

**ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Минздрава России**

**Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет
имени академика И. П. Павлова**

**Общероссийская
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЛИГА**



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Баранова Е. И. (Санкт-Петербург)

Цырлин В. А. (Санкт-Петербург)

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Ткачёва О. Н. (Москва)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург)

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алёхин А. Н. (Санкт-Петербург)

Атьков О. Ю. (Москва)

Багров А. Я. (Санкт-Петербург)

Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург)

Бассетти К. (Швейцария)

Галявич А. С. (Казань)

Драпкина О. М. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)

Карпов Р. С. (Томск)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Козиолова Н. А. (Пермь)

Котовская Ю. В. (Москва)

Либис Р. А. (Оренбург)

Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)

Наркевич К. (Польша)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Орлов С. Н. (Москва)

Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Хирманов В. Н. (Санкт-Петербург)

Шустов С. Б. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г. П. (Москва)

Бондаренко Б. Б. (Санкт-Петербург)

Волков В. С. (Тверь)

Гапон Л. И. (Тюмень)

Добронравов В. А. (Санкт-Петербург)

Дупляков Д. В. (Самара)

Земцовский Э. В. (Санкт-Петербург)

Лазебник Л. Б. (Москва)

Лакатта Э. (США)

Ланфан К. (США)

Мартынов А. И. (Москва)

Оганов Р. Г. (Москва)

Ощепкова Е. В. (Москва)

Панов А. В. (Санкт-Петербург)

Слайт П. (Великобритания)

Стессен Ж. (Бельгия)

Хамет П. (Канада)

Шальнова С. А. (Москва)

Шапиро Д. (США)

ИЗДАЕТСЯ с 1995 года

ISSN 1607-419X (печатная версия)
ISSN 2411-8524 (электронная версия)

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-36338 от 22.05.09.
Выдано Федеральной службой
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в международную
базу цитирования Scopus

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Перечень
изданий, рекомендованных Высшей
аттестационной комиссией

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Российский
индекс научного цитирования

Периодичность — 6 выпусков в год
Тираж — 5 000 экземпляров

Директор по маркетингу

Таничева А. А.

Главный бухгалтер

Шапсон М. В.

Технический редактор

Новоселова К. О.

Корректор

Афанасьева О. В.

Дизайн, верстка

Морозов П. В.

Архив номеров: htn.almazovcentre.ru,
www.journal.ahleague.ru
на сайте Научной электронной библиотеки
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Подача рукописей:

htn.almazovcentre.ru

Переписка с авторами:

ag_journal@almazovcentre.ru

Размещение рекламы:

ahleague@mail.ru

Подписка: www.ahleague.ru,

ahleague@mail.ru

по каталогу агентства «Роспечать»:

подписной индекс **36876 (стр. 84)**.

Тематическая рассылка по специалистам.

*Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.*

Все права защищены © 2015.

Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале
с коммерческой целью, допускается только
с письменного разрешения редакции.

Почтовый адрес редакции:

ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.

Тел./факс: +7(812)702-37-33.

E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

18+

Almazov National Medical Research Centre

**First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg**

All-Russian Antihypertensive League



EDITOR-IN-CHIEF

A.O. Konradi (St Petersburg)

VICE-EDITORS

E. I. Baranova (St Petersburg)

V. A. Tsyrlin (St Petersburg)

EDITOR OF THE ISSUE

O. N. Tkacheva (Moscow)

SCIENTIFIC EDITORS

L. S. Korostovtseva (St Petersburg)

L. G. Ratova (St Petersburg)

EDITORIAL BOARD

A. N. Alekhin (St Petersburg)
O. Y. Atkov (Moscow)
A. Y. Bagrov (St Petersburg)
E. R. Barantsevich (St Petersburg)
C. L. Bassetti (Switzerland)
A. S. Galyavich (Kazan)
O. M. Drapkina (Moscow)
A. M. Kalinina (Moscow)
M. A. Karpenko (St Petersburg)
R. S. Karpov (Tomsk)
Zh. D. Kobalava (Moscow)
N. A. Koziolova (Perm)
Y. V. Kotovskaya (Moscow)
R. A. Libis (Orenburg)
O. M. Moiseeva (St Petersburg)
K. Narkiewicz (Poland)
D. V. Nebieridze (Moscow)
S. V. Nedogoda (Volgograd)
S. N. Orlov (Moscow)
N. N. Petrishchev (St Petersburg)
G. I. Simonova (Novosibirsk)
V. N. Khirmanov (St Petersburg)
S. B. Shustov (St Petersburg)

EDITORIAL COUNCIL

G. P. Arutyunov (Moscow)
B. B. Bondarenko (St Petersburg)
V. A. Dobronravov (St Petersburg)
D. V. Duplyakov (Samara)
L. I. Gapon (Tyumen)
P. Hamet (Canada)
E. Lakatta (USA)
L. B. Lazebnik (Moscow)
C. Lenfant (USA)
A. I. Martynov (Moscow)
R. G. Oganov (Moscow)
E. V. Oshepkova (Moscow)
A. V. Panov (St Petersburg)
S. A. Shalnova (Moscow)
J. Shapiro (Ohio, USA)
P. Sleight (Oxford, United Kingdom)
J. A. Steassen (Leuven, Belgium)
V. S. Volkov (Tver)
E. V. Zemtsovskiy (St Petersburg)

SINCE 1995

ISSN 1607-419X (printed)
ISSN 2411-8524 (online)

Registration certificate
PI# FS77-36338 dated
May 22, 2009, issued
by Federal Supervisory Service
on Mass Media, Information Technologies
and Mass Communication
(Roskomnadzor)

The Journal is included in Scopus.
The Journal is recommended by the High
Attestation Commission as one
of the leading scientific journals
for publications.
The Journal is included
in the Russian Citation Index

Periodicity — 6 issues per year
Circulation 5000 copies.

Director on Marketing Tanicheva A. A.
General Accountant Shapson M. V.
Technical editor Novoselova K. O.
Proofreader Afanasieva O. V.
Makeup Morozov P. V.

Archive: htn.almazovcentre.ru,
www.journal.ahleague.ru
web-site of Scientific Electronic Library
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Article submission and guidelines:
htn.almazovcentre.ru

Advertising: ahleague@mail.ru
Editors, Editorial board and Editorial
Team does not hold responsibility
for advertising materials.
Subscription: www.ahleague.ru,
ahleague@mail.ru
Rospechat catalogue #36876 (p. 84).
Direct mailing to specialists.

Copyright © 2015. For commercial reuse,
distribution, and reproduction, please,
contact ag_journal@almazovcentre.ru.
Non-commercial reuse, distribution,
and reproduction provided the original
work is properly cited, is permitted.

Editorial office: 2 Akkuratov street,
St Petersburg, 197341, Russia.
Phone/fax: +7(812)702-37-33.
E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

Содержание:

- 214** Кочетков А. И., Де В. А., Воеводина Н. Ю., Чачиашвили М. В., Гришина А. В., Остроумова О. Д. **Аспекты практического применения STOPP/START критериев у пациентов старшей возрастной группы с сахарным диабетом 2-го типа и эссенциальной артериальной гипертензией в эндокринологическом отделении многопрофильного стационара**
- 225** Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н., Мачехина Л. В., Котовская Ю. В., Леонтьева И. В., Ковалев И. А., Школьников М. А. **Роль инсулинорезистентности и артериальной гипертензии в процессах репликативного клеточного старения**
- 232** Воробьева Н. М., Ткачёва О. Н., Котовская Ю. В. **Как уровень артериального давления влияет на 5-летнюю выживаемость лиц старческого возраста и долгожителей?**
- 246** Остроумова О. Д., Куликова М. И., Сычев Д. А., Головина О. В., Черняева М. С. **Влияние лекарственных препаратов с антихолинергической активностью на когнитивные функции пациентов 80 лет и старше с эссенциальной артериальной гипертензией**
- 258** Турушева А. В., Котовская Ю. В., Фролова Е. В., Киселева Г. В. **Валидация сердечно-лодыжечного сосудистого индекса как маркера риска инсульта в популяциях пациентов пожилого возраста Санкт-Петербурга и Башкортостана**
- 267** Золотовская И. А., Дупляков Д. В., Зюзина Т. В., Давыдкин И. Л. **Депрескрайбинг антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией старше 60 лет (результаты наблюдательной программы «ГРАНАТ»)**
- 278** Стрельникова М. В., Синеглазова А. В., Сумеркина В. А., Чулков В. С. **Гуморальные медиаторы жировой ткани у мужчин с острым коронарным синдромом и артериальной гипертензией**

Content:

- 214** Kochetkov A. I., De V. A., Voevodina N. Yu., Chachiashvili M. V., Grishina A. V., Ostroumova O. D. **The application of the STOPP/START criteria in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus and essential hypertension at the endocrinology department of a multidisciplinary hospital**
- 225** Dudinskaya E. N., Tkacheva O. N., Matchekhina L. V., Kotovskaya Yu. V., Leontieva I. V., Kovalev I. A., Shkolnikova M. A. **Replicative cell ageing: the role of insulin resistance in patients with arterial hypertension**
- 232** Vorobyeva N. M., Tkacheva O. N., Kotovskaya Yu. V. **How does blood pressure level influence 5-year survival in the middle and late old age subjects?**
- 246** Ostroumova O. D., Kulikova M. I., Sychev D. A., Golovina O. V., Chernyaeva M. S. **The effect of anticholinergic medications on cognitive function of patients 80 years and older with essential hypertension**
- 258** Turusheva A. V., Kotovskaya J. V., Frolova E. V., Kiseleva G. V. **Validation of cardio-ankle vascular index as a marker of risk of stroke in older adults in St Petersburg and Bashkortostan**
- 267** Zolotovskaya I. A., Duplyakov D. V., Zyuzina T. V., Davydkin I. L. **Deprescribing of hypotensive therapy in hypertensive patients over 60 years (results of the program "GRANAT")**
- 278** Strelnikova M. V., Sineglazova A. V., Sumerkina V. A., Chulkov V. S. **Humoral mediators in men with acute coronary syndrome and hypertension**

Содержание:

- 285** Кобалава Ж. Д., Троицкая Е. А.,
Маркова М. А., Хрулева Ю. В.
**Приверженность больных артериальной
гипертонией при использовании тройной
фиксированной комбинации амлодипина,
индапамида и периндоприла (результаты
программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО)**
- 295** Кореннова О. Ю., Турушева Е. А.,
Подольная С. П., Приходько Е. П.,
Юхина Ю. Е., Савченко М. В.,
Старинская С. Н., Шукиль Л. В., Друк И. В.,
Ряполова Е. А. **Эффективность и переноси-
мость фиксированной комбинации
бисопролола и периндоприла при лечении
пациентов с артериальной гипертензией
после реваскуляризации по поводу
острого коронарного синдрома**
- 307** Драгунов Д. О., Соколова А. В.,
Арутюнов Г. П., Латышев Т. В.
**Модификация суточного профиля
артериального давления у больных
гипертонической болезнью и сахарным
диабетом 2-го типа**

Content:

- 285** Kobalava Zh. D., Troitskaya E. A.,
Markova M. A., Khruleva Yu. V.
**Medical adherence in hypertensive patients
treated by triple fixed-dose combination
of amlodipine/indapamide/perindopril
arginine (results of the Study
DOKAZATEL'STVO)**
- 295** Korennova O. Yu., Turusheva E. A.,
Podolnaya S. P., Prikhodko E. P.,
Yukhina Yu. E., Savchenko M. V.,
Starinskaya S. N., Shukil L. V., Druk I. V.,
Ryapolova E. A. **Efficacy and tolerability
of a fixed combination of bisoprolol and
perindopril in the treatment of hypertensive
patients after revascularization for acute
coronary syndrome**
- 307** Dragunov D. O., Sokolova A. V.,
Arutyunov G. P., Latyshev T. V.
**Modification of the daily blood pressure
profile in hypertensive patients
with type 2 diabetes mellitus**



Глубокоуважаемые читатели!

Перед вами очередной номер журнала «Артериальная гипертензия», и он посвящен одному из активно развивающихся в последние годы разделу медицины — гериатрии.

Гериатрия — раздел внутренней медицины, специализирующийся на лечении пожилых людей. Критерии выделения гериатрических пациентов мало зависят от паспортного (фактического) возраста человека. Врачу всех специальностей необходимо понимать различия между «хронологически старыми» и «физиологически старыми» людьми. Именно последним специальные гериатрические подходы к тактике их ведения могут принести огромную пользу. «Физиологически старые» пациенты — это лица с синдромом «хрупкости» (старческой астении) или ослабленные пациенты с множеством хронических заболеваний (мультиморбидные пациенты), гериатрических синдромов и социальных проблем. При этом необходимо помнить, что главной проблемой пожилого пациента являются снижение качества его жизни и потеря автономности (независимости от помощи окружающих).

Артериальная гипертензия — классическое «возраст-ассоциированное» заболевание, ее частота у лиц старших возрастных групп превышает 80%. К большому сожалению, пациенты старческого возраста, с наличием старческой астении, выраженными когнитивными нарушениями и деменцией, не принимали участия в многочисленных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях по артериальной гипертензии, поэтому ключевые вопросы их ведения (целевой уровень артериального давления, выбор антигипертензивных препаратов и возможность их депрескрайбинга,

а также многие другие) не разработаны. Артериальная гипертензия у гериатрических пациентов неразрывно связана с мультиморбидностью, полипрагмазией, что повышает риск развития нежелательных побочных реакций лекарственных средств и снижает качество жизни больных.

Необходимо помнить, что основной задачей лечения в гериатрии является сохранение автономности и качества жизни пожилого человека, что обуславливает применение цель-ориентированного подхода к лечению в гериатрической медицине с тщательным рассмотрением риска и пользы возможных вмешательств.

На страницах этого номера журнала вы найдете обсуждение самых широких вопросов диагностики и лечения артериальной гипертензии у гериатрических пациентов. В статье Н. М. Воробьевой и соавторов представлены данные, свидетельствующие об отсутствии необходимости низких целевых уровней артериального давления у лиц старше 75 лет. Ряд статей посвящен вопросам выявления факторов риска развития осложнений и/или прогрессирования заболевания у пациентов старших возрастных групп с артериальной гипертензией (А. В. Турушева и соавт.), широко обсуждаются вопросы ведения больных артериальной гипертензией в контексте мультиморбидности (М. В. Стрельникова и соавт., О. Ю. Кореннова и соавт., Д. О. Драгунов и соавт.) и, конечно, вопросы оптимизации фармакотерапии в свете борьбы с полипрагмазией, улучшения когнитивных функций, качества жизни пациентов, снижения лекарственной нагрузки (О. Д. Остроумова и соавт., И. А. Золотовская и соавт., А. И. Кочетков и соавт.).

Все публикации этого номера журнала свидетельствуют о настоятельной потребности выработки специальных подходов диагностики и лечения артериальной гипертензии у пациентов старших возрастных групп, необходимости прежде всего ориентироваться на функциональный и когнитивный статус пожилого пациента, принимать во внимание влияние антигипертензивных препаратов не только на продолжительность жизни пациента, но и прежде всего на его автономность.

Выражаю уверенность в том, что очередной номер журнала будет очень полезен в вашей практической и научной работе.

С уважением,

профессор, д. м. н.,
Президент Российской ассоциации геронтологов и гериатров (РАГГ), директор Российского геронтологического научно-клинического центра
О. Н. Ткачёва

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.4.12-008.331.1

Аспекты практического применения STOPP/START критериев у пациентов старшей возрастной группы с сахарным диабетом 2-го типа и эссенциальной артериальной гипертензией в эндокринологическом отделении многопрофильного стационара

А. И. Кочетков¹, В. А. Де², Н. Ю. Воеводина³,
М. В. Чачиашвили³, А. В. Гришина³, О. Д. Остроумова^{1,2}

¹ Обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Е. О. Мухина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Контактная информация:

Остроумова Ольга Дмитриевна,
ОСП ФГБОУ ВО РНИМУ
им. Н. И. Пирогова
Минздрава РФ «РГНКЦ»,
1-я Леонова ул., д. 16, Москва,
Россия, 129226.
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Статья поступила в редакцию
03.05.19 и принята к печати 25.06.19.

Резюме

Цель исследования — оценить наличие и частоту полипрагмазии и соответствия назначений лекарственных средств (ЛС) критериям STOPP/START у пациентов 65 лет и старше с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и эссенциальной артериальной гипертензией (АГ), находящихся на лечении в эндокринологическом отделении многопрофильного стационара. **Материалы и методы.** Последовательно включены данные историй болезни 260 пациентов в возрасте ≥ 65 лет (65–93 лет, средний возраст — $75,2 \pm 6,8$ года, 219 женщин) с СД2 и АГ, поступивших в эндокринологическое отделение многопрофильного стационара в период с 01.10.2018 по 28.02.2019 г. Оценка назначения ЛС производилась по STOPP/START критериям. **Результаты.** Количество пациентов, которым было назначено одновременно 5 препаратов и более (полипрагмазия), составило 211 человек (81,2%). Количество пациентов, которым были назначены потенциально нерекомендованные ЛС, — 58 (22,3%). Количество пациентов, которым не были назначены рекомендованные лекарственные препараты, — 178 (68,5%). Наиболее частые выявленные STOPP критерии: 1) препараты сульфонилмочевины длительного действия (глибенкламид, хлорпропамид, глимепирид) при СД2 (29,5% от всех обнаруженных критериев STOPP); 2) петлевые диуретики при отсутствии клинических признаков сердечной недостаточности (17,9%); 3) производное сульфонилмочевины II поколения (глибенкламид) при СД2 (15,4%). Наиболее частые выявленные START критерии: 1) статины при доку-

ментированной истории коронарного, церебрального или периферического сосудистого заболевания, где функциональный статус пациента остается независимым, а ожидаемая продолжительность жизни — более 5 лет (30,5 % всех обнаруженных критериев START); 2) ацетилсалициловая кислота при ишемической болезни сердца с синусовым ритмом (16,3 %); 3) клопидогрел у пациентов с ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе (15,1 %). **Выводы.** Согласно полученным нами данным, у больных в возрасте 65 лет и старше с СД2 и АГ более чем в 80 % случаев имеет место полипрагмазия. Этим пациентам часто назначаются потенциально нерекомендованные ЛС, существенно снижающие качество жизни и увеличивающие риск развития нежелательных побочных реакций. Этим пациентам также часто не были назначены потенциально рекомендованные ЛС, необходимые для улучшения прогноза, уменьшения количества госпитализаций. Выявленные факты диктуют необходимость оптимизации фармакотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста с СД 2 в условиях стационара.

Ключевые слова: сахарный диабет, артериальная гипертензия, пожилой и старческий возраст, полипрагмазия, STOPP/START критерии

Для цитирования: Кочетков А. И., Де В. А., Воеводина Н. Ю., Чачиашвили М. В., Гришина А. В., Остроумова О. Д. Аспекты практического применения STOPP/START критериев у пациентов старшей возрастной группы с сахарным диабетом 2-го типа и эссенциальной артериальной гипертензией в эндокринологическом отделении многопрофильного стационара. Артериальная гипертензия. 2019;25(3):214–224. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-214-224

The application of the STOPP/START criteria in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus and essential hypertension at the endocrinology department of a multidisciplinary hospital

A. I. Kochetkov¹, V. A. De², N. Yu. Voevodina³,
M. V. Chachiashvili³, A. V. Grishina³, O. D. Ostroumova^{1,2}

¹ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russia

² A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

³ E. O. Mukhin Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia

Corresponding author:

Olga D. Ostroumova,
N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Russian Clinical and Research Center of Gerontology, 16, 1st Leonov street, Moscow, 129226 Russia.

