ю. В., Карпов Ю. А., Архипов М. В., Барбараш О. Л. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Клинические рекомендации). Кардиологический вестник. 2015;10(1):3–10. [Chasova IE, Oshchepkova EV, Zhernakova YuV, Karpov YuA, Arkhipov MV, Barbarash OL et al. Diagnostics and treatment of arterial hypertension (Clinical recommendations). Kardiologicheskii Vestnik = Cardio-logical Bulletin. 2015;10(1):3–10. In Russian].
5. Chobanian AV, Bakris JL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. J Am Med Assoc. 2003;289(19):1206–1252.
6. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 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 Practice Guidelines. Hypertension. 2018;71(6):12691324.
7. Ferrini M. The new European Hypertension guidelines: an evolution if not a revolution [Internet]. Council for cardiology practice. 2018. [cited 04.08.2018]. [Electronic resource]. URL: [https://www.escardio.org/Councils/Council-for-Cardiology-Practice-\(CCP\)/News](https://www.escardio.org/Councils/Council-for-Cardiology-Practice-(CCP)/News).
8. Шукин Ю. В., Дьячков В. А., Суркова Е. А., Медведева Е. А., Рубаненко А. О. Функциональная диагностика в кардиологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 324 с. [Shchukin IuV, Diachkov VA, Surkova EA, Medvedeva EA, Rubanenko AO. Functional diagnostics in cardiology. M.: GEOTAR-Media, 324 p. In Russian].
9. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Моисеев В. С. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 864 с. [Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Moiseev VS. Arterial hypertension the key to diagnosis and treatment. M.: GEOTAR-Media, 2009. 867 p. In Russian].
10. Метаболический синдром. Под ред. Г. Е. Ройтбегера. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 223 с. [Metabolic syndrome. Ed. Roitberg GE. M.: MEDpressinform, 2007. 223 p. In Russian].
11. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37(12):1595–1607.
12. Полонецкий Л. З. Значение частоты сердечных сокращений в клинической практике. Новые возможности антиангинальной терапии. Медицинские новости. 2007;5:7–10. [Polonetskiy LZ. Heart rate importance in clinical practice. New capabilities of antianginal therapy. Medical news. 2007;5:7–10. In Russian].
13. Сиваков В. П. Показатели частоты сердечных сокращений и вариабельности ритма сердца при артериальной гипертензии: современные представления о методах исследования, клиническом и прогностическом значении. Вестник ВГМК. 2010;1:2–12. [Sivakov VP. Heart rate and heart rate variability in arterial hypertension: modern views about research methods, clinical and prognostic significances. VSMU Bulletin. 2010;1:2–12. In Russian].

14. Palatini P, Rosei EA, Casiglia E, Chalmers J, Ferrari R, Grassi G et al. Management of hypertensive patient with elevated heart rate: Statement of the Second Consensus Conference endorsed by the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2016; 34(5):813–821. doi:10.1097/HJH.0000000000000865

15. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Burnei M et al. 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018; 39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339

16. Орлов А. В., Ротарь О. П., Бояринова М. А., Демченко Е. А., Конради А. О. Физическая активность — полувекковая история. Формирование рекомендаций и поиска методов оценки. Артериальная гипертензия. 2016;22(2):153–159. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-2-153-159 [Orlov AV, Rotar OP, Boyarinova MA, Demchenko EA, Konradi AO. Physical activity — history and development of methodology and guidelines. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(2):153–159. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-2-153-159. In Russian].

17. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 2005;46(4):667–765.

18. Egginton S. Invited review: activity-induced angiogenesis. *Phlgers. Arch*. 2009;457(5):963–977. doi:10.1007/s00424-008-0563-9

19. Neves VJ, Fernandes T, Rogue FR, Soci UP, Melo SF, de Oliveira EM. Exercise training in hypertension: role of microRNAs. *World J Cardiol*. 2014;6(8):713–727. doi:10.4330/wjc.v6.i8.713

20. Bailey JE, Wan JY, Tang J, Ghani MA, Cushman WC. Antihypertensive medication adherence, ambulatory visits, and risk of stroke and death. *J Gen Intern Med*. 2010;25(6):495–503. doi:10.1007/s11606-009-1240-1

21. Калинина А. М., Оганов Р. Г., Небиеридзе Д. В. от имени группы исследователей. Обучение пациентов как фактор эффективного контроля артериальной гипертензии — программа НОКТЮРН. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;5(3):5–14. [Kalinina AM, Oganov RG, Nebieridze DV on behalf of the Working Group. Patients' education as a factor for arterial hypertension effective control — NOCTURNE Program. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2006;5(3):5–14. In Russian].

22. Скибицкий В. В., Фендрикова А. В. Эффективность диспергируемой формы периндоприла у пациентов с артериальной гипертензией в клинической практике. Кардиология. 2016;2:19–23. dx.doi.org/10.18565/cardio. 2016.2.19–23 [Skibitskiy VV, Fendrikova AV. Efficiency of disperse form of perindopril in patients with arterial hypertension in clinical practice. *Kardiologiya*. 2016;2:19–23. dx.doi.org/10.18565/cardio. 2016.2.19–23. In Russian].

23. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus Ch, Brotons C, Catapano MT et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–2381. doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106

24. Viera AJ, Hawes EM. Management of mild hypertension in adults [Internet]. *Br Med J*. 2016;355:i5719. dx.doi.org/10.1136/bmj.i5719

Информация об авторе

Мангилева Татьяна Александровна — доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского».

Author information

Tatyana A. Mangileva, MD, PhD, Associate Professor, Internal Medicine Department № 1 with Clinical Pharmacology Course, Medical Academy n.a. S.I. Georgievskiy, CFU n.a. V.I. Vernadskiy.