E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Received 3 May 2019;
accepted 25 June 2019.

Abstract

Objective. To assess the polypharmacy and the appropriateness of prescribed drugs according to the STOPP/START criteria of elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and essential arterial hypertension (HTN) at the endocrinology department of a multidisciplinary hospital. **Design and methods.** Medical records of 260 patients ≥ 65 years old (65–93 years old, average age — $75,2 \pm 6,8$ years, 219 women) with T2DM and HTN admitted to the endocrinology department of the multidisciplinary hospital (Moscow, Russia) were analyzed according to the “STOPP/START” criteria. **Results.** Five and more medications (polypharmacy) were simultaneously prescribed in 211 people (81,2 %). We identified that potentially not recommended (which should be avoided in certain cases) drugs were prescribed to 58 patients (22,3 %). At the same time 178 patients

(65,4%) did not get prescription for the recommended medications. The most frequent identified STOPP criteria included: 1) glibenclamide or chlorpropamide or glimepiride in patients with T2DM (29,5%); 2) loop diuretics in the absence of clinical signs of heart failure (17,9%); 3) glibenclamide in T2DM (15,4%). The most frequent START criteria included: 1) statin therapy in patients with the documented history of coronary, cerebral or peripheral vascular disease, where the patient's functional status remains independent for daily activities and life expectancy is more than 5 years (30,5%); 2) aspirin with the documented history of atherosclerotic coronary disease in patients with sinus rhythm (16,3%); 3) clopidogrel with a documented history of cerebral or peripheral vascular disease (15,1%). **Conclusions.** According to our data, in patients aged 65 years and older with T2DM and HTN, polypharmacy occurs in more than 80% of cases. In patients ≥ 65 years old with T2DM potentially not recommended drugs are often administered, while recommended medications are not prescribed. Our findings demonstrate the need for optimization of pharmacotherapy in elderly and senile patients with T2DM and HTN.

Key words: diabetes mellitus, hypertension, older people, polypharmacy, STOPP/START criteria

For citation: Kochetkov AI, De VA, Voevodina NYu, Chachiashvili MV, Grishina AV, Ostroumova OD. The application of the STOPP/START criteria in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus and essential hypertension at the endocrinology department of a multidisciplinary hospital. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(3):214–224. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-214-224

Введение

За последние годы в Российской Федерации почти на 7 миллионов человек увеличилось количество людей старше трудоспособного возраста [1]. С увеличением продолжительности жизни ассоциировано увеличение количества пациентов с так называемыми возраст-ассоциированными заболеваниями, в частности, с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) и другими [1]. Для людей старших возрастных групп характерна полиморбидность — одновременное наличие нескольких хронических заболеваний [3] и, следовательно, одновременное назначение большого количества лекарственных средств (ЛС) — полипрагмазия [3, 4]. Так, пациентам пожилого и старческого возраста при наличии ≥ 6 сопутствующих заболеваний в 47,7% случаев одновременно назначают 4–9 ЛС, в 41,7% случаев — 10 и более ЛС одновременно [5]. Полипрагмазию считают главной причиной развития нежелательных побочных реакций (НПР) у больных старших возрастных групп, что, в свою очередь, обуславливает повышение частоты госпитализаций и их продолжительности, смертности, снижение качества жизни пациентов [4].

Существует ряд мер, направленных на борьбу с полипрагмазией, к которым относится применение специально разработанных критериев оценки лекарственных назначений, в частности, критерии Бирса, STOPP/START критерии и другие [4]. Данные критерии позволяют не только избежать ненужных назначений ЛС, но и улучшить качество проводимой фармакотерапии. Так, при оптимизации лекарственных назначений с помощью критериев STOPP/START в первые 72 часа после госпитализации значительно снижался абсолютный риск возник-

новения НПР (на 9,3%), а также в среднем на 3 дня уменьшалась продолжительность госпитализации [4, 6].

Целью настоящего исследования была оценка наличия и частоты полипрагмазии и соответствия назначений ЛС критериям STOPP/START у пациентов 65 лет и старше с СД2 и эссенциальной АГ, находящихся на лечении в эндокринологическом отделении многопрофильного стационара.

Материалы и методы

В ходе исследования последовательно проанализированы данные из историй болезни 260 пациентов в возрасте 65 лет и старше с СД2 и эссенциальной АГ, поступивших на лечение в эндокринологическое отделение многопрофильного стационара в период с 01.07.2018 по 28.02.2019 г. Критерии включения в исследование: 1) пациенты с СД2 обоего пола; 2) возраст пациентов на момент поступления в стационар 65 лет и более; 3) наличие сопутствующей эссенциальной АГ I–III стадии. Основные критерии невключения: 1) возраст < 65 лет; 2) СД 1-го типа; 3) перевод пациента в эндокринологическое отделение из других отделений стационара.

Анализ проведен на предмет лекарственных назначений, в том числе назначений потенциально нерекомендованных ЛС и отсутствия потенциально рекомендованных ЛС в соответствии с критериями STOPP/START [4].

Статистическая обработка данных выполнялась в программном пакете Statistics 8. Для качественных номинальных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах (%). Нормальность распределения получен-

ных параметров оценивалась при помощи критерия Шапиро–Уилка. Описание выборки для нормально распределенных параметров производили путем определения среднего значения (Mean) со стандартным отклонением (standart deviation, SD).

Результаты

За период с 01.07.2018 по 28.02.2019 г. в эндокринологическое отделение многопрофильного стационара Москвы в плановом порядке поступили 836 пациентов с диагнозом «сахарный диабет 1-го или 2-го типа», из них в возрасте ≥ 65 лет с диагнозом СД2 — 316 больных (37,8%). Среди пациентов в возрасте 65 лет и старше с СД2 у 260 человек (82,3%) имела место сопутствующая эссенциальная АГ I–III стадии. Нами проанализированы данные историй болезни этих 260 пациентов (219 женщин, возраст 65–93 года, средний возраст $75,2 \pm 6,8$ года) с СД2 и АГ на предмет количества одновременно назначенных ЛС и их соответствия критериям

STOPP/START. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Количество пациентов, которым было назначено одновременно 5 препаратов и более, составило 211 человек (81,2%). Один препарат был назначен 2 больным (0,8%), 2 препарата — 3 (1,2%) пациентам, одновременно 3 препарата принимали 16 (6,2%) больных, а 4 препарата — 28 (10,8%) человек. Среднее количество одновременно назначенных препаратов (в среднем у одного пациента) составило $7,03 \pm 2,82$.

Согласно критериям STOPP/START, выявлены 344 рекомендуемых, но не назначенных ЛС (178 пациентов (68,5%), у которых выявлены критерии START), и 78 потенциально нерекомендуемых, но назначенных ЛС (58 пациентов (22,3%), у которых выявлены критерии STOPP). Потенциально нерекомендованные ЛС (STOPP критерии) представлены в таблице 2 (представлены STOPP критерии, которые выявлены более чем в 1% случаев).

Таблица 1

ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ

Показатель	Больные с СД2 и АГ (n = 260)
Средний возраст, годы	$75,2 \pm 6,8$
Количество женщин, абс. (%)	219 (84,2%)
Количество мужчин, абс. (%)	41 (15,8%)
Среднее систолическое АД, мм рт. ст.	$139,2 \pm 18,4$
Среднее диастолическое АД, мм рт. ст.	$79,8 \pm 9,4$
Средняя частота сердечных сокращений, уд/мин	$81,7 \pm 17,6$
Средний индекс массы тела, кг/м ²	$29,99 \pm 6,08$
Сопутствующие заболевания	
Количество пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе, абс. (%)	57 (21,9%)
Количество пациентов со стенокардией II–III ФК, абс. (%)	17 (6,5%)
Количество пациентов с ХСН ФК I–III	37 (14,2%)
Количество пациентов с ФП, абс. (%)	40 (15,4%)
Количество пациентов с инсультом в анамнезе, абс. (%)	43 (16,5%)
Количество пациентов с деменцией, абс. (%)	3 (1,2%)
Количество пациентов с заболеваниями периферических артерий, абс. (%)	26 (10,0%)
Количество пациентов с язвенной болезнью желудка и/или двенадцатиперстной кишки, абс. (%)	14 (5,4%)
Количество пациентов с аденомой/доброкачественной гиперплазией предстательной железы, абс. (%)	6 (2,3%)
Креатинин, мкмоль/л	$103,8 \pm 48,7$
Средняя СКФ, мл/мин/1,73 м ²	$55,3 \pm 18,5$
Количество пациентов с СКФ 59–45 мл/мин/1,73 м ² , абс. (%)	63 (24,2%)
Количество пациентов с СКФ 44–30 мл/мин/1,73 м ² , абс. (%)	62 (23,8%)
Количество пациентов с СКФ 29–15 мл/мин/1,73 м ² , абс. (%)	13 (5,0%)
Количество пациентов с СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м ² , абс. (%)	1 (0,4%)

Примечание: СД2 — сахарный диабет 2-го типа; АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; ФК — функциональный класс; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФП — фибрилляция предсердий; СКФ — скорость клубочковой фильтрации. Данные представлены в виде $M \pm SD$.

ВЫЯВЛЕННЫЕ КРИТЕРИИ STOPP

Критерий	Количество, абс. (доля от всех обнаруженных критериев STOPP)	Доля от общего количества больных СД2 и АГ
1. Препараты сульфонилмочевины длительного действия (глибенкламид, хлорпропамид, глимепирид) при сахарном диабете 2-го типа	23 (29,5 %)	8,8 %
2. Петлевые диуретики при отеках нижних конечностей при отсутствии клинических признаков сердечной недостаточности	14 (17,9 %)	5,4 %
3. Производное сульфонилмочевины II поколения (глибенкламид) при сахарном диабете 2-го типа	12 (15,4 %)	4,6 %
4. НПВП без ингибиторов протонной помпы или H ₂ -блокаторов или мизопростолола при язвенной болезни	4 (5,1 %)	1,5 %
5. НПВП при СКФ 20–50 мл/мин/1,73 м ²	3 (3,8 %)	1,2 %
6. Антикоагулянты (варфарин и НОАК) совместно с НПВС (с большинством НПВП, кроме селективных ингибиторов ЦОГ2)	3 (3,8 %)	1,2 %
7. Бета-блокаторы при сахарном диабете с частыми (более 1 раза в месяц) эпизодами гипогликемии	3 (3,8 %)	1,2 %

Примечание: СД2 — сахарный диабет 2-го типа; АГ — артериальная гипертензия; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; НОАК — непрямые оральные антикоагулянты; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства; ЦОГ2 — циклооксигеназа второго типа. Представлены STOPP-критерии, которые выявлены в $\geq 1\%$ случаев.

Неназначенные, но потенциально рекомендованные ЛС (START критерии) суммированы в таблице 3 (представлены START критерии, которые выявлены более чем в 1 % случаев).

Обсуждение

У больных пожилого и старческого возраста значительно чаще, по сравнению с пациентами молодого и среднего возраста, встречается полипрагмазия [4]. Полипрагмазия у лиц данной возрастной группы сопряжена со значительным повышением риска НПР, увеличением длительности госпитализации и ухудшением исходов [4, 7].

Следует отметить, что общепризнанного определения понятия «полипрагмазия» не существует. В специально проведенном анализе англоязычной литературы в 2017 году было обнаружено 138 дефиниций понятия «полипрагмазия» [4]. Из приказов Минздрава России № 575 н от 2 ноября 2012 года и № 1175 н от 20 декабря 2012 года вытекает, что под полипрагмазией следует понимать одновременное назначение 5 и более ЛС [8, 9]. В нашем исследовании частота одновременного назначения ≥ 5 ЛС у пациентов в возрасте 65 лет и старше с СД2 и АГ превысила 80 % (81,2 %). Это существенно превосходит зарубежные данные: так, в исследовании В. Novstadius и соавторов (2012) полипрагмазия у лиц 60–69 лет отмечена в 7,4–28,6 % случаев, в возрасте ≥ 80 лет —

в 18,6–51,8 % случаев вне зависимости от пола [10]. Пациентам этих двух возрастных групп при наличии 6 и более сопутствующих заболеваний в 47,7 % случаев назначают одновременно 4–9 ЛС, а в 41,7 % — 10 и более ЛС [5].

Как уже было упомянуто выше, полипрагмазия резко повышает риск развития НПР у гериатрических пациентов, поскольку у людей пожилого и старческого возраста риск развития НПР увеличен из-за физиологических изменений организма, обусловленных процессом старения, которые потенциально влияют на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС и, следовательно, на безопасность фармакотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста [11]. Так, НПР при приеме одного ЛС у больных пожилого и старческого возраста возникают в 10 %, при приеме > 10 ЛС уже в 100 % случаев, при этом летальность близка к 10 % [5].

Поэтому борьба с полипрагмазией в гериатрической практике приобретает особое значение. С этой целью разработан ряд методологических подходов [4], одним из которых является использование валидированных STOPP/START критериев [4, 12–14]. Их применяют с целью выявления потенциально нерациональных назначений лекарственных препаратов. STOPP/START критерии используют не только для научных исследований, но и в качестве клинических рекомендаций в ряде стран Америки, Европы, Азии, Австралии.

Таблица 3

ВЫЯВЛЕННЫЕ КРИТЕРИИ START

Критерий	Количество, абс. (доля от всех обнаруженных критериев START)	Доля от общего количества больных СД2 и АГ
1. Статины при документированной истории коронарного, церебрального или периферического сосудистого заболевания, где функциональный статус пациента остается независимым при повседневной жизни, а ожидаемая продолжительность жизни — более 5 лет	105 (30,5%)	40,4%
2. Ацетилсалициловая кислота при ИБС с синусовым ритмом	56 (16,3%)	21,5%
3. Клопидогрел у пациентов с ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе	52 (15,1%)	20%
4. ИАПФ и БРА при диабетической нефропатии (протеинурии или альбуминурии > 30 мг/сут), биохимическом ухудшении почечной функции (СКФ < 50 мл/мин/1,73 м ²)	28 (8,1%)	10,7%
5. Варфарин при ФП	25 (7,3%)	9,6%
6. Антигипертензивная терапия при систолическом АД более 160 мм рт. ст.	20 (5,8%)	7,7%
7. Витамин D у пожилых пациентов (выходящих из дома) с остеопенией или падениями в анамнезе	14 (4,1%)	5,4%
8. ИАПФ при ХСН	12 (3,5%)	4,6%
9. Кальций и витамин D у пациентов с остеопорозом (радиологически доказанным) и у пациентов, имеющих предшествующий перелом (из-за хрупкости костей) или приобретенный дорсальный кифоз	7 (2,0%)	2,7%
10. Ингаляционные бета-2-агонисты и антихолинергические препараты при бронхиальной астме или ХОБЛ легкой и средней степени тяжести	7 (2,0%)	2,7%
11. Альфа-1-адреноблокаторы при простатите, когда простатэктомия не представляется необходимой	4 (1,2%)	1,6%
12. Ингибиторы протонной помпы при тяжелой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пептической стриктуре, требующей дилатации	3 (0,9%)	1,2%
13. Регулярный прием ингаляционных кортикостероидов при среднетяжелой бронхиальной астме или ХОБЛ, когда ОФВ1 отклоняется от должной величины, и с повторяющимися обострениями, требующими лечения пероральными кортикостероидами	3 (0,9%)	1,2%

Примечание: СД2 — сахарный диабет 2-го типа; АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II 1-го типа; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ФП — фибрилляция предсердий; АД — артериальное давление; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ОФВ1 — объем форсированного выдоха за первую секунду. Представлены START критерии, которые выявлены в $\geq 1\%$ случаев.

В настоящем исследовании у больных в возрасте 65 лет и старше с СД2 и АГ наиболее часто из STOPP критериев встречалось необоснованное назначение производных сульфонилмочевины длительного действия (глибенкламид, хлорпропамид, глимепирид) при СД2 (8,8% случаев, 29,5% от всех STOPP критериев), а также назначение производного сульфонилмочевины II поколения глибенкламида (4,6% случаев, 15,4% от всех STOPP критериев). На фоне этих сахароснижающих ЛС повышен риск развития гипогликемии, особенно у больных

пожилого и старческого возраста, поэтому их назначение нельзя считать оптимальным [15]. Наибольший риск развития гипогликемии из производных сульфонилмочевины отмечен на фоне применения глибенкламида (20–30%), для сравнения — частота гипогликемии на фоне лечения глимепиридом — 2–4% [15, 16]. Гипогликемия способствует возникновению аритмии, повышает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе инфаркта миокарда, способствует развитию и прогрессированию когнитивных нару-

шений, в том числе деменции, увеличивает риск падений и переломов, а также ассоциирована с повышенной сердечно-сосудистой и общей смертностью больных старших возрастных групп [17, 18]. Представляется очень важным факт, что больные, принимающие ≥ 5 ЛС, имеют больший риск развития гипогликемии: относительный риск (ОР) 1,3 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,1–1,5) [19]. М. Noale и соавторы (2016) у пожилых больных (средний возраст 73 года) с СД также обнаружили статистически значимую взаимосвязь между наличием эпизодов гипогликемии и приемом ≥ 5 рецептурных ЛС [20]. Следует также учитывать и потенциальные межлекарственные взаимодействия: некоторые ЛС тормозят метаболизм и тем самым усиливают эффект препаратов сульфонилмочевины и риск гипогликемии [21]. К таким препаратам, в частности, относятся ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), неселективные β -адреноблокаторы, блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, бигуаниды, салицилаты (парацетамол), непрямые антикоагулянты и многие другие [21, 22].

На втором месте среди потенциально нерекommendованных назначений в нашем исследовании оказалось использование петлевых диуретиков при отсутствии клинических признаков сердечной недостаточности (5,4 % случаев, 17,9 % от всех STOPP критериев). Необоснованного применения петлевых диуретиков следует особенно избегать у лиц пожилого и старческого возраста, поскольку на фоне их применения повышен риск развития нарушений водно-электролитного баланса (гиповолемии, гипокалиемии, гипонатриемии, гиперурикемии, гипокальциемии, гипомагниемии), головокружения, ортостатической гипотензии [23]. Каждый из этих побочных эффектов усугубляет имеющиеся у пожилых лиц физиологические особенности, обусловленные старением. Так, например, гиповолемия и/или гипонатриемия способствуют развитию ортостатической гипотензии, головокружения, сухости кожи и слизистых оболочек, гипокалиемия — экстрасистолии, атонии мышц, депрессии и другого; гипомагниемия — нарушения ритма сердца, головных болей, головокружения, тремора, судорог, снижения памяти; гипокальциемия — нарушения ритма сердца, сухости и онемения кожи, повышенной кровоточивости, судорог и другое [23]. К редким, но очень серьезным побочным эффектам петлевых диуретиков относится ототоксичность, что может обуславливать не только развитие истинного головокружения (вертиго), но и снижение слуха вплоть до глухоты [24]. Поэтому для лечения АГ согласно

Европейским рекомендациям 2018 года [25], петлевые диуретики показаны пациентам любого возраста только в случае снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м².

Нами были выявлены и случаи необоснованного/некорректного назначения НПВП: либо их применяли без ингибиторов протонной помпы или H_2 -блокаторов или мизопростолола при язвенной болезни (1,5 % случаев, 5,1 % от всех выявленных STOPP критериев), либо при СКФ 20–50 мл/мин/1,73 м² (1,2 % случаев, 3,8 % от всех выявленных STOPP критериев). НПВП — одна из наиболее широко применяемых фармакологических групп ЛС: в развитых странах эти препараты принимают 20–30 % лиц пожилого и старческого возраста [26]. В старших возрастных группах возрастает риск развития НПВП-гастропатии [27]. К факторам риска развития НПВП-гастропатии помимо пожилого возраста относят наличие язвенной болезни в анамнезе, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы и печени, высокую дозу НПВП, одновременный прием антикоагулянтов [26]. Не менее значимыми являются и кардиоваскулярные НПР при применении НПВП. В настоящее время установлено, что длительное применение препаратов данной группы у лиц старше 60 лет — независимый предиктор возникновения АГ (относительный риск составляет 1,4), а у больных АГ при сопутствующем приеме НПВП статистически значимо на 29 % ухудшается контроль артериального давления (АД) [28]. Риск развития хронической сердечной недостаточности возрастает в 2,2 раза, кроме того, установлено, что каждое пятое обострение у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности связано с приемом НПВП [28].

Из потенциально рекомендованных ЛС чаще всего в настоящем исследовании не были назначены статины (в 40,4 % случаев (!), 30,5 % от всех выявленных критериев START). Хорошо известно, что применение статинов приводит к улучшению прогноза больных со стабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС): сердечно-сосудистая смертность снижается на 42 %, а смертность от всех причин — на 30 % [29]. У пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей вне зависимости от исходного уровня холестерина терапия статинами уменьшает риск сердечно-сосудистых событий (на 20 %), смертности от всех причин (на 14 %), риск ишемических осложнений со стороны нижних конечностей, прогрессирования перемежающей хромоты (примерно на 18 %) [30]. У пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий, ранее не страдавших сердечно-сосудистыми

заболеваниями, лечение статинами снижает частоту инсульта (в среднем на 21 % в зависимости от этиологии инсульта и обследованной когорты пациентов) [30]. Применение статинов у пациентов с перенесенным атеротромботическим ишемическим инсультом статистически значимо снижает риск повторного инсульта (на 12 %), а также инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти [30]. Все вышеперечисленные положения закреплены в Европейских рекомендациях по дислипидемии [30] (класс I, уровень A).

В 20 % случаев (15,1 % от всех выявленных критериев START) в нашем исследовании пациентам с ишемическим инсультом в анамнезе или заболеванием периферических артерий не был назначен клопидогрел. Способность клопидогрела снижать риск атеросклеротических осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смертность) у больных с поражением церебральных, коронарных или периферических артерий была доказана в ряде исследований [31, 32]: CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) [31], CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) [32].

Также часто пациентам, включенным в настоящее исследование, не была назначена ацетилсалициловая кислота (АСК) при наличии у них сопутствующей ИБС (21,5 % случаев, 16,3 % от всех выявленных START критериев). Эффективность АСК доказана при всех формах ИБС (остром коронарном синдроме, после перенесенного инфаркта миокарда, стабильной стенокардии, после аортокоронарного шунтирования и ангиопластики), именно поэтому низкие дозы АСК признаны у этих пациентов препаратом первого выбора [33].

В 10,7 % случаев (8,1 % от всех выявленных START критериев) пациентам с диабетической нефропатией (протеинурия или альбуминурия > 30 мг/сут), биохимическим ухудшением почечной функции (СКФ < 50 мл/мин/1,73 м²) не были назначены ИАПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II. Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является наиважнейшей в терапии почечной патологии у больных СД, обеспечивая основной ренопротективный и противовоспалительный эффекты [25]. В новых Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2018 года [25] подчеркивается, что назначение блокаторов РААС — это терапия первой линии в лечении больных АГ с диабетической/недиабетической нефропатией при наличии протеинурии в комбинации с диуретиками и/или антагонистами кальция (уровень доказанности IA).

Не может не вызывать удивление, что в 7,7 % случаев (20 больных, 5,8 % от всех выявленных START критериев) пациентам с СД2 и АГ вообще не была назначена антигипертензивная терапия при систолическом АД более 160 мм рт. ст. (при поступлении). Согласно Европейским рекомендациям 2018 года [25], начало медикаментозной антигипертензивной терапии у пациентов с сопутствующим СД2 должно инициироваться при уровне АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., а целевые уровни АД у таких больных в возрасте 65 лет и/или с наличием хронической болезни почек составляют 130–139/70–79 мм рт. ст. Снижение АД до целевых уровней является важнейшей целью профилактики макрососудистых и почечных осложнений у пациентов с АГ и СД2 [25].

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, оно проводилось в одном отделении одного из многопрофильных стационаров Москвы. В других отделениях этого же стационара и в других стационарных лечебных учреждениях, в том числе в других регионах, ситуация с назначением ЛС данной категории пациентов может быть иной. В связи с пилотным характером настоящего исследования сравнения подходов к фармакотерапии у пациентов в возрасте 65 лет и старше с СД2 и АГ не входило в его цели и задачи. Однако этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении в будущих исследованиях. Также, в связи с пилотным характером исследования, предпосылкой к его проведению являлась попытка понимания, какой процент пациентов определенной возрастной категории, поступающих в отделение, имеет сочетание СД2 и АГ, соответствия лекарственных назначений в стационаре существующим специальным чек-листам, применяемым в рутинной зарубежной клинической практике, выявления конкретных групп препаратов, не соответствующих рекомендациям по назначению пациентам данной возрастной группы. В связи с этим имеется второе ограничение — объем выборки ограничивался указанным периодом в 7 месяцев в связи со стабильностью закупочной политики стационара, поэтому окончательная выборка составила 260 пациентов. В дальнейшем необходимо проведение более крупномасштабного анализа с расчетом объема выборки для проверки различных статистических гипотез.

Заключение

Таким образом, согласно полученным нами данным, у больных в возрасте 65 лет и старше с СД2 и АГ более чем в 80 % случаев имеет место

полипрагмазия. Этим пациентам часто назначаются потенциально нерекомендованные ЛС, существенно снижающие качество жизни и увеличивающие риск развития развития НПР. Этим пациентам также часто не были назначены потенциально рекомендованные ЛС, необходимые для улучшения прогноза, уменьшения количества госпитализаций. Выявленные нами факты диктуют необходимость оптимизации фармакотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста с СД2 в условиях стационара. STOPP/START критерии могут и должны использоваться во всех стационарных и амбулаторных учреждениях здравоохранения для оптимизации фармакотерапии пациентов старше 65 лет.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Суринов А. Е., Баранов Э. Ф., Безбородова Т. С., Бобылев С. Н., Бугакова Н. С., Гохберг Л. М. и др. Россия в цифрах 2018. Краткий статистический сборник. М.: Росстат, 2018. 255 с. [Surinov AE, Baranov EF, Bezborodova TS, Bobylev SN, Bugakova NS, Gokhberg LM et al. Russia in numbers 2018. A brief statistical compilation. M.: Rosstat, 2018. 255 p. In Russian].
- Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В., Исаков М. А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Diabetes Mellitus. 2018;21(3):144–159. doi:10.14341/DM9686 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. Diabetes mellitus in the Russian Federation: prevalence, incidence, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. Diabetes Mellitus. 2018;21(3):144–159. doi:10.14341/DM9686. In Russian].
- Оганов Р. Г., Симаненков В. И., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Барбараш О. Л., Бойцов С. А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5–66. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>. [Oganov RG, Simanenkova VI, Bakulin IG, Bakulina NV, Barbarash OL, Boytsov SA et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18 (1):5–66. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>. In Russian].
- Сычев Д. А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. 2-е изд. СПб.: ЦОП «Профессия», 2018. 272 с. [Sychev DA. Polypharmacy in clinical practice: a problem and solutions. 2nd edition. St. Petersburg: CSC “Professya”, 2018. 272 p. In Russian].
- Payne R, Avery A, Duerden M, Saunders C, Simpson C, Abel G. Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70(5):575–581. doi:10.1007/s00228-013-1639-9
- O'Connor MN. Adverse drug reactions in older people during hospitalisation: prevalence, risk factors and recognition. Unpublished MD thesis. University College Cork. Cork: 2013.
- Garfinkel D, Zur-Gil S, Ben-Israel J. The war against polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people. Isr Med Assoc J. 2007;9(6):430–434.
- Об утверждении порядков оказания медицинской помощи по профилю «клиническая фармакология»: приказ Минздрава России от 2 ноября 2012 года № 575 н. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9146-prikaz-ministerstva-zdravooxraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-2-noyabrya-2012-g-575n-ob-utverzhdanii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-po-profilu-klinicheskaya-farmakologiya>. [On the order of the medical care within the specialty “clinical pharmacology” #575n. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9146-prikaz-ministerstva-zdravooxraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-2-noyabrya-2012-g-575n-ob-utverzhdanii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-po-profilu-klinicheskaya-farmakologiya>. In Russian].
- Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения: приказ Минздрава России от 20 декабря 2012 года № 1175 н. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9171-prikaz-ministerstva-zdravooxraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-20-dekabrya-2012-g-1175n>. [On the order of the administration and prescription of medications, order of the prescription format, recording and storing: order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated by 20.12.2012 #1175n. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9171-prikaz-ministerstva-zdravooxraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-20-dekabrya-2012-g-1175n>. In Russian].
- Hovstad B, Hovstad K, Astrand B, Petersson G. Increasing polypharmacy — an individual-based study of the Swedish population 2005–2008. BMC Clin Pharmacol. 2012;10:16. doi:10.1186/1472-6904-10-16
- Hajjar ER, Gray SL, Slatum PW, Starner CI et al. Geriatrics. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR et al. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach. 9th ed. McGraw-Hill Education. 2014;107–118.
- Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony D. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. Arch Intern Med. 2011;171(11):1013–1019. doi:10.1001/archinternmed.2011.215
- Barry P, Gallagher P, Ryan C, O'Mahony D. START (screening tool to alert doctors to the right treatment) — an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. Age and Ageing. 2007;36(6):632–638. doi:10.1093/ageing/afm118
- O'Mahony D, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Hamilton H, Barry P et al. STOPP & START criteria: a new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. European Geriatric Medicine. 2010;1(1):45–51. doi:10.1016/j.eurger.2010.01.007
- Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю., Викулова О. К., Галстян Г. Р., Кураева Т. Л. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. — 8-й выпуск. Сахарный диабет. 2017;20(1S):1–121. <https://doi.org/10.14341/DM20171S8> [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Vikulova OK, Galstyan GR, Kuraeva TL et al. Standards of specialized diabetes care. Ed. by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 8th edition. Diabetes mellitus. 2017;20(1S):1–121. <https://doi.org/10.14341/DM20171S8> In Russian].
- Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other

secretagogues and with insulin. *Diabetes Care*. 2007;30(2):389–394. doi:10.2337/dc06-1789

17. Abdelhafiz AH, Rodríguez-Mañas L, Morley JE, Sinclair AJ. Hypoglycemia in older people — a less well recognized risk factor for frailty. *Aging and Disease*. 2015;6(2):156–167. <http://dx.doi.org/10.14336/AD.2014.0330>

18. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *Br Med J*. 2013;347:f4533. <https://doi.org/10.1136/bmj.f4533>

19. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med*. 1997;157(15):1681–1686. <https://doi.org/10.1001/archinte.1997.00440360095010>

20. Noale M, Veronese N, Cavallo Perin P, Pilotto A, Tiengo A, Crepaldi G et al. Polypharmacy in elderly patients with type 2 diabetes receiving oral antidiabetic treatment. *Acta Diabetol*. 2016;53 (2):323–330. <https://doi.org/10.1007/s00592-015-0790-4>

21. Шаронова Л. А., Вербовой А. Ф., Косарева О. В. Роль препаратов сульфонилмочевины в лечении сахарного диабета 2-го типа. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(3):221–228. doi:10.14341/DM2003422–27 [Sharonova LA, Verbovoy AF, Kosareva OV. The role of sulfonylureas in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(3):221–228. doi:10.14341/DM2003422–27. In Russian].

22. РЛС: Фармакологическая группа — Гипогликемические синтетические и другие средства. Доступно по адресу https://www.rlsnet.ru/fg_index_id_292.htm. Дата обращения: 03.05.2019. [RLS: Pharmacological group — Hypoglycemic synthetic and other drugs. [Internet]. Available from: https://www.rlsnet.ru/fg_index_id_292.htm [cited 2019 May 3]. In Russian].

23. Кукес В. Г. Клиническая фармакология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 944 с. [Kukes VG. Clinical pharmacology. M.: GEOTAR-Media, 2006. 944 p. In Russian].

24. Cianfrone G, Pentangelo D, Cianfrone F, Mazzei F, Turchetta R, Orlando MP et al. Pharmacological drugs inducing ototoxicity, vestibular symptoms and tinnitus: a reasoned and updated guide. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011;15(6):601–636.

25. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953–2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940

26. Taylor RJ, Lemtouni S, Weiss K, Pergolizzi JV. Pain management in the elderly: an FDA safe use initiative expert panel's view on preventable harm associated with NSAID. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2012; article ID 196159:9 p. doi:10.1155/2012/196159

27. Wehling M. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in chronic pain conditions with special emphasis on the elderly and patients with relevant comorbidities: management and mitigation of risks and adverse effects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(10):1159–1172. doi:10.1007/s00228-014-1734-6

28. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA. AHA scientific statements use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Circulation*. 2007;115(12):1634–1642. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.181424

29. The Scandinavian Simvastatin Survival Study group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344 (8934):1383–1389. doi:10.1016/S0140-6736(94)90566-5. doi:10.1016/S0140-6736(02)09327-3

30. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999–3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272

31. Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, Gent M. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. CAPRIE Steering Committee and Investigators. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Drug Saf*. 1999;21(4):325–335.

32. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al; CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49 (19):1982–1988. doi:10.1016/j.jacc.2007.03.025

33. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34 (38):2949–3003. doi:10.1093/eurheartj/ehz296

Информация об авторах

Кочетков Алексей Иванович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии и фармакотерапии ОСП ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ «РГНКЦ», ассистент кафедры болезней старения ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, e-mail: ak_info@list.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>;

Де Валерия Анатольевна — студентка ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, 5-й курс, 35-я группа, e-mail: devaleria97@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3900-758X>;

Воеводина Надежда Юрьевна — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части городской клинической больницы им. Е. О. Мухина Департамента здравоохранения Москвы, e-mail: gkb-mukhina@zdrav.mos.ru;

Чачиашвили Мери Васильевна — кандидат медицинских наук, заведующая эндокринологическим отделением городской клинической больницы им. Е. О. Мухина Департамента здравоохранения Москвы, e-mail: gkb-mukhina@zdrav.mos.ru;

Гришина Анна Владимировна — клинический фармаколог, городская клиническая больница им. Е. О. Мухина Департамента здравоохранения Москвы, e-mail: gkb-mukhina@zdrav.mos.ru;

Остроумова Ольга Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии ОСП ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ «РГНКЦ», профессор кафедры факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, e-mail: ostroumova.olga@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>.

Author information

Alexey I. Kochetkov, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Assistant, Department of Internal Diseases, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Russian Clinical and Research Center of Gerontology, e-mail: ak_info@list.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>;

Valeriya A. De, 5th-year Student, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, e-mail: devaleria97@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3900-758X>;

Nadezhda Yu. Voevodina, MD, PhD, Deputy Chief Doctor, E. O. Mukhin Municipal Clinical Hospital, e-mail: gkb-mukhina@zdrav.mos.ru;

Meri V. Chachiashvili, MD, PhD, Head, Endocrinology Department, E. O. Mukhin Municipal Clinical Hospital, e-mail: gkb-mukhina@zdrav.mos.ru;

Anna V. Grishina, MD, Clinical Pharmacologist, E. O. Mukhin Municipal Clinical Hospital, e-mail: gkb-mukhina@zdrav.mos.ru;

Olga D. Ostroumova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Professor, Department of Internal Diseases and Occupational Diseases, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, e-mail: ostroumova.olga@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>.



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

Небилет®

Высокоселективный β_1 – адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами¹



Эффективное снижение АД²



Хорошая переносимость²



**Благоприятное воздействие
на метаболические показатели³**

**Один раз в сутки¹
Два механизма действия¹
Три показания: АГ,
ИБС: профилактика приступов
стенокардии напряжения;
ХСН (в составе
комбинированной терапии)¹**

АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Небилет® П N011417/01 от 03.04.11 с внесенными изменениями от 04.06.12
2. Van Bortel L. M. et al.; Am J Cardiovasc Drugs 2008; 8 (1): 35-44
3. Schmidt A. C. et al.; Clin Drug Invest 2007; 27 (12):841-849

Адрес компании: ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10 БЦ «Башня на набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01 <http://www.berlin-chemie.ru>
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
Отпускается по рецепту врача. Подробная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Небилет®. П N011417/01 от 03.04.11 с внесенными изменениями от 04.06.12
Одобрено 01.2018 RU_Neb_1_2018



Краткая инструкция по применению препарата Небилет® МНН: небиволол. Фармакотерапевтическая группа : селективный блокатор β_1 – адренорецепторов. Показания к применению: артериальная гипертензия; ИБС: профилактика приступов стенокардии напряжения; хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии). Способ применения и дозы: внутрь, один раз в сутки, желательно в одно и то же время, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством воды. Средняя суточная доза для лечения АГ и ИБС – 2,5 – 5 мг/сут. Максимальная суточная доза – 10 мг/сут. Препарат Небилет® может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с другими антигипертензивными средствами. Лечение ХСН необходимо начинать с медленного увеличения дозы до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5 – 5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому компоненту препарата; острая сердечная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); выраженная артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт ст); синдром слабости синусового узла, включая синоурикулярную блокаду; атриовентрикулярная блокада 2 и 3 степ. (без наличия искусственного водителя ритма); брадикардия (ЧСС менее 40 уд/мин); кардиогенный шок; феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; тяжелые нарушения функции печени; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые облитерирующие заболевания периферических сосудов («перемежающая хромота», синдром Рейно); миастения; депрессия; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). С осторожностью: почечная недостаточность; сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе; псориаз; ХОБЛ; АВ-блокада 1 степ.; стенокардия Принципалла (вазоспастическая); возраст старше 75 лет. Побочные эффекты: (частые): более подробную информацию см. в инструкции препарата; со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, слабость, парестезии. Со стороны ЖКТ: тошнота, запор, диарея. Со стороны ССС: частых нет (иногда: брадикардия, острая сердечная недостаточность, АВ-блокада, ортостатическая гипотензия, синдром Рейно).

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1-092:612.67

Роль инсулинорезистентности и артериальной гипертензии в процессах репликативного клеточного старения

Е. Н. Дудинская¹, О. Н. Ткачева¹, Л. В. Мачехина¹,
Ю. В. Котовская¹, И. В. Леонтьева²,
И. А. Ковалев², М. А. Школьников²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Ю. Е. Вельтищева», Москва, Россия

Контактная информация:

Дудинская Екатерина Наильевна,
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»
Минздрава, ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр,
1-ая Леонова ул., д. 16, Москва,
Россия, 129226.
E-mail: katarina.gin@gmail.com

Статья поступила в редакцию
16.04.19 и принята к печати 08.08.19.

Резюме

В обзоре изложены основные сведения о процессах репликативного клеточного и сосудистого старения. Особое внимание уделяется проблеме артериальной гипертензии (АГ) и инсулинорезистентности (ИР). Обсуждаются механизмы возникновения ИР и АГ, их роль в развитии основных возраст-ассоциированных изменений сосудов, трансформации старения сосудов в болезнь, вклад в продолжительность жизни. Рассматриваются возможные пути воздействия на данные процессы.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, активность теломеразы, сосудистое старение, артериальная гипертензия, жесткость сосудов

Для цитирования: Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н., Мачехина Л. В., Котовская Ю. В., Леонтьева И. В., Ковалев И. А., Школьников М. А. Роль инсулинорезистентности и артериальной гипертензии в процессах репликативного клеточного старения. Артериальная гипертензия. 2019;25(3):225–231. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-225-231

Replicative cell ageing: the role of insulin resistance in patients with arterial hypertension

E. N. Dudinskaya¹, O. N. Tkacheva¹, L. V. Matchekhina¹,
Yu. V. Kotovskaya¹, I. V. Leonteva², I. A. Kovalev²,
M. A. Shkolnikova²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University
of Ministry of Health of Russian federation “Russian
Gerontology Research and Clinical Centre”, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University
of Ministry of Health of Russian federation “The Research
and Clinical Institute for Pediatrics named after Academician
Yuri Veltischev”, Moscow, Russia

Corresponding author:

Ekaterina N. Dudinskaya,
Pirogov Russian National Research
Medical University of Ministry
of Health of Russian Federation
“Russian Gerontology Research
and Clinical Centre”,
16, 1st Leonov street, Moscow,
129226 Russia.
E-mail: katarina.gin@gmail.com

Received 16 April 2019;
accepted 8 August 2019.

Abstract

The review presents basic information about the processes of replicative cellular and vascular aging. Special attention is paid to the problem of hypertension and insulin resistance. The mechanisms of the onset of insulin resistance and hypertension, their role in the development of major age-related vascular changes, the transformation of vascular aging into disease, and their contribution to life expectancy are discussed. Possible ways of influencing these processes are considered.

Key words: insulin resistance, telomerase activity, vascular ageing, hypertension, arterial stiffness

For citation: Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Matchekhina LV, Kotovskaya YuV, Leonteva IV, Kovalev IA, Shkolnikova MA. Replicative cell ageing: the role of insulin resistance in patients with arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(3):225–231. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-225-231

Артериальная гипертензия — ведущая причина старения сосудистой стенки

Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что доказано многочисленными исследованиями и неизбежно приводит к развитию сосудистых осложнений, повышает риск развития сердечно-сосудистых катастроф, ухудшает течение и прогноз ССЗ и занимает одно из ведущих мест в структуре смертности (Всемирная организация здравоохранения, 2012) [1].

Изменения сосудов на фоне АГ включают в себя повышение жесткости артерий, утолщение стенки артерий, в первую очередь, за счет утолщения интимы, появление признаков субклинического атеросклероза [2, 3].

Само по себе длительное хроническое повышение АД приводит к утолщению сосудистой стенки (преимущественно меди). АГ-индуцированное ремоделирование стенки артерий является компенсаторной реакцией, направленной на нормализацию ее повышенного напряжения. В отличие от возрастных изменений, внутренняя жесткость компонентов меди у пациентов с АГ практически не отличается от таковой у здоровых лиц [4].

Инсулинорезистентность и состояние сосудистой стенки

Возможно, ключевую роль в изменениях сосудистой стенки играет не только наличие АГ, но и наличие инсулинорезистентности (ИР), которая путем активации окислительного стресса и усиления

хронического воспаления индуцирует ускоренные изменения сосудистой стенки — основу для развития ССЗ [5].

Но неблагоприятное воздействие ИР простирается шире и затрагивает многие звенья сердечно-сосудистого континуума. Установлено, что ИР затрагивает ряд механизмов регуляции артериального давления (АД) [6, 7]. ИР может приводить к повышению артериальной жесткости еще до развития предиабета и сахарного диабета (СД), что было установлено в группе пожилых пациентов с АГ [8]. Это свидетельствует о существовании других, не связанных с накоплением продуктов гликирования, механизмов повышения артериальной жесткости при ИР, которая может вносить свой вклад в течение АГ и на более поздних этапах ее развития, в виде нарушений суточного ритма АД с недостаточным его снижением в ночные часы (ночная гипертензия) [9, 10].

Известно, что в условиях ИР происходит снижение количества эндотелиальных прогениторных клеток, что приводит к снижению активности репаративных процессов в эндотелии при повреждениях и еще более усугубляет хронические дегенеративные состояния [11].

Биология теломер — маркер биологического возраста сосудистой стенки

Возможно, одной из причин разной скорости сосудистых изменений у пациентов с ИР и АГ является изначально разная «генетическая защищенность» сосудов от воздействия внешних повреждающих факторов. Поэтому все больше внимания в последнее время уделяется изучению роли репликативного клеточного старения в развитии изменений стенки сосудов. В качестве биомаркеров репликативного клеточного старения используются длина теломер (ДТ) и активность теломеразы (АТ), которые составляют понятие «биология теломер». Теломеры — это концевые участки молекулы ДНК, состоящие из повторяющейся последовательности нуклеотидов TTAGGG. Теломеры поддерживают стабильность генома, защищая линейные концы хромосом от слияния. Теломерная ДНК соматических клеток постепенно укорачивается при каждом делении клеток вследствие неполной репликации концевых участков. Как только длина теломерной ДНК становится критически низкой, наступает постарение клетки, то есть неспособность ее к дальнейшему делению и репарации повреждений. При этом постаревшая (сенесцентная) клетка сохраняет свою метаболическую активность, являясь источником провоспалительных цитокинов и «замусоривания» внутри- и внеклеточной среды [12]. В работе

А. G. Bodnar и соавторов (1998) теломера была названа «молекулярными часами», определяющими время жизни клеток [13].

Поддерживает ДТ фермент теломераза, которая достраивает теломерные повторы ДНК, относится к классу РНК-зависимых ДНК-полимераз и включает в себя теломеразную обратную транскриптазу (TERT) и теломеразную РНК (TERC), используемую для синтеза теломерной ДНК в качестве матрицы [14]. Высокая АТ наблюдается в эмбриональных, стволовых, раковых клетках и половых клетках человека на протяжении всей его жизни. В клетках с завершенной дифференцировкой АТ снижается и теломеры начинают укорачиваться. Эта картина характерна для большинства клеток эукариот. Однако и здесь есть редкие, но важные исключения: например, высокая АТ выявляется в макрофагах и лейкоцитах [15].

Существующие данные свидетельствуют о связи укорочения теломер с процессами сосудистого старения и развития ССЗ [16]. «Короткие» теломеры связаны с увеличением жесткости сосудистой стенки и ускоренным сосудистым старением. У людей с «короткими» теломерами риск развития ССЗ выше [17, 18]. У лиц с ранним развитием инфаркта миокарда теломеры короче, так же, как у пациентов с каротидным атеросклерозом [19, 20].

АТ по немногочисленным данным является более чувствительным маркером риска развития ССЗ, чем ДТ. Снижение АТ связано с повышенным риском ССЗ, в то время как увеличение АТ *in vitro* способствует увеличению продолжительности жизни клетки [21]. Показано, что ИР и последующее усиление окислительного стресса связаны с ускоренным укорочением теломер [22, 23]. При изучении биомаркеров репликативного старения обнаружена обратная взаимосвязь ДТ с ИР и индексом системного окислительного стресса. У лиц с АГ ДТ и АТ оказались существенно короче и слабее, чем у лиц с нормальным уровнем АД ($p = 0,025$).

Что в большей степени связано с ускоренными изменениями артерий при ИР — репликативное клеточное старение или воздействие гиперинсулинемии?

Гиперинсулинемия, присущая ИР, может сенсibilизировать гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудов, приводя к патологическому сосудистому ремоделированию, развитию раннего атеросклероза и ускоренным сосудистым изменениям. С одной стороны, ИР вследствие усиления хронического воспаления может оказывать негативное влияние на ДТ и АТ и способствовать укорочению теломер в стволовых клетках с последующим сни-

жением их функциональной способности. С другой стороны, сама по себе ИР может быть результатом нарушения процессов дифференциации мезенхимальных прогениторных клеток в зрелые адипоциты при врожденной исходно небольшой длине теломер в стволовых клетках.

В работе А. Fitzpatrick и соавторов (2007) установлена обратная взаимосвязь между ДТ и риском развития СД, выраженностью гипергликемии, степенью повышения диастолического АД, степенью утолщения интима-медиа сонных артерий. Отмечено, что каждое сокращение теломер на 1000 нуклеотидов связано с тройным увеличением риска инфаркта миокарда (отношение рисков (ОР) 3,08, 95 %, доверительный интервал (ДИ) 1,22–7,73) и инсульта (ОР 3,22, 95 %, ДИ 1,29–8,02) [18]. Таким образом, гипотеза о том, что укорочение теломер может быть связано с процессами старения через механизмы с участием окислительного стресса, хронического воспаления и прогрессирования ССЗ, находит подтверждение в последних экспериментальных и клинических исследованиях.

Возможности влияния на процессы старения сосудистой стенки

Поскольку ИР является важным фактором в развитии изменений стенки артерий и биологии теломер, именно она представляет собой подходящую мишень для возможных терапевтических вмешательств.

Многочисленными исследованиями доказано, что у большинства больных СД 2-го типа снижение массы тела позволяет достичь устойчивой компенсации углеводного обмена, снизить выраженность ИР. Кроме снижения массы тела, снижение калорийности питания и увеличение физической активности также улучшают инсулиночувствительность [24]. Роль медикаментозной коррекции ИР в профилактике старения организма была показана в работе I. Vogacka и соавторов (2005). Было установлено, что регенерация митохондрий происходит в ответ не только на ограничение калорийности питания, но и вследствие приема метформина — препарата, снижающего ИР. Этими же авторами было показано, что терапия метформином была связана с более высокой АТ и более длинными теломерами [25].

В экспериментальных исследованиях на червях *Caenorhabditis elegans* прием метформина в зависимости от дозы увеличил продолжительность их жизни на 18–36 % по сравнению с контрольной группой. У мышей увеличение продолжительности жизни отмечалось на 5 % [26]. В российском исследовании изучались не обычные крысы, а биологическая модель, созданная специально для изучения АГ

и ССЗ. Показано, что средняя продолжительность жизни увеличилась на 37,8 % [27].

В ретроспективном клиническом исследовании были проанализированы данные 180000 человек: 78000 с СД 2-го типа, находящиеся на терапии метформином, 12000 человек с СД 2-го типа и терапией препаратами сульфонилмочевины и 90500 здоровых лиц. Результаты показали, что лица с СД 2-го типа, получающие метформин, живут на 15 % дольше здоровых людей. Однако многими диабетологами данное исследование было раскритиковано, особенно учитывая имеющийся конфликт интересов, и его результаты по сей день не считаются однозначными [28].

Большие надежды возлагаются на исследование Targeting age with Metformin (TAME). Это неспонсируемое независимое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, инициированное FDA, с участием 3000 человек в возрасте от 65 до 79 лет. Целью исследования является определение возможностей метформина замедлить развитие возраст-ассоциированных заболеваний: ССЗ, неврологических, онкологических и других. Результаты исследования ожидаются в 2022–2023 годах [29].

Положительное влияние на АТ могут оказывать и блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Подтверждением тому могут служить результаты работы F. Xin с соавторами (2011) [30]. Они изучали ДТ в гломерулярных мезангиальных клетках, ускоренно стареющих под влиянием ангиотензина II (АТII), и роль антагониста АТ-рецептора лозартана в замедлении этого процесса. Клетки были разделены на 3 группы: контрольную группу, группу, на которую воздействовал АТII (10–6 моль/л), и группу АТII + лозартан (лозартан, 10–5 моль/л), затем их культивировали в течение 72 часов. ДТ анализировалась с помощью Саузерн-блоттинга, кроме того изучали клеточную морфологию, определяли β-галактозидазу, экспрессию белков P53 и P21 оценивали с помощью Вестерн-блоттинга. По сравнению с контрольной группой, группа клеток, обработанная АТII, демонстрировала заметно более короткую ДТ, остановку клеточного цикла, усиленное окрашивание β-галактозидазой и повышенную экспрессию P53 и P21. В клетках группы АТII + лозартан отмечались более длинные теломеры, уменьшение β-галактозидазы и P53 и P21. Авторы высказали предположение, что влияние лозартана на ДТ опосредовано его влиянием на АТ [30].

Важными активаторами теломеразы можно считать статины. В исследовании V. Boccardi и соавторов (2013) терапия статинами у пожилых людей

(средний возраст 64 года) была связана с более высокой АТ, более длинными теломерами и более медленным укорочением теломер по сравнению с контрольной группой, не принимающей этот препарат [31]. Влияние статинов на ДТ было опосредовано АТ независимо от возраста, пола и статуса курения. Кроме того, в этом исследовании наблюдалось повышение уровня АТ с увеличением возраста. Учитывая, что в исследованиях на модельных животных и в культуре клеток теломеразы преимущественно действует на более короткие теломеры, авторы высказали предположение о том, что небольшое увеличение АТ с возрастом может способствовать восстановлению более коротких и дисфункциональных теломер. Исследование не только подтвердило роль статинов как новых модуляторов АТ, но и продемонстрировало уменьшение степени укорочения теломер при активации теломеразы.

В российском исследовании показано, что терапия аторвастатином в дозе 20 мг ежедневно на протяжении 12 месяцев была единственным независимым предиктором ($p = 0,05$) изменений АТ (независимо от маркеров хронического воспаления и окислительного стресса) у 100 пациентов с гиперхолестеринемией [32].

Идентификация путей, которые регулируют долголетие, имеет решающее значение для разработки стратегий увеличения продолжительности жизни и улучшения здоровья. Теломеразы представляется выигрышным кандидатом для таких вмешательств. Активация теломеразы химическим или природным активатором может привести к более длительной продолжительности жизни и успешному старению, профилактике возраст-ассоциированных заболеваний.

Заключение

Перспективной областью для исследований является поиск эффективной терапии основных хронических заболеваний, нацеленной не только на лечение непосредственно заболевания, но и на замедление процессов старения. Хотя этот процесс и является многофакторным, вышеперечисленные исследования позволяют характеризовать ИР как важнейший фактор возрастных сосудистых изменений в организме: повышение жесткости сосудистой стенки, укорочение ДТ, развитие и усиление хронического воспаления и окислительного стресса и другое. Это позволяет утверждать, что ИР является моделью ускоренного преждевременного старения организма. Изменение образа жизни, снижение калорийности питания и увеличение физической нагрузки, применение медикаментозных методов позволяют не только нормализовать углеводный

обмен, но и замедлить скорость развития возраст-ассоциированных изменений сосудов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Mendis S, Puska P, Norrving B. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. WHO, World Heart Federation, World Stroke Organization. 2017; p. 155.
2. Gardner JP, Li S, Srinivasan SR, Chen W, Kimura M, Lu X et al. Rise in insulin resistance is associated with escalated telomere attrition. *Circulation*. 2005;111(17):2171–2177. doi:10.1161/01.cir.0000163550.70487.0b
3. Akasheva DU, Plokhova EV, Tkacheva ON, Strazhesko ID, Dudinskaya EN, Kruglikova AS et al. Age-related left ventricular changes and their association with leukocyte telomere length in healthy people. *PLoS ONE*. 2015;10(8):e0135883. doi.org/10.1371/journal.pone.0135883
4. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Gennari A, Fasolo CB et al. Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation*. 1995;91(7):1981–1987. doi:10.1161/01.cir.91.7.1981
5. Sengstock DM, Vaitkevicius PV, Supiano MA. Arterial stiffness is related to insulin resistance in nondiabetic hypertensive older adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2823–2827. doi:10.1210/jc.2004-1686
6. Бойцов С. А., Стражеско И. Д., Акашева Д. У., Дудинская Е. Н., Кругликова А. С., Ткачева О. Н. Инсулинорезистентность: благо или зло? Механизмы развития и связь с возраст-ассоциированными изменениями сосудов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013;12(4):91–97. [Boytsov SA, Strazhesko ID, Akasheva DU, Dudinskaya EN, Kruglikova AS, Tkacheva ON. Insulin resistance: good or bad? Development mechanisms and the association with age-related vascular changes. *Cardiovasc Ther Prevent*. 2013;12(4):91–97. In Russian].
7. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial dysfunction and hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:511–540. doi:10.1007/5584_2016_90
8. Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E, Sivatchenko A, Kerber RA. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet*. 2003;361(9355):393–395. doi:10.1016/S0140-6736(03)12384-7
9. Iellamo F, Caminiti G, Sposato B, Vitale C, Massaro M, Rosano G et al. Effect of High-Intensity interval training versus moderate continuous training on 24-h blood pressure profile and insulin resistance in patients with chronic heart failure. *Intern Emerg Med*. 2014;9(5):547–552. doi:10.1007/s11739-013-0980-4
10. Стрельцова Л. И., Ткачева О. Н., Дудинская Е. Н., Акашева Д. У., Плохова Е. В., Стражеско И. Д. и др. Возрастные изменения вариабельности ритма сердца при различной инсулиночувствительности и длине теломеров. Кардиология. 2017;7(57):52–60. doi:10.18087/cardio.2017.7.10006 [Streltsova LI, Tkacheva ON, Dudinskaya EN, Akasheva DU, Plokhova EV, Strazhesko ID et al. Age-related changes of heart rate variability at various insulin sensitivity and telomere length. *Cardiology*. 2017;7(57):52–60. doi:10.18087/cardio.2017.7.10006 In Russian]
11. Wang X, Häring MF, Rathjen T, Lockhart SM, Sørensen D, Ussar S et al. Insulin resistance in vascular endothelial cells promotes intestinal tumour formation. *Oncogene*. 2017;36(35):4987–4996. doi:10.1038/onc.2017.107

12. Verhulst S, Dalgård C, Labat C, Kark JD, Kimura M, Christensen K et al. A short leucocyte telomere length is associated with development of insulin resistance. *Diabetologia*. 2016;59(6):1258–1265. doi:10.1007/s00125-016-3915-6
13. Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu CP, Morin GB et al. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science*. 1998;279(5349):349–352.
14. Blackburn EH, Greider CW, Szostak JW. Telomeres and telomerase: the path from maize, Tetrahymena and yeast to human cancer and aging. *Nat Med*. 2006;12(10):1133–1138.
15. Fyhrquist F, Saijonmaa O, Strandberg T. The roles of senescence and telomere shortening in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(5):274–283.
16. Brouillette SW, Moore JS, McMahon AD. Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: a nested case-control study. *Lancet*. 2007;369(9556):107–114.
17. Nzietchueng R, Elfarra M, Nloga J. Telomere length in vascular tissues from patients with atherosclerotic disease. *J Nutr Health Aging*. 2011;15(2):153–156.
18. Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Gardner JP, Psaty BM, Jenny NS, Tracy RP. Leukocyte telomere length and cardiovascular disease in the cardiovascular health study. *Am J Epidemiology*. 2007;165(1):14–21. https://doi.org/10.1093/aje/kwj346
19. O'Donnell CJ, Demissie S, Kimura M, Levy D, Gardner JP, White C et al. Leukocyte telomere length and carotid artery intimal medial thickness: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(6):1165–1171.
20. Brouillette S, Singh RK, Thompson JR, Goodall AH, Samani NJ. White cell telomere length and risk of premature myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(5):842–846.
21. Yeh JK, Wang CY. Telomeres and telomerase in cardiovascular diseases. *Genes (Basel)*. 2016;7(9): E58. doi:10.3390/genes7090058
22. Demissie S, Levy D, Benjamin EJ, Cupples LA, Gardner JP, Herbert A et al. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study. *Aging Cell*. 2006;5(4):325–330. doi:10.1111/j.1474-9726.2006.00224.x
23. Zhou M, Zhu L, Cui X, Feng L, Zhao X, He S et al. Influence of diet on leukocyte telomere length, markers of inflammation and oxidative stress in individuals with varied glucose tolerance: a Chinese population study. *Nutr J*. 2016;15:39. https://doi.org/10.1186/s12937-016-0157-x
24. Roberts S, Barry E, Craig D, Airolidi M, Bevan G, Greenhalgh T. Preventing type 2 diabetes: systematic review of studies of cost-effectiveness of lifestyle programmes and metformin, with and without screening, for pre-diabetes. *BMJ Open*. 2017;7(11):e017184. doi:10.1136/bmjopen-2017-017184
25. Bogacka I, Ukropcova B, McNeil M, Gimble JM, Smith SR. Structural and functional consequences of mitochondrial biogenesis in human adipocytes in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6650–6656.
26. De Haes W, Frooninckx L, Van Assche R, Smolders A, Depuydt G, Billen J et al. Metformin promotes lifespan through mitohormesis via the peroxiredoxin PRDX-2. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(24): E2501–E2509. doi:10.1073/pnas.1321776111
27. Anisimov VN, Berstein LM, Egormin PA, Piskunova TS, Popovich IG, Zabezhinski MA. Metformin slows down aging and extends life span of female SHR mice. *Cell Cycle*. 2008;7(17):2769–2773. https://doi.org/10.4161/cc.7.17.6625
28. Bannister SE, Holden S, Jenkins-Jones CL, Morgan JP, Halcox G, Scherthaner J et al. Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(11):1165–1173. https://doi.org/10.1111/dom.12354
29. Justice JN, Ferrucci L, Newman AB, Aroda VR, Bahnson JL, Divers J et al. A framework for selection of blood-based biomarkers for geroscience-guided clinical trials: report from the TAME Biomarkers Workgroup. *Geroscience*. 2018;40(5–6):419–436. doi:10.1007/s11357-018-0042-y
30. Xin F, Lining W, Yao L. Change of telomere length in angiotensin ii-induced human glomerular mesangial cell senescence and the protective role of losartan. *Mol Med Rep*. 2011;4(2):255–260. https://doi.org/10.3892/mmr.2011.436
31. Boccardi V, Barbieri M, Rizzo M, Marfella R, Esposito A, Marano L et al. A new pleiotropic effect of statins in elderly: modulation of telomerase activity. *FASEB J*. 2013;27(9):3879–3885.
32. Strazhesko ID, Tkacheva ON, Akasheva DU, Dudinskaya EN, Plokhova EV, Pykhtina VS et al. Atorvastatin therapy modulates telomerase activity in patients free of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Front Pharmacol*. 2016;7:347. doi:10.3389/fphar.2016.00347

Информация об авторах

Дудинская Екатерина Наильевна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией возрастных метаболических эндокринных нарушений ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, ORCID ID: 0000-0001-7891-6850;

Ткачева Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, ORCID ID: 0000-0002-4193-688X;

Мачехина Любовь Викторовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории возрастных метаболических эндокринных нарушений ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, ORCID ID: 0000-0002-2028-3939;

Котовская Юлия Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, ORCID ID: 0000-0002-1628-5093;

Леонтьева Ирина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела детской кардиологии и аритмологии ОСП НИКИ педиатрии им. Ю. Е. Вельтищева;

Ковалев Игорь Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом детской кардиологии и аритмологии ОСП НИКИ педиатрии им. Ю. Е. Вельтищева, ORCID ID: 0000-0001-8491-0228;

Школьников Мария Александровна — доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель ОСП НИКИ педиатрии им. Ю. Е. Вельтищева ORCID ID: 0000-0001-7115-0186.

Author information

Ekaterina N. Dudinskaya, MD, PhD, Head, Laboratory of the Age-related Metabolic and Endocrine Disorders, Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russian federation “Russian Gerontology Research and Clinical Centre”, ORCID ID: 0000-0001-7891-6850;

Olga N. Tkacheva, MD, PhD, DSc, Professor, Director, Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russian federation “Russian Gerontology Research and Clinical Centre”, ORCID ID: 0000-0002-4193-688X;

Lyubov V. Matchekhina, MD, PhD, Researcher, Laboratory of the Age-related Metabolic and Endocrine Disorders, Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russian federation “Russian Gerontology Research and Clinical Centre”, ORCID ID: 0000-0002-2028-3939;

Yulia V. Kotovskaya, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director on Research, Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russian federation “Russian Gerontology Research and Clinical Centre”, ORCID ID: 0000-0002-1628-5093;

Irina V. Leontieva, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department of Pediatrics Cardiology and Arrhythmology, Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russian federation “The Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Academician Yuri Veltishev”;

Igor A. Kovalev, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Pediatrics Cardiology and Arrhythmology, Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russian federation “The Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Academician Yuri Veltishev”, ORCID ID: 0000-0001-8491-0228;

Maria A. Shkolnikova, MD, PhD, DSc, Professor, Research Leader, Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russian federation “The Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Academician Yuri Veltishev”, ORCID ID: 0000-0001-7115-0186.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1

Как уровень артериального давления влияет на 5-летнюю выживаемость лиц старческого возраста и долгожителей?

Н. М. Воробьева, О. Н. Ткачёва, Ю. В. Котовская

Обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

Контактная информация:

Воробьева Наталья Михайловна,
ОСП ФГБОУ ВО РНИМУ
им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ
«РГНКЦ»,
1-я Леонова ул., д. 16, Москва,
Россия, 129226.
E-mail: natalyavorobjeva@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
18.05.19 и принята к печати 08.08.19.*

Резюме

Цель исследования — изучить влияние уровня артериального давления (АД) на 5-летнюю выживаемость у лиц старше 75 лет, проживающих в Москве и Московской области. **Материалы и методы.** В проспективное наблюдательное исследование включены 263 пациента (24 % мужчин) в возрасте 75–98 лет (средний возраст 87 лет), получавшие плановое стационарное лечение в Российском геронтологическом научно-клиническом центре. Проанализировали значения систолического, диастолического и пульсового АД при госпитализации и выписке из стационара, а также оценили их динамику за время госпитализации во всей выборке и отдельно в возрастных подгруппах 75–89 и ≥ 90 лет. Период наблюдения составил 5 лет. Конечные точки — смерть от любых причин. **Результаты.** За время наблюдения (медиана 3,82 года) умерло 94 (35,7 %) пациента. Степень снижения АД за время госпитализации не оказывала влияния на выживаемость пожилых пациентов. Прогностической значимостью обладали только значения АД при госпитализации, которые фактически отражают длительно существующий «привычный» уровень АД. У пациентов старше 75 лет уровень систолического АД (САД) при госпитализации < 140 мм рт. ст. ассоциирован с увеличением риска смерти от всех причин в ближайшие 5 лет на 54 % (относительный риск (ОР) 1,54; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,02–2,33; $p = 0,041$), при этом наибольшая частота смертельных исходов оказалась у пациентов с САД < 110 мм рт. ст. Анализ выживаемости по методу Каплана–Мейера не выявил взаимосвязи между уровнем АД и 5-летней выживаемостью у пациентов старческого возраста. В подгруппе долгожителей 5-летний риск смерти был выше у пациентов с САД < 140 мм рт. ст. и пульсовым АД (ПАД) < 55 мм рт. ст., однако, по данным многофакторного анализа, независимым предиктором смерти оказался только уровень ПАД (ОР 2,63; 95 % ДИ 1,28–5,40; $p = 0,009$). Наиболее высокая смертность была у долгожителей с уровнем САД < 110 мм рт. ст. и/или ПАД < 40 мм рт. ст. **Заключение.** У пациентов старше 75 лет низкий уровень САД ассоциирован с увеличением 5-летнего риска смерти от всех причин на 54 %, в подгруппе долгожителей низкий уровень ПАД увеличивает риск смерти в ближайшие 5 лет в 2,6 раза. Уровень диастолического АД не обладает прогностической значимостью.

Ключевые слова: пожилой и старческий возраст, долгожители, артериальное давление, артериальная гипертензия, выживаемость, смертность, предикторы

Для цитирования: Воробьева Н. М., Ткачёва О. Н., Котовская Ю. В. Как уровень артериального давления влияет на 5-летнюю выживаемость лиц старческого возраста и долгожителей? Артериальная гипертензия. 2019;25(3):232–245. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-232-245

How does blood pressure level influence 5-year survival in the middle and late old age subjects?

N. M. Vorobyeva, O. N. Tkacheva, Yu. V. Kotovskaya
Pirogov Russian National Research Medical University of
Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russian
Gerontology Clinical Research Center, Moscow, Russia

Corresponding author:
Natalya M. Vorobyeva,
Pirogov Russian National Research
Medical University of Ministry
of Healthcare of the Russian Federation,
Russian Gerontology Clinical
Research Center,
1st Leonov street, 16, Moscow,
Russia, 129226
E-mail: natyavorobjeva@mail.ru

Received 18 May 2019;
accepted 8 August 2019.

Abstract

Objective. To study the influence of blood pressure (BP) on 5-year survival in the middle and late old age subjects living in Moscow and the Moscow region. **Design and methods.** Two hundred and sixty-three patients (24 % of men) aged 75–98 (mean age 87) years after programmed stay at the Russian gerontology clinical research center were included in the prospective observational study. We analyzed values of systolic, diastolic and pulse BP at admission to hospital and at discharge, and their dynamics during hospitalization in all patients and separately in age subgroups of 75–89 and ≥ 90 years. The follow-up period was 5 years. Endpoint included death from any cause. **Results.** During the follow-up period (median 3,82 years), 94 (35,7 %) patients died. Degree of BP decrease during hospitalization had no impact on survival in the very old patients. Only BP at hospitalization (reflecting the long existing “habitual” BP level) had prognostic value. In patients over 75 years, systolic BP (SBP) at hospitalization < 140 mm Hg was associated with increased 5-year total mortality risk by 54 % (relative risk (RR) 1,54; 95 % confidence interval (CI) 1,02–2,33; $p = 0,041$), and the highest mortality rate was in patients with SBP < 110 mm Hg. Kaplan–Meier analysis did not show association between the BP level and 5-year survival in patients aged 75–89 years. In long-living subgroup, 5-year mortality risk was higher in patients with SBP < 140 mm Hg and pulse BP (PBP) < 55 mm Hg, however, according to the multivariate analysis, PBP level was an independent predictor of 5-year total mortality (RR 2,63; 95 % CI 1,28–5,40; $p = 0,009$). In long-livers, the highest mortality rate was in patients with SBP < 110 mm Hg and/or PBP < 40 mm Hg. **Conclusions.** In patients over 75 years, low SBP is associated with increased 5-year total mortality risk on 54 %, and in long-livers subgroup, low PBP increases mortality risk by 2,6 times. Diastolic BP has no prognostic value.

Key words: middle and late old age, long-livers, blood pressure, hypertension, survival, mortality, predictors

For citation: Vorobyeva NM, Tkacheva ON, Kotovskaya YuV. How does blood pressure level influence 5-year survival in the middle and late old age subjects? Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(3):232–245. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-232-245

Введение

В последнее время во многих странах мира, включая Российскую Федерацию, происходит увеличение численности людей пожилого и старческого возраста. По прогнозам экспертов [1], к 2050 году во всем мире доля лиц старше 60 лет удвоится (с 11 % до 22 %) и достигнет 2 миллиардов человек, а численность населения в возрасте ≥ 80 лет увеличится почти в 4 раза. В ближайшие 40 лет именно эта возрастная категория будет наиболее быстрорастущей когортой популяции. Так, к 2050 году среди лиц в возрасте ≥ 65 лет каждый четвертый будет старше 80 лет [2]. Эти демографические изменения затронут и нашу страну.

С возрастом увеличивается распространенность многих хронических заболеваний, в том числе артериальной гипертензии (АГ). По данным Фрамингемского исследования [3], у 85 % лиц среднего возраста, исходно не имевших повышенного артериального давления (АД), в течение 20–25 лет наблюдения была диагностирована АГ. Около 80% пожилых людей имеют АГ, наиболее часто — изолированную систолическую АГ вследствие повышения систолического АД (САД) при нормальном или даже сниженном диастолическом АД (ДАД).

Повышение САД с возрастом происходит из-за снижения эластичности сосудистой стенки, увеличения толщины комплекса интима-медиа и эндотелиальной дисфункции [4]. Повышенное САД является одним из значимых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в пожилом и старческом возрасте. Увеличение пульсового АД (ПАД) — разницы между САД и ДАД — отражает высокую артериальную ригидность. Повышение ригидности аорты с возрастом приводит к увеличению скорости пульсовых волн, в том числе движению прямой и обратной волны навстречу друг другу, в результате чего происходит аугментация (повышение, прирост) САД в аорте. У лиц пожилого и старческого возраста нарушается способность организма регулировать уровень АД из-за нарушения функции барорефлекса и возрастного снижения функции почек.

Несколько крупных рандомизированных контролируемых исследований [5–8] продемонстрировали, что применение антигипертензивной терапии у пожилых пациентов с АГ позволяет снизить риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Так, в исследовании HYVET [5] назначение антигипертензивной терапии пациентам в возрасте ≥ 80 лет приводило к снижению риска инсульта на 30 %, общей смертности — на 21 % и сердечной недостаточности — на 64 %. В исследовании SPRINT [6] у пациентов в возрасте ≥ 75 лет снижение САД

менее 120 мм рт. ст. было ассоциировано с уменьшением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 34 % и общей смертности — на 33 %. Результаты этих исследований указывают на необходимость назначения антигипертензивной терапии пожилым пациентам с АГ для более интенсивного снижения САД с целью улучшения прогноза.

Напротив, данные нерандомизированных эпидемиологических исследований поставили под сомнение безопасность стратегии интенсивного снижения САД у пациентов в возрасте ≥ 80 лет. В когортном исследовании Umea у пациентов в возрасте ≥ 85 лет уровень САД < 120 мм рт. ст. был ассоциирован со значительно более высокой смертностью, чем любая другая категория значений АД [9]. Взаимосвязь между высоким САД и более низкой общей смертностью была подтверждена в других когортных исследованиях, выполненных у лиц в возрасте ≥ 75 лет [10, 11] и ≥ 85 лет [12]. Полученные результаты позволили предположить, что в пожилом и старческом возрасте высокий уровень САД утрачивает свою значимость в качестве фактора риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти [13]. Парадоксальная ассоциация между низким уровнем САД и повышением риска смерти отчасти может быть объяснена наличием у пожилых пациентов синдрома старческой астении или «хрупкости» [11], поскольку имеются доказательства, что с увеличением распространенности синдрома «хрупкости» среди пожилых пациентов уровень САД имеет тенденцию к снижению [14]. Более того, в исследовании NHANES [15] было показано, что у «крепких» пациентов в возрасте ≥ 65 лет повышенный уровень САД был ассоциирован с более высокой смертностью, тогда как у «хрупких» участников исследования высокое САД, наоборот, соотносилось со снижением риска смерти.

Таким образом, в настоящее время не сформировано единое мнение о прогностической значимости уровня АД у лиц пожилого и старческого возраста. Результаты рандомизированных контролируемых исследований противоречат данным, полученным в нерандомизированных эпидемиологических исследованиях, поэтому вопрос о влиянии уровня АД на прогноз у пожилых людей остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Цель исследования — изучить влияние уровня АД на 5-летнюю выживаемость у лиц старше 75 лет, проживающих в Москве и Московской области.

Материалы и методы

Настоящее исследование представляет собой локальный регистр лиц старческого возраста, про-

живающих в Москве и Московской области и находившихся на стационарном лечении в Российском геронтологическом научно-клиническом центре – обособленном структурном подразделении ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ в 2011–2013 годах. Критериями включения являлись возраст ≥ 75 лет и письменное информированное согласие на участие в исследовании. В регистр включали пациентов в стабильном состоянии, которые находились на плановом стационарном лечении в терапевтическом, кардиологическом, неврологическом, ортопедическом или урологическом отделениях центра.

Проанализировали значения САД, ДАД и ПАД исходно при госпитализации и выписке из стационара, а также оценили их динамику за время госпитализации. АД измеряли по стандартной методике [16] на правой руке в положении сидя после 10-минутного отдыха при помощи автоматического электронного тонометра OMRON M3 Expert. В анализ включали среднее из двух измерений, выпол-

ненных последовательно с перерывом 3–5 минут. Пульсовое АД рассчитывали как разность между значениями САД и ДАД.

В исследование включили 263 пациента (64 мужчины, 199 женщин) в возрасте от 75 до 98 лет. Характеристика больных представлена в таблице 1. Среди обследованных преобладали женщины — 76 %. Средний возраст составил $86,8 \pm 4,4$ года, при этом более половины (57 %) пациентов принадлежали к возрастной категории 85–89 лет, а 26 % являлись долгожителями (≥ 90 лет). Соотношение мужчин и женщин в каждой возрастной подгруппе было примерно одинаковым (рис. 1).

АГ имела место у 237 (90,1 %) пациентов. На момент госпитализации информация о проводимой на догоспитальном этапе терапии, включая антигипертензивную, отсутствовала у 64 (24,3 %) человек. У остальных 199 (75,7 %) пациентов частота приема антигипертензивных препаратов составила: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — 42,7 %; бета-адреноблокаторы — 28,6 %; блокаторы кальциевых каналов — 26,6 %;

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ (n = 263)

Показатель	Значение
Мужской пол, n (%)	64 (24,3 %)
Возраст, годы (M $\pm$ SD)	$86,8 \pm 4,4$
Индекс массы тела, кг/м ² (M $\pm$ SD)	$26,4 \pm 4,3$
Дефицит массы тела, n/N (%)	4/220 (1,8 %)
Нормальная масса тела, n/N (%)	86/220 (39,1 %)
Избыточная масса тела, n/N (%)	87/220 (39,5 %)
Ожирение, n/N (%)	43/220 (19,5 %)
Курение в настоящее время, n/N (%)	3/256 (1,2 %)
Употребление алкоголя в настоящее время, n/N (%)	9/256 (3,5 %)
Наличие инвалидности, n (%)	226 (85,9 %)
Группа инвалидности, n/N (%):	
1	28/226 (12,4 %)
2	195/226 (86,3 %)
3	3/226 (1,3 %)
Участники/инвалиды войны, n/N (%)	161/261 (61,7 %)
Семейное положение, n/N (%):	
Женатые/замужние	50/241 (20,7 %)
Холостые/незамужние	4/241 (1,7 %)
Разведенные	11/241 (4,6 %)
Вдовы	176/241 (73 %)
Образование, n/N (%):	
Начальное	14/222 (6,3 %)
Среднее	38/222 (17,1 %)
Средне-специальное	45/222 (20,3 %)
Неоконченное высшее	3/222 (1,4 %)
Высшее	122/222 (55 %)
Проживание, n/N (%):	
Одинокие	88/231 (38,1 %)
Семья	139/231 (60,2 %)
Дом престарелых	4/231 (1,7 %)

блокаторы рецепторов к ангиотензину II — 10,6 %; диуретики — 27,6 %; препараты центрального действия — 3 %. По частоте назначения в период госпитализации антигипертензивные препараты распределились следующим образом: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — 51,6 %; бета-адреноблокаторы — 38,8 %; блокаторы кальциевых каналов — 28,3 %; блокаторы рецепторов к ангиотензину II 1-го типа — 19 %; диуретики — 43 %; препараты центрального действия — 2,3 %.

Период проспективного наблюдения за пациентами после выписки из стационара составил 5 лет. Учитывали все случаи смерти от любой причины. Исходы регистрировали посредством телефонного контакта с самими пациентами или их родственниками, а также при повторных плановых госпитализациях в Российский геронтологический научно-клинический центр.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы IBM® SPSS® Statistics version 23.0 (SPSS Inc., США). Вид распределения количественных переменных анализировали при помощи одновыборочного критерия Колмогорова–Смирнова. При параметрическом распределении данных результаты представлены как $M \pm SD$, где M — среднее, SD — стандартное отклонение; при непараметрическом — как Me (25 %; 75 %), где Me — медиана, 25 % и 75 % — 25-й и 75-й процентиля. Динамику АД (САД, ДАД и ПАД) за период госпитализации оценивали при помощи критерия Вилкоксона и показателя дельта-%, который рассчитывали по формуле: $\Delta\% = [(N_1 - N_0)/N_0] \times 100\%$; где N_0 — значение АД при госпитализации, N_1 — значение АД при выписке. Для межгрупповых сравнений использовали Т-критерий Стьюдента или U-тест Манна–Уитни (для количественных переменных) и χ^2 Пирсона или двусторонний точный тест Фишера (для качественных переменных). Анализ выживаемости проводили по методу Каплана–Мейера; кривые выживаемости сравнивали при помощи логрангового критерия Манталя–Кокса. Для определения риска смерти использовали модель пропорциональных рисков Кокса с вычислением относительного риска (ОР) и 95 % доверительного интервала (ДИ). Статистически значимыми считали различия при двустороннем значении $p < 0,05$.

Результаты

Длительность наблюдения варьировала от 0,03 до 6,03 лет; медиана составила 3,82 (2,76; 4,47) года. Исходы были прослежены у всех пациентов, включенных в исследование. В течение периода наблюдения умерли 94 пациента (35,7 %). Умершие

пациенты оказались старше выживших — $88,3 \pm 3,9$ против $85,9 \pm 4,4$ года ($p < 0,001$), но гендерных различий выявлено не было ($p = 0,970$).

Сначала проанализировали уровни АД при госпитализации и выписке, их динамику за время госпитализации и влияние на 5-летнюю общую смертность у всех пациентов, включенных в исследование. Далее оценили влияние указанных параметров на 5-летнюю смертность отдельно в возрастных подгруппах 75–89 (лица старческого возраста) и ≥ 90 (долгожители) лет. При этом частота смертельных исходов в течение 5 лет вполне ожидаемо оказалась выше у долгожителей — 48,5 % против 31,3 % у лиц в возрасте 75–89 лет ($p = 0,011$). Однако различий по уровню АД при госпитализации и выписке, а также по динамике АД за время госпитализации между пациентами в возрасте 75–89 лет и ≥ 90 лет выявлено не было.

Все пациенты

У всех пациентов при госпитализации уровень САД был $143,6 \pm 20,8$ мм рт. ст., ДАД — $82,7 \pm 10,7$ мм рт. ст., ПАД — $60,9 \pm 15,6$ мм рт. ст., при выписке из стационара: САД — $129,0 \pm 9,6$ мм рт. ст., ДАД — $77,8 \pm 5,7$ мм рт. ст., ПАД — $51,2 \pm 8,7$ мм рт. ст. За время госпитализации у всех пациентов отмечено снижение уровня АД: абсолютное снижение среднего САД составило 14,6 мм рт. ст. ($p < 0,001$), среднего ДАД — 4,9 мм рт. ст. ($p < 0,001$), среднего ПАД — 9,7 мм рт. ст. ($p < 0,001$); величина дельта-% составила $-7,7\%$ ($-14,3; 0$) — для САД, 0% ($-11,1; 0$) — для ДАД, $-16,7\%$ ($-28,6; 0$) — для ПАД, то есть САД снизилось в среднем приблизительно на 8 %, ПАД — на 17 %, а ДАД не изменилось (медиана 0 %).

При госпитализации у умерших пациентов регистрировались более низкие значения САД, чем у выживших; также у них отмечена тенденция к более низким показателям ПАД (табл. 2). При выписке из стационара уровни АД у умерших и выживших пациентов не различались. За время госпитализации степень снижения САД оказалась значимо выше у выживших пациентов; у них же была отмечена тенденция к более выраженному снижению ПАД.

Абсолютное снижение уровня АД за время госпитализации у умерших и выживших пациентов также было статистически значимым. Так, в подгруппе умерших абсолютное снижение среднего САД составило 10,3 мм рт. ст. ($p < 0,001$), среднего ДАД — 3,1 мм рт. ст. ($p = 0,003$), среднего ПАД — 7,2 мм рт. ст. ($p < 0,001$). В подгруппе выживших среднее САД снизилось на 16,9 мм рт. ст. ($p < 0,001$), среднее ДАД — на 5,8 мм рт. ст. ($p < 0,001$), среднее ПАД — на 11,1 мм рт. ст. ($p < 0,001$).

Таблица 2

**УРОВНИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ИХ ДИНАМИКА ЗА ВРЕМЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ
У ВЫЖИВШИХ И УМЕРШИХ ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 75 ЛЕТ (n = 263)**

Параметр	Умершие (n = 94)	Выжившие (n = 169)	p
При госпитализации в стационар			
САД, мм рт. ст.	139,5 ± 19,9	145,8 ± 21,1	0,042
ДАД, мм рт. ст.	81,3 ± 9,6	83,4 ± 11,2	0,281
ПАД, мм рт. ст.	58,2 ± 14,5	62,4 ± 16,0	0,051
При выписке из стационара			
САД, мм рт. ст.	129,2 ± 9,8	128,9 ± 9,5	0,518
ДАД, мм рт. ст.	78,2 ± 6,1	77,6 ± 5,4	0,334
ПАД, мм рт. ст.	51,0 ± 8,1	51,3 ± 9,1	0,989
Динамика уровней АД за время госпитализации			
Дельта-% САД, %	-7,1 (-13,3; 0)	-11,0 (-18,5; 0)	0,014
Дельта-% ДАД, %	0 (-11,1; 0)	0 (-12,5; 0)	0,125
Дельта-% ПАД, %	-8,3 (-20,0; 0)	-16,7 (-28,6; 0)	0,060

Примечание: АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление.

Таблица 3

**ПРЕДИКТОРЫ 5-ЛЕТНЕЙ ОБЩЕЙ СМЕРТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 75 ЛЕТ
(ОДНОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ С ПОПРАВКОЙ НА ВОЗРАСТ И ПОЛ, n = 263)**

Предиктор	ОР	95 % ДИ	p
Возраст, годы: 1 — 75–79 2 — 80–84 3 — 85–89 4 — 90–94 5 — 95–98	1,83	1,39–2,41	< 0,001
САД при госпитализации < 140 мм рт. ст.	1,54	1,02–2,33	0,041

Примечание: ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; САД — систолическое артериальное давление.

Таблица 4

**УРОВНИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ИХ ДИНАМИКА ЗА ВРЕМЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ
У ВЫЖИВШИХ И УМЕРШИХ ПАЦИЕНТОВ В ВОЗРАСТЕ 75–89 ЛЕТ (n = 195)**

Параметр	Умершие (n = 61)	Выжившие (n = 134)	p
При госпитализации в стационар			
САД, мм рт. ст.	141,6 ± 17,6	144,3 ± 18,7	0,369
ДАД, мм рт. ст.	81,3 ± 9,2	83,1 ± 10,0	0,368
ПАД, мм рт. ст.	60,3 ± 14,2	61,2 ± 14,2	0,604
При выписке из стационара			
САД, мм рт. ст.	131,1 ± 9,1	128,5 ± 8,8	0,061
ДАД, мм рт. ст.	78,8 ± 5,9	77,6 ± 5,6	0,154
ПАД, мм рт. ст.	52,3 ± 8,2	50,9 ± 8,8	0,194
Динамика уровней АД за время госпитализации			
Дельта-% САД, %	-7,1 (-13,3; 0)	-9,4 (-18,3; 0)	0,051
Дельта-% ДАД, %	0 (-11,1; 0)	0 (-11,1; 0)	0,122
Дельта-% ПАД, %	-14,3 (-20,0; 0)	-16,7 (-28,6; 0)	0,219

Примечание: АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление.

Анализ выживаемости по методу Каплана–Мейера показал, что из всех гемодинамических показателей только уровень САД < 140 мм рт. ст. при госпитализации ассоциирован с увеличением 5-летней смертности ($\chi^2 = 4,35$; $p = 0,037$) (рис. 2), а уровень ПАД < 60 мм рт. ст. при госпитализации не оказывал влияния на 5-летнюю выживаемость пожилых людей ($\chi^2 = 2,62$; $p = 0,106$).

Однофакторный анализ продемонстрировал, что уровень САД < 140 мм рт. ст. при госпитализации ассоциирован с увеличением 5-летней общей смертности на 55 % (ОР 1,55; 95 % ДИ 1,02–2,34; $p = 0,038$). При внесении в модель поправки на возраст и пол (табл. 3) значимость уровня САД < 140 мм рт. ст. при госпитализации в качестве предиктора 5-летней смертности сохранялась (риск смерти в ближайшие 5 лет на 54 % выше, чем у пациентов с САД ≥ 140 мм рт. ст.), при этом возраст также оказался предиктором 5-летней летальности: при увеличении возраста на каждые 5 лет 5-летний риск смерти возрастает на 83 %.

Учитывая полученные результаты и данные литературы, для дальнейшего анализа были выделены следующие диапазоны значений САД при госпитализации: 0 — ≥ 140 ; 1 — 139–120; 2 — 119–110 и 3 — < 110 мм рт. ст. Частота смертельных исходов в течение 5 лет составила 32,4 %, 39,2 %, 40 % и 100 % соответственно (p для тренда = 0,036). Регрессионный анализ показал, что при снижении уровня САД на 1 ранг (то есть при переходе в категорию более низкого АД) 5-летний риск смерти от всех причин возрастает на 62 % (ОР 1,62; 95 % ДИ 1,20–2,18; $p = 0,002$).

Пациенты старческого возраста

В подгруппе пациентов в возрасте 75–89 лет ($n = 195$) при госпитализации уровень САД был $143,5 \pm 18,4$ мм рт. ст., ДАД — $82,5 \pm 9,8$ мм рт. ст., ПАД — $60,9 \pm 14,2$ мм рт. ст., при выписке из стационара: САД — $129,3 \pm 8,9$ мм рт. ст., ДАД — $78,0 \pm 5,7$ мм рт. ст., ПАД — $51,3 \pm 8,6$ мм рт. ст. За время госпитализации величина дельта-% составила $-7,7$ % ($-14,3$; 0) — для САД, 0 % ($-11,1$ %; 0) — для ДАД, $-16,7$ % ($-26,8$; 0) — для ПАД, то есть САД снизилось в среднем приблизительно на 8 %, ПАД — на 17 %, а ДАД не изменилось.

При госпитализации различий по уровню АД между умершими и выжившими пациентами не было (табл. 4). При выписке из стационара значения ДАД и ПАД у умерших и выживших пациентов оказались сопоставимы; имелась тенденция к более высоким значениям САД у умерших пациентов. Степень снижения ДАД и ПАД за время госпитализации у умерших и выживших

пациентов была эквивалентна; отмечена тенденция к более выраженному снижению САД у выживших пациентов.

Абсолютное снижение уровня АД за время госпитализации у умерших и выживших пациентов было статистически значимым. Так, в подгруппе умерших абсолютное снижение среднего САД составило 10,5 мм рт. ст. ($p < 0,001$), среднего ДАД — 2,5 мм рт. ст. ($p = 0,040$), среднего ПАД — 8 мм рт. ст. ($p = 0,001$). В подгруппе выживших среднее САД снизилось на 15,8 мм рт. ст. ($p < 0,001$), среднее ДАД — на 5,5 мм рт. ст. ($p < 0,001$), среднее ПАД — на 10,3 мм рт. ст. ($p < 0,001$).

Анализ выживаемости по Каплану–Мейеру не выявил взаимосвязи между уровнем АД и 5-летней выживаемостью пациентов старческого возраста ($\chi^2 = 0,99$; $p = 0,319$). По сравнению со всей выборкой ($n = 263$) значимость САД < 140 мм рт. ст. как предиктора 5-летней смертности в подгруппе пациентов в возрасте 75–89 лет ($n = 195$) нивелировалась.

Долгожители

В подгруппе долгожителей ($n = 68$) при госпитализации уровень САД был $143,9 \pm 26,9$ мм рт. ст., ДАД — $83,1 \pm 13,1$ мм рт. ст., ПАД — $60,8 \pm 19,2$ мм рт. ст., при выписке из стационара: САД — $128,2 \pm 11,2$ мм рт. ст., ДАД — $77,5 \pm 5,6$ мм рт. ст., ПАД — $50,7 \pm 9,2$ мм рт. ст. За время госпитализации величина дельта-% составила $-11,2$ % ($-14,3$; 0) — для САД, 0 % ($-12,5$; 0) — для ДАД, $-14,3$ % ($-28,6$; 0) — для ПАД, то есть САД снизилось в среднем приблизительно на 11 %, ПАД — на 14 %, а ДАД не изменилось.

У умерших пациентов при госпитализации были зарегистрированы более низкие значения САД и ПАД (табл. 5). При выписке из стационара значения САД и ДАД у умерших и выживших пациентов были похожи, но отмечена тенденция к более низким значениям ПАД у умерших пациентов. Динамика ДАД и ПАД за время госпитализации между подгруппами пациентов была примерно одинаковой; у умерших пациентов выявлена тенденция к менее выраженному снижению САД.

Абсолютное снижение уровня АД за время госпитализации у умерших и выживших пациентов было статистически значимым. Так, в подгруппе умерших абсолютное снижение среднего САД составило 10 мм рт. ст. ($p = 0,007$), среднего ДАД — 4,1 мм рт. ст. ($p = 0,025$), среднего ПАД — 5,9 мм рт. ст. ($p = 0,021$). В подгруппе выживших среднее САД снизилось на 21 мм рт. ст. ($p < 0,001$), среднее ДАД — на 7 мм рт. ст. ($p = 0,007$), среднее ПАД — на 14 мм рт. ст. ($p < 0,001$).

Рисунок 1. Распределение пациентов по возрасту и полу (n = 263)

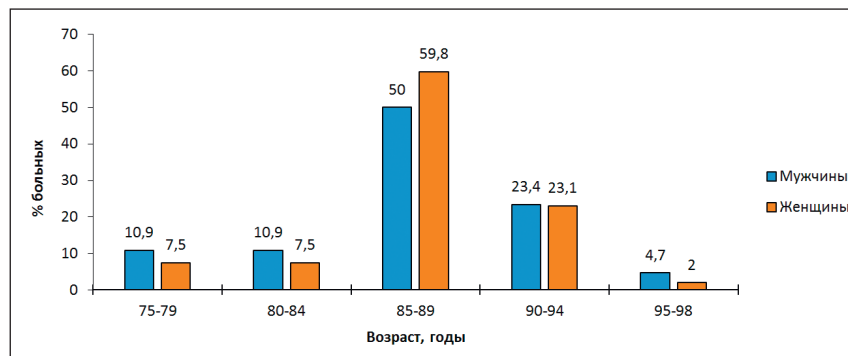
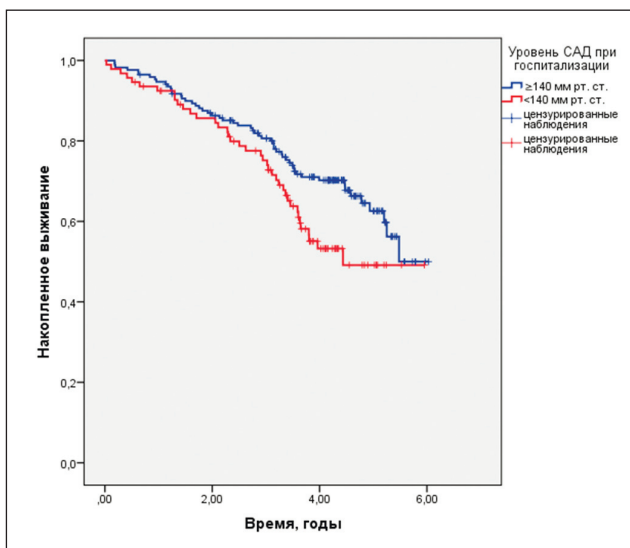
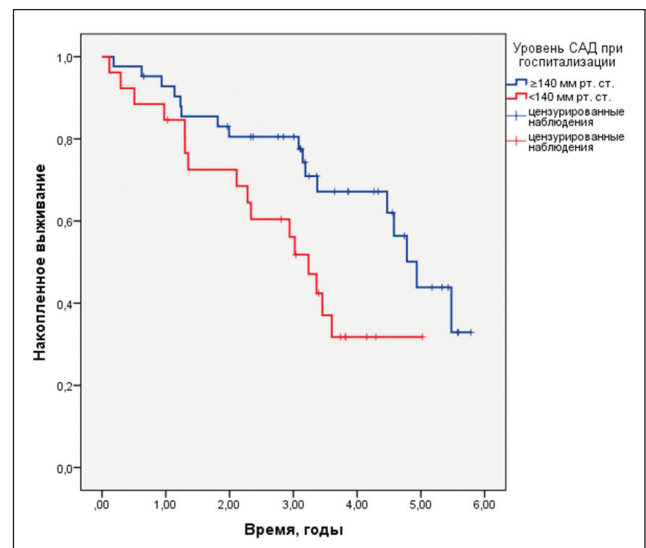


Рисунок 2. Влияние уровня систолического артериального давления при госпитализации на 5-летнюю выживаемость у пациентов старше 75 лет (n = 263)



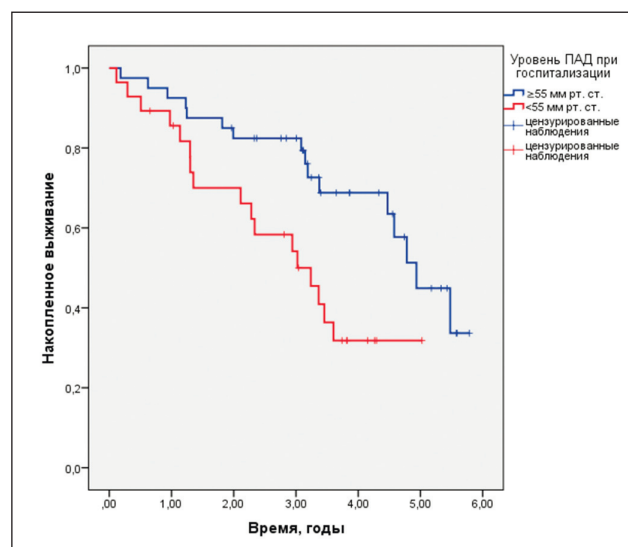
Примечание: САД — систолическое артериальное давление.

Рисунок 3. Влияние уровня систолического артериального давления при госпитализации на 5-летнюю выживаемость у долгожителей (n = 68)



Примечание: САД — систолическое артериальное давление.

Рисунок 4. Влияние уровня пульсового артериального давления при госпитализации на 5-летнюю выживаемость у долгожителей (n = 68)



Примечание: ПАД — пульсовое артериальное давление.

Анализ выживаемости по Каплану–Мейеру показал, что 5-летняя выживаемость долгожителей значительно хуже, если при госпитализации уровень САД был ниже 140 мм рт. ст. ($\chi^2 = 5,28$; $p = 0,022$) (рис. 3), а ПАД не превышал 55 мм рт. ст. ($\chi^2 = 6,56$; $p = 0,010$) (рис. 4).

Однофакторный анализ продемонстрировал, что значения САД < 140 мм рт. ст. и ПАД < 55 мм рт. ст. при госпитализации ассоциированы с увеличением риска смерти в ближайшие 5 лет в 2,3 и 2,5 раза соответственно (табл. 6).

Последующий многофакторный анализ с поправкой на возраст и пол обнаружил (табл. 7), что независимыми предикторами 5-летней общей смертности долгожителей являются уровень ПАД < 55 мм рт. ст. при госпитализации и возраст, при этом значимость возраста оказалась несколько выше. Так, значения ПАД < 55 мм рт. ст. при госпитализации ассоциированы с повышением риска смерти в ближайшие 5 лет в 2,6 раза, а увеличение возраста на 5 лет повышает риск смерти в 3,4 раза.

Для дальнейшего анализа были категоризированы следующие диапазоны значений САД и ПАД при госпитализации: 0 — ≥ 140 мм рт. ст.; 1 — 139–120 мм рт. ст.; 2 — 119–110 мм рт. ст. и 3 — < 110 мм рт. ст. для САД; 0 — ≥ 55 мм рт. ст.; 1 — 54–50 мм рт. ст.; 2 — 49–40 мм рт. ст. и 3 — < 40 мм рт. ст. для ПАД. Частота смертельных исходов в течение 5 лет в зависимости от уровня САД составила 40,5 %, 55 %, 66,7 % и 100 % соответственно (p для тренда = 0,172); в зависимости от уровня ПАД — 40 %, 57,1 %, 54,5 % и 100 % соответственно (p для тренда = 0,178). Регрессионный анализ показал, что при снижении на 1 ранг уровня САД 5-летний риск смерти от всех причин возрастает в 2,2 раза (ОР 2,22; 95 % ДИ 1,44–3,41; $p < 0,001$), а при снижении ПАД — на 73 % (ОР 1,73; 95 % ДИ 1,20–2,51; $p = 0,004$).

Обсуждение

В нашем исследовании изучено влияние уровня АД при госпитализации и выписке из стационара и их динамики за время госпитализации на 5-летнюю общую смертность у лиц в возрасте ≥ 75 лет, проживающих в Москве и Московской области, при этом впервые был выполнен анализ в подгруппах лиц старческого возраста (75–89 лет) и долгожителей (≥ 90 лет).

В течение 5 лет наблюдения частота смертельных исходов у пациентов в возрасте ≥ 75 лет составила 35,7 % или 7,14 % в год. В подгруппе долгожителей 5-летняя смертность оказалась значительно выше, чем у лиц в возрасте 75–89 лет — 48,5 % против 31,3 % ($p = 0,011$). Регрессионный анализ

показал, что сам по себе возраст является предиктором 5-летней общей смертности у пациентов старше 75 лет: увеличение возраста на каждые 5 лет повышает 5-летний риск смерти на 83 %.

За время госпитализации у всех пациентов старше 75 лет отмечено снижение уровня АД: абсолютное снижение среднего САД составило 14,6 мм рт. ст. ($p < 0,001$), среднего ДАД — 4,9 мм рт. ст. ($p < 0,001$), среднего ПАД — 9,7 мм рт. ст. ($p < 0,001$). Аналогичная динамика АД была выявлена в подгруппах умерших и выживших пациентов, но у умерших пациентов при госпитализации регистрировались более низкие значения САД, чем у выживших; также у них отмечена тенденция к более низким показателям ПАД.

При этом степень снижения АД за период госпитализации не оказывала влияния на 5-летний риск смерти: так, у умерших пациентов САД снизилось всего на 7 %, тогда как у выживших — на 11 % ($p = 0,014$). Единственным гемодинамическим показателем, влияющим на 5-летний риск смерти, оказался уровень САД < 140 мм рт. ст. при госпитализации. Однофакторный анализ показал, что у пациентов, имевших при госпитализации САД < 140 мм рт. ст., риск смерти в ближайшие 5 лет был на 55 % выше, чем у пациентов с САД ≥ 140 мм рт. ст. При внесении в регрессионный анализ поправки на возраст и пол уровень САД < 140 мм рт. ст. сохранял свою значимость в качестве предиктора 5-летней летальности (ОР 1,54; $p = 0,041$). Следует отметить, что в нашей работе у пациентов в возрасте ≥ 75 лет уровни ДАД и ПАД не имели прогностической ценности.

На наш взгляд, прогностическая значимость уровня САД при госпитализации объясняется тем, что этот показатель отражает длительно существующий «привычный» уровень САД, с которым пациент живет постоянно. Полученные нами результаты в целом совпадают с данными ряда нерандомизированных эпидемиологических исследований [9–15], упомянутых выше. Во всех из них низкие значения САД были ассоциированы с более высокой смертностью пожилых пациентов. Поскольку в этих работах оценивали прогностическую значимость интервалов значений САД, в нашем исследовании уровень САД при госпитализации также был категоризован на интервалы < 110, 110–119, 120–139 и ≥ 140 мм рт. ст. Наивысшая частота смертельных исходов (100 %) оказалась у пациентов с САД < 110 мм рт. ст. Регрессионный анализ показал, что при снижении уровня САД на 1 ранг (то есть при переходе в категорию более низкого САД) 5-летний риск смерти от всех причин возрастает на 62 %.

Таблица 5

**УРОВНИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ИХ ДИНАМИКА ЗА ВРЕМЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ
У ВЫЖИВШИХ И УМЕРШИХ ПАЦИЕНТОВ В ВОЗРАСТЕ ≥ 90 ЛЕТ (n = 68)**

Параметр	Умершие (n = 33)	Выжившие (n = 35)	p
При госпитализации в стационар			
САД, мм рт. ст.	135,8 $\pm$ 23,3	151,6 $\pm$ 28,1	0,027
ДАД, мм рт. ст.	81,4 $\pm$ 10,6	84,7 $\pm$ 15,1	0,556
ПАД, мм рт. ст.	54,4 $\pm$ 14,7	66,9 $\pm$ 21,2	0,012
При выписке из стационара			
САД, мм рт. ст.	125,8 $\pm$ 10,2	130,6 $\pm$ 11,8	0,216
ДАД, мм рт. ст.	77,3 $\pm$ 6,4	77,7 $\pm$ 4,9	0,806
ПАД, мм рт. ст.	48,5 $\pm$ 7,5	52,9 $\pm$ 10,2	0,088
Динамика уровней АД за время госпитализации			
Дельта-% САД, %	-7,7 (-14,3; 2,8)	-12,5 (-18,8; 0)	0,074
Дельта-% ДАД, %	0 (-12,5; 0)	0 (-12,5; 0)	0,552
Дельта-% ПАД, %	0 (-24,0; 0)	-14,3 (-33,3; 0)	0,100

Примечание: АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление.

Таблица 6

**ВЛИЯНИЕ УРОВНЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА 5-ЛЕТНИЙ РИСК СМЕРТИ ОТ ВСЕХ ПРИЧИН
У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ (ОДНОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ, n = 68)**

Показатель	ОР	95 % ДИ	p
САД при госпитализации < 140 мм рт. ст.	2,26	1,11–4,62	0,025
ПАД при госпитализации < 55 мм рт. ст.	2,49	1,21–5,10	0,013

Примечание: ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; САД — систолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление.

Таблица 7

**НЕЗАВИСИМЫЕ ПРЕДИКТОРЫ 5-ЛЕТНЕЙ ОБЩЕЙ СМЕРТНОСТИ
У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ (МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ, n = 68)**

Предиктор	ОР	95 % ДИ	p
Возраст, годы: 1 — 90–94 2 — 95–98	3,40	1,37–8,42	0,008
ПАД при госпитализации < 55 мм рт. ст.	2,63	1,28–5,40	0,009

Примечание: ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; ПАД — пульсовое артериальное давление.

За последние 2–3 года были опубликованы результаты исследований, в которых также изучили влияние уровня САД на выживаемость пожилых пациентов. В самом крупном из них, английском популяционном когортном исследовании [17], в период с 2001 по 2014 годы участвовали 144 403 пациента в возрасте ≥ 80 лет. Продолжительность наблюдения достигала 5 лет; за это время умерли 51 808 (35,9 %) пациентов. Как и в нашей работе, наиболее высокие показатели летальности были у пациентов с уровнем САД < 110 мм рт. ст. Помимо этого, об-

наружили ускоренное снижение траектории САД за последние 2 года жизни, которое оказалось более быстрым в подгруппе умерших пациентов по сравнению с выжившими. Так, у умерших пациентов за последние 12–24 месяца жизни САД снизилось приблизительно на 15 мм рт. ст. Интересно, что снижение траектории САД не было связано с коррекцией (усилением) антигипертензивной терапии в заключительные 2 года жизни. Исследование также показало, что уровень САД < 120 мм рт. ст. был ассоциирован с более высоким риском смерти

по сравнению со значениями САД 120–139 мм рт. ст. При этом у пациентов с САД < 120 мм рт. ст. риск смерти за предшествующие 3 месяца жизни оказался выше, чем за предыдущие 5 лет, причем как у получавших антигипертензивную терапию (ОР 6,06; 95 % ДИ 5,40–6,81), так и у не получавших ее (ОР 6,31; 95 % ДИ 5,30–7,52).

В шведском проспективном когортном исследовании SHADES [18] в период с марта 2008 года по апрель 2011 года участвовали 406 жителей дома престарелых в возрасте от 58 до 101 года (средний возраст 85 лет), которых распределили на 4 группы в зависимости от исходного уровня САД: < 120; 120–139; 140–159 и $\geq$ 160 мм рт. ст. Значения САД 120–139 мм рт. ст. рассматривали в качестве референсной категории. Длительность проспективного наблюдения была 30 месяцев, в течение которого 174 (43 %) человека умерли. Однофакторный анализ показал, что по сравнению с референсной категорией у пациентов с САД < 120 мм рт. ст. риск смерти был выше на 56 % (ОР 1,56; 95 % ДИ 1,08–2,27; $p = 0,019$), тогда как у пациентов с САД 140–159 и $\geq$ 160 мм рт. ст. риск смерти оказался сопоставим с таковым для референсной категории. При внесении в модель поправки на возраст, пол, индекс массы тела, наличие хронической сердечной недостаточности и количество сопутствующих заболеваний значимость низкого САД как фактора риска смерти сохранялась (ОР 1,49; 95 % ДИ 1,004–2,20; $p = 0,047$). Таким образом, низкий (< 120 мм рт. ст.) уровень САД у жителей домов престарелых повышал риск смерти от всех причин в ближайшие 30 месяцев на 49 %. Как и в предыдущем исследовании [17], в этой работе было показано, что уровень САД снижался со временем, и это не было связано с изменениями антигипертензивной терапии.

В проспективном наблюдательном исследовании Jerusalem Longitudinal Study [19] 480 пациентов в возрасте $\geq$ 90 лет были обследованы на дому в 2010–2011 годах. Пациентов распределили на 3 группы: с нормальным АД («нормотензивные» пациенты; $n = 59$; 12,3 %); с АГ без антигипертензивной терапии («нелеченые гипертоники»; $n = 61$; 12,7 %) и с АГ, получающие антигипертензивную терапию («леченые гипертоники»; $n = 360$; 75 %). По данным 5-летнего проспективного наблюдения, наибольшая (49 %) частота смертельных исходов оказалась в подгруппе «леченых гипертоников», наименьшая (28 %) — у «нелеченых гипертоников», а в подгруппе «нормотензивных» пациентов составила 39 % (p для тренда = 0,01). «Нормотензивных» пациентов рассматривали в качестве референсной категории. Регрессионный анализ показал,

что по сравнению с ними у «леченых гипертоников» отмечалась тенденция к повышению риска смерти на 39 % (ОР 1,39; 95 % ДИ 0,83–2,33), а у «нелеченых гипертоников», напротив, — к снижению на 33 % (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,31–1,45). Таким образом, в когорте долгожителей пациенты с нелеченой АГ имели более благоприятный прогноз для жизни в ближайшие 5 лет, чем пациенты с нормальным АД и «леченые гипертоники».

Еще в одном ретроспективном исследовании J. D. Bohnen и соавторы (2016) проанализировали электронные истории болезни 4233 пациентов в возрасте $\geq$ 65 лет (средний возраст 81 год; 64 % женщин), госпитализированных по поводу травмы в 2004–2014 годах [20]. В этой работе «исходное» САД определяли как среднее значение САД в амбулаторных условиях за 2 года, предшествовавших получению травмы. «Травматичным» считали уровень САД, зарегистрированный при первом измерении во время госпитализации по поводу травмы. «Исходное» и «травматичное» САД классифицировали как низкое (< 110 мм рт. ст.), нормальное (110–139 мм рт. ст.) или высокое ($\geq$ 140 мм рт. ст.). Госпитальная смертность в целом составила 5,39 %, в том числе 11,01 %, 5,28 % и 4,52 % у пациентов с низким, нормальным и высоким «исходным» САД соответственно (p для тренда = 0,001). Многофакторный анализ показал, что у пациентов с низким «исходным» САД риск смерти был в 3,2 раза выше (ОР 3,19; 95 % ДИ 1,62–6,26; $p = 0,001$), чем у пациентов с нормальным «исходным» САД, особенно в сочетании с низким (ОР 6,14; 95 % ДИ 2,17–17,36; $p = 0,001$) или нормальным (ОР 3,87; 95 % ДИ 1,43–10,45; $p = 0,008$) «травматичным» САД. При этом риск смерти, ассоциированный с низким «исходным» САД, оказался в 4,8 раза выше среди пациентов с ранее установленным диагнозом АГ (ОР 4,78; 95 % ДИ 1,97–11,62; $p = 0,001$). Таким образом, низкий уровень САД (< 110 мм рт. ст.) в течение 2 лет до получения травмы был независимо ассоциирован с более чем трехкратным увеличением риска госпитальной смерти среди пожилых пациентов с травмой и почти 5-кратным увеличением риска смерти у тех же пациентов, но при наличии АГ.

Учитывая значительный возрастной диапазон участников исследования (75–98 лет), в нашей работе сначала оценили влияние уровня АД на 5-летнюю общую смертность во всей выборке, а затем отдельно в возрастных подгруппах 75–89 и $\geq$ 90 лет. Анализ подгрупп показал, что у умерших и выживших пациентов в возрасте 75–89 лет не было различий по уровню АД ни при госпитализации, ни при выписке из стационара. Анализ выживаемости по Каплану–Мейеру не выявил взаимосвязи

между уровнем АД и 5-летней выживаемостью этих пациентов. По сравнению со всей выборкой значимость САД < 140 мм рт. ст. при госпитализации как предиктора 5-летней смертности в подгруппе пациентов в возрасте 75–89 лет нивелировалась. Таким образом, результаты, полученные на всей выборке, не нашли подтверждения в подгруппе пациентов старческого возраста. Скорее всего, это связано с тем, что на 5-летнюю выживаемость пациентов данной возрастной подгруппы влияют другие, более значимые факторы, но не уровень АД.

В подгруппе долгожителей у умерших пациентов при госпитализации были зарегистрированы более низкие значения не только САД, но и ПАД. Помимо этого, у них отмечена тенденция к более низким значениям ПАД при выписке из стационара. Как и во всей выборке, степень снижения АД не оказывала влияния на 5-летнюю выживаемость долгожителей. Анализ выживаемости по методу Каплана–Мейера продемонстрировал, что 5-летняя выживаемость долгожителей значительно хуже, если при госпитализации уровень САД был ниже 140 мм рт. ст., а ПАД не превышал 55 мм рт. ст. Однофакторный регрессионный анализ подтвердил, что значения САД < 140 мм рт. ст. и ПАД < 55 мм рт. ст. при госпитализации ассоциированы с увеличением риска смерти в ближайшие 5 лет в 2,3 и 2,5 раза соответственно. Последующий многофакторный анализ с поправкой на возраст и пол обнаружил, что независимыми предикторами 5-летней общей смертности долгожителей являются уровень ПАД < 55 мм рт. ст. при госпитализации и возраст, при этом значимость возраста оказалась несколько выше, чем ПАД. Наибольшая (100 %) частота смертельных исходов была зафиксирована у долгожителей с уровнем САД < 110 мм рт. ст. и/или ПАД < 40 мм рт. ст. Регрессионный анализ показал, что при снижении на 1 ранг уровня САД 5-летний риск смерти от всех причин возрастал в 2,2 раза, а ПАД — на 73 %. Таким образом, в отличие от пациентов старческого возраста, на 5-летнюю выживаемость долгожителей оказывают влияние уровни САД и ПАД при госпитализации, однако, по данным многофакторного анализа, независимым предиктором 5-летней общей смертности все-таки является уровень ПАД, а не САД.

Результаты недавно опубликованного мета-анализа [21] 7 исследований с участием 11 007 пациентов в возрасте 72–88 лет показали, что с увеличением САД риск смерти снижался на 13 % (ОР 0,87; 95 % ДИ 0,78–0,98; $p = 0,018$), а с увеличением ДАД — на 16 % (ОР 0,84; 95 % ДИ 0,77–0,91; $p < 0,001$), тогда как уровень ПАД не был ассоциирован с риском смерти (ОР 0,95; 95 % ДИ 0,897–1,004; $p =$

0,071). Также имеются данные, что уровень ДАД < 70 мм рт. ст. ассоциирован с особенно значимым повышением риска смерти [22].

В нашем исследовании уровень ДАД не оказывал влияния на 5-летнюю выживаемость пожилых пациентов. Во всей выборке средние значения ДАД составили $82,7 \pm 10,7$ мм рт. ст. при госпитализации и $77,8 \pm 5,7$ мм рт. ст. при выписке. За период госпитализации ДАД существенно не изменилось: медиана дельта-% — 0 %; абсолютное снижение среднего ДАД составило всего 4,9 мм рт. ст. ($p < 0,001$). Несмотря на то, что это изменение уровня ДАД было статистически значимым, оно не имеет клинического значения. Нужно отметить, что минимальное ДАД как при госпитализации, так и при выписке составило 60 мм рт. ст. Пропорция пациентов с ДАД < 70 мм рт. ст. была очень небольшой и составила 5,3 % при госпитализации и 2,7 % — при выписке.

В то же время существует достаточно доказательств, что уровень ПАД является сильным и независимым предиктором неблагоприятных исходов у пожилых пациентов [13, 23]. При этом, по некоторым данным [23], низкое ДАД может утрачивать прогностическую значимость после коррекции по уровню ПАД. Однако со статистических позиций подобного рода анализ влияния ДАД и ПАД на исходы весьма сложен из-за сильной коллинеарности показателей. Если же после коррекции по ПАД низкий уровень ДАД утратит предсказывающее значение, то увеличение риска, связанное с низким ДАД, скорее всего, будет обусловлено повышенной артериальной ригидностью, то есть далеко зашедшим сосудистым повреждением. Следует отметить, что эти ассоциации не являются взаимоисключающими, поскольку повышенная артериальная ригидность вносит вклад как в увеличение ПАД, так и в снижение ДАД.

Наше исследование имело ряд ограничений. Во-первых, мы оценили риск смерти в зависимости только от уровня АД, хотя, безусловно, выживаемость пожилых пациентов определяют и другие факторы. Так, в ранее опубликованной статье [24] нами было изучено влияние социальных, демографических и поведенческих факторов на 5-летнюю общую смертность в этой же выборке пациентов. По данным многофакторного анализа, независимыми предикторами 5-летней общей смертности оказались 5 показателей: поздний (после 24 часов) отход ко сну, ночной сон продолжительностью ≥ 10 часов и дефицит массы тела увеличивали риск смерти в 2,5, 3,9 и 7,4 раза соответственно, а избыточная масса тела и донорство крови в анамнезе оказались протективными

факторами и снижали риск смерти на 53 % и 76 %. Во-вторых, мы не оценивали наличие у пожилых пациентов синдрома «хрупкости», хотя, по данным литературы, парадоксальная ассоциация между низким уровнем АД и повышением риска смерти отчасти может быть объяснена именно его присутствием. В-третьих, к сожалению, мы не располагали данными измерения АД в амбулаторных условиях до включения в исследование. Наличие такой информации позволило бы провести более полноценный анализ, так как дало бы возможность точнее характеризовать «привычный» для пациента уровень АД.

Заключение

В нашем исследовании было установлено, что у пациентов старше 75 лет уровень САД при госпитализации < 140 мм рт. ст. ассоциирован с увеличением риска смерти от всех причин в ближайшие 5 лет на 54 %, при этом наибольшая частота смертельных исходов оказалась у пациентов с САД < 110 мм рт. ст. В подгруппе долгожителей 5-летний риск смерти был выше у пациентов с САД < 140 мм рт. ст. и ПАД < 55 мм рт. ст., однако, по данным многофакторного анализа, независимым предиктором смерти оказался все-таки уровень ПАД. Наиболее высокая смертность была у долгожителей с уровнем САД < 110 мм рт. ст. и/или ПАД < 40 мм рт. ст.

Таким образом, снижение уровня АД (как САД, так и ПАД) у лиц старческого возраста и долгожителей, вероятно, является индикатором старения сердечно-сосудистой системы, сопровождается гипоперфузией жизненно важных органов (в первую очередь, головного мозга) и прогрессированием когнитивных, физических и функциональных расстройств. Высокое АД у таких пациентов может быть компенсаторным механизмом для поддержания перфузии органов, позволяющим предотвращать заболеваемость и функциональный дефицит.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2013;34(39):3028–3034. doi:10.1093/eurheartj/ehs356
- Nikolich-Zugich J, Goldman DP, Cohen PR, Cortese D, Fontana L, Kennedy BK et al. Preparing for an aging world: engaging biogerontologists, geriatricians, and the society. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(4):435–444. doi:10.1093/gerona/glv164
- Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *J Am Med Assoc*. 2002;287(8):1003–1010.

- Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol*. 2003;38(8):843–853.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887–1898. doi:10.1056/NEJMoa0801369
- Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial. *J Am Med Assoc*. 2016;315(24):2673–2682. doi:10.1001/jama.2016.7050
- Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertension*. 1998;16(12Pt1):1823–1829.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350(9080):757–764.
- Molander L, Lovheim H, Norman T, Nordstrom P, Gustafson Y. Lower systolic blood pressure is associated with greater mortality in people aged 85 and older. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(10):1853–1859. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.01948.x
- Hakala SM, Tilvis RS, Strandberg TE. Blood pressure and mortality in an older population. A 5-year follow-up of the Helsinki Ageing Study. *Eur Heart J*. 1997;18(6):1019–1023.
- Guo Z, Viitanen M, Winblad B. Low blood pressure and five-year mortality in a Stockholm cohort of the very old: possible confounding by cognitive impairment and other factors. *Am J Public Health*. 1997;87(4):623–628.
- Satish S, Freeman DH, Ray L, Goodwin JS. The relationship between blood pressure and mortality in the oldest old. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(4):367–374.
- van Bommel T, Gussekloo J, Westendorp RG, Blauw GJ. In a population-based prospective study, no association between high blood pressure and mortality after age 85 years. *J Hypertension*. 2006;24(2):287–292. doi:10.1097/01.hjh.0000200513.48441.8e
- Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381(9868):752–762. doi:10.1016/S0140-6736(12)62167-9
- Odden MC, Peralta CA, Haan MN, Covinsky KE. Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. *Arch Intern Med*. 2012;172(15):1162–1168. doi:10.1001/archinternmed.2012.2555
- Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013 (перевод). Российский кардиологический журнал. 2014;1(105):7–94. [2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension (translation). *Russ J Cardiol*. 2014;1(105):7–94. In Russian].
- Ravindrarajah R, Hazra NC, Hamada S, Charlton J, Jackson SHD, Dregan A et al. Systolic blood pressure trajectory, frailty, and all-cause mortality > 80 years of age: Cohort Study Using Electronic Health Records. *Circulation*. 2017;135(24):2357–2368. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026687
- Radholm K, Festin K, Falk M, Midlov P, Molstad S, Ostgren CJ. Blood pressure and all-cause mortality: a prospective study of nursing home residents. *Age Ageing*. 2016;45(6):826–832. doi:10.1093/ageing/afw122
- Stessman J, Bursztyn M, Gershinsky Y, Hammerman-Rozenberg A, Jacobs JM. Hypertension and its treatment at age 90 years: is there an association with 5-year mortality? *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(3):277.e13–277.e19. doi:10.1016/j.jamda.2016.12.076

20. Bohnen JD, Chang DC, Ramly EP, Olufajo OA, Le RT, Kaafarani HM et al. Low baseline (pre-injury) blood pressure predicts inpatient mortality in elderly trauma patients: A bi-institutional study. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016;81(6):1142–1149. doi:10.1097/TA.0000000000001144

21. Zhang XE, Cheng B, Wang Q. Relationship between high blood pressure and cardiovascular outcomes in elderly frail patients: a systematic review and meta-analysis. *Geriatr Nurs.* 2016;37(5):385–392. doi:10.1016/j.gerinurse.2016.05.006

22. Dorresteyn JA, van der Graaf Y, Spiering W, Grobbee DE, Bots ML, Visseren FL; Secondary Manifestations of Arterial Disease Study Group. Relation between blood pressure and vascular events and mortality in patients with manifest vascular disease: J-curve revisited. *Hypertension.* 2012;59(1):14–21. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179143

23. Poortvliet RK, Blom JW, de Craen AJ, Mooijaart SP, Westendorp RG, Assendelft WJ et al. Low blood pressure predicts increased mortality in very old age even without heart failure: the Leiden 85-plus Study. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(5):528–533. doi:10.1093/eurjhf/hfs203

24. Ткачёва О. Н., Воробьева Н. М., Котовская Ю. В. Социально-демографические и поведенческие факторы и их влияние на 5-летнюю выживаемость у лиц старше 75 лет. *Кардиология.* 2018;58(8):64–74. doi.org/10.18087/cardio.2018.8.10149 [Tkacheva ON, Vorobyeva NM, Kotovskaya YV. Social, demographic and behavioral factors and their impact on 5-year survival in subjects aged over 75 years in Moscow Population. *Kardiologiya.* 2018;58(8):64–74. doi.org/10.18087/cardio.2018.8.10149 In Russian].

Информация об авторах

Воробьева Наталья Михайловна — доктор медицинских наук, заведующая лабораторией сердечно-сосудистого старения ОСП ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ «РГНКЦ», e-mail: natalyavorobjeva@mail.ru;

Ткачёва Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, директор ОСП ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ «РГНКЦ», e-mail: tkacheva@rambler.ru;

Котовская Юлия Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ОСП ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ «РГНКЦ», e-mail: kotovskaya@bk.ru.

Author information

Natalya M. Vorobyeva, MD, PhD, DSc, Head, Laboratory of the Cardiovascular Aging, Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russian Gerontology Clinical Research Center, e-mail: natalyavorobjeva@mail.ru;

Olga N. Tkacheva, MD, PhD, DSc, Professor, Director, Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russian Gerontology Clinical Research Center, e-mail: tkacheva@rambler.ru;

Yulia V. Kotovskaya, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director on Research, Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russian Gerontology Clinical Research Center, e-mail: kotovskaya@bk.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 615.2.12-008.331.1

Влияние лекарственных препаратов с антихолинергической активностью на когнитивные функции пациентов 80 лет и старше с эссенциальной артериальной гипертензией

О. Д. Остроумова^{1,2}, М. И. Куликова³,
Д. А. Сычев⁴, О. В. Головина^{4,5}, М. С. Черняева⁵

¹ Обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

³ Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ Федеральное государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

⁵ Городское бюджетное учреждение здравоохранения «Госпиталь для ветеранов войн № 2 ДЗМ», Москва, Россия

Контактная информация:

Остроумова Ольга Дмитриевна,
ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», ул. 1-я Леонова, д. 16, Москва, Россия, 129226.
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Статья поступила в редакцию
20.04.19 и принята к печати 15.08.19.

Резюме

Актуальность. Проявлением поражения головного мозга при артериальной гипертензии (АГ) являются когнитивные нарушения и деменция, которые у больных старческого возраста определяют их качество жизни и автономность (независимость от окружающих). Однако остается неучтенным влияние различных лекарственных средств (ЛС) на состояние когнитивных функций этих пациентов, что может диктовать необходимость оптимизации фармакотерапии. **Цель исследования** — изучить влияние ЛС с антихолинергической (АХ) нагрузкой на когнитивные функции пациентов 80 лет и старше с эссенциальной АГ. **Материалы и методы.** В исследование последовательно включены 74 пациента (77% женщин) в возрасте 80 лет и старше (медиана возраста 86 [82–89] лет) с эссенциальной АГ I–III стадии, находившиеся на лечении в терапевтическом отделении многопрофильного стационара. Критерии включения: пациенты с эссенциальной АГ I–III стадии, обоего пола; 2) возраст на момент включения в исследование — 80 лет и старше; наличие регулярной медикаментозной антигипертензивной терапии. Основные критерии не включения: 1) возраст менее 80 лет; инфаркт миокарда в течение предшествующих 3 месяцев; психические заболевания.

ния, зависимость от лекарственных препаратов или алкоголя; острое нарушение мозгового кровообращения в течение предшествующих 6 месяцев; нарушение пациентом процедур плана обследования и лечения. Каждому пациенту была проведена оценка когнитивного статуса, наличия депрессии, комплексная гериатрическая оценка, анализ медицинской документации. После определения количественного и качественного состава принимаемой лекарственной терапии был проведен ее анализ на наличие ЛС с АХ нагрузкой по шкале антихолинергической нагрузки (Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ACB). Для оценки когнитивных функций использовали следующие шкалы и тесты: краткая шкала оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal — Cognitive Assessment, MoCA), Бостонский тест называния (Boston Naming Test, BNT), тест литеальных и категориальных ассоциаций (Category fluency tests), тест на повторение цифр (Vexler's test, subtest Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-IV), тест «символы и цифры» (Digit symbol substitution test, DSST), тест запоминания слов (Word List Test, WLT), оценочная шкала нарушений при болезни Альцгеймера — когнитивная субшкала (Alzheimer's Disease Assessment Scale — Cognitive, ADAS-cog). Симптомы депрессии оценивали с помощью укороченной версии гериатрической шкалы депрессии (Geriatric Depression Scale, GDS 15). **Результаты.** После анализа лекарственных назначений пациентов на наличие ЛС с АХ нагрузкой по шкале ACB они были разделены на 2 группы: 1-я группа — пациенты, не принимающие ЛС с АХ нагрузкой ($n = 25$, 33,8%), 2-я группа — пациенты, принимающие ЛС с АХ нагрузкой ($n = 49$, 66,2%). При анализе когнитивных функций в исследуемых группах было выявлено, что у пациентов, принимающих ЛС с АХ нагрузкой, в отличие от пациентов, не принимающих подобные препараты, наблюдалось более выраженное снижение когнитивных функций по следующим шкалам: MMSE (более низкий общий балл: 21 [18–23] и 22,5 [20–26] баллов соответственно, $p = 0,04$), узнаваемых картинок по Бостонскому тесту (меньшее количество названных картинок: 27 [25–30] и 30 [28–31] баллов соответственно, $p = 0,014$) и по когнитивной субшкале ADAS-cog (более высокий балл: 16,7 [12–19,3] и 12,7 [11–14,6] балла соответственно, $p = 0,03$). **Заключение.** У пациентов 80 лет и старше с эссенциальной АГ прием ЛС с АХ нагрузкой ассоциирован с более выраженным снижением когнитивных функций.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, старческий возраст, антихолинергические лекарственные препараты, шкала антихолинергической нагрузки (бремени), когнитивные функции, когнитивные нарушения, полипрагмазия, нежелательные побочные реакции

Для цитирования: Остроумова О.Д., Куликова М.И., Сычев Д.А., Головина О.В., Черняева М.С. Влияние лекарственных препаратов с антихолинергической активностью на когнитивные функции пациентов 80 лет и старше с эссенциальной артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2019;25(3):246–257. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-246-257

The effect of anticholinergic medications on cognitive function of patients 80 years and older with essential hypertension

O. D. Ostroumova^{1,2}, M. I. Kulikova³,
D. A. Sychev⁴, O. V. Golovina^{4,5}, M. S. Chernyaeva⁵

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education named after A. I. Yevdokimov, Moscow, Russia

⁴ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

⁵ Hospital for War Veterans № 2 Moscow Health Department, Moscow, Russia

Corresponding author:

Olga D. Ostroumova, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, 16 1st Leonova str., Moscow, Russia 129226.

E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Received 20 April 2019;
accepted 15 August 2019.

Abstract

Background. Cognitive impairment and dementia are the symptoms of brain damage in hypertension (HTN), which impair quality of life and autonomy, in particular, in elderly patients. However, the influence of various drugs on the cognitive functions remains unclear. **Objective.** To assess the effect of anticholinergic drugs on cognitive functions in hypertensive patients aged 80 years and older. **Design and methods.** We consistently included 74 patients (77% women) aged 80 years and older (median age 86 [82–89] years) with essential HTN stage I–III, who were admitted to the Department of Internal Diseases at the multidisciplinary hospital. Inclusion criteria were the following: patients with essential HTN stage I–III of both sexes; 2) age at the time of inclusion in the study — 80 years and older; regular antihypertensive therapy. The main non-inclusion criteria were the following: 1) age less than 80 years; myocardial infarction during the previous 3 months; mental illness, dependence on drugs or alcohol; acute cerebrovascular events during previous 6 months; non-compliance with the study protocol. Each patient underwent the assessment of cognitive status, depression, comprehensive geriatric evaluation. Medical records were studied. When medications were administered, the prescribed anticholinergic (AH) drugs were assessed by the scale of anticholinergic Cognitive Burden (ACB). The following scales and tests were used to evaluate cognitive functions: Mini-mental State Examination (MMSE), Montreal-Cognitive Assessment (MoCA), the Boston naming test (Boston Naming Test (BNT), Category fluency tests, subtest Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-IV), Digit symbol substitution test (DSST), Word List Test (WLT), Alzheimer's Disease Assessment Scale — Cognitive (ADAS-cog). Symptoms of depression were assessed using a shortened version of the geriatric Depression Scale (GDS 15). **Results.** Based on the AH burden (the ACB scale), the patients were divided into 2 groups: 1st group included patients who do not take drugs with AH burden ($n = 25$, 33,8%), 2nd group included patients taking drugs with AH burden ($n = 49$, 66,2%). Patients who took drugs with AH burden showed a more pronounced decrease in cognitive functions: MMSE (lower overall score: 21 [18–23] and 22,5 [20–26] points, respectively, $p = 0.04$), number of recognizable images on the Boston test (lower number of the images: 27 [25–30] and 30 [28–31], respectively, $p = 0.014$), and the cognitive adas-cog subscale (higher score, 16,7 [12–19,3] and 12,7 [11–14,6], respectively, $p = 0.03$). **Conclusion.** In HTN patients aged 80 years and older, therapy with AH burden is associated with the more profound decrease in cognitive functions.

Key words: hypertension, elderly age, anticholinergic medications, Anticholinergic Cognitive Burden Scale, cognitive functions, cognitive impairment, polypharmacy, adverse drug reactions

For citation: Ostroumova OD, Kulikova MI, Sychev DA, Golovina OV, Chernyaeva MS. The effect of anticholinergic medications on cognitive function of patients 80 years and older with essential hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(3):246–257. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-246-257

Введение

Когнитивные функции — это высшие психические функции мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального (осознанного) познания мира. К ним относятся память, речь, праксис, гнозис, внимание, управляющие функции, социальный интеллект [1, 2]. Согласно последнему пересмотру международных рекомендаций по диагностике психических расстройств (Diagnostic and statistical manual of mental diseases — DSM–V) [2], когнитивные расстройства (нарушения) — это снижение по сравнению с преморбидным уровнем одной или нескольких высших мозговых функций, обеспечивающих процессы восприятия, сохранения, преобразования и передачи информации [3]. Когнитивные нарушения делятся на недементные и дементные, под последними понимают снижение когнитивных функций в степени, препятствующей самостоятельному функционированию пациента

в повседневной жизни с последующим развитием эмоциональных и поведенческих расстройств. У пациентов пожилого и старческого возраста когнитивные функции под влиянием эндогенных и экзогенных факторов снижаются быстрее, что приводит к потере мобильности, повышению риска падений и бытовой травматизации [4].

Процесс передачи нервного импульса происходит в синапсе и осуществляется химическим путем с помощью медиаторов или электрическим путем посредством прохождения ионов из одной клетки в другую [5]. Ацетилхолин (АХ) принадлежит важная роль как медиатору центральной нервной системы (ЦНС): он участвует в передаче импульсов в разных отделах мозга, поэтому изменения в его обмене могут привести к нарушению функций головного мозга. Ацетилхолиновая система головного мозга напрямую связана с таким явлением, как синаптическая пластичность — способность синапса

усиливать или снижать выделение нейромедиатора в ответ на увеличение или уменьшение его активности. Синаптическая пластичность является важным процессом для нормального функционирования когнитивных функций (памяти, обучения и других) [6]. Снижение количества АХ или блокирование его рецепторов может привести к когнитивному дефициту [7], поэтому в настоящее время все больше привлекают внимание лекарственные средства (ЛС), угнетающие ацетилхолиновую систему, то есть ЛС с антихолинергическим эффектом. Антихолинергическими свойствами обладают как традиционные антихолинергические ЛС, так и препараты, которые не считаются антихолинергическими, но проявляют такую активность в экспериментальных или клинических исследованиях.

Антихолинергические лекарственные средства (греч. *anti* — против + *cholinum* + *ergon* — действие, влияние; синонимы: холинолитики, холиноблокаторы) предотвращают, ослабляют или прекращают взаимодействие ацетилхолина с холинорецепторами, которые, ввиду высокого сродства к холинергическим рецепторам, попадая в организм, подменяют его собою. Холинорецепторы постганглионарных холинергических нервов (сердца, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), гладких мышц, эндотелия сосудов, экзокринных желез) обозначают как М-холинорецепторы (мускариночувствительные), а расположенные в области ганглионарных синапсов и в соматических нервномышечных синапсах — как N-холинорецепторы (никотиночувствительные) [8]. М- и N-холинорецепторы располагаются также и в разных отделах центральной нервной системы. В связи с этим основными эффектами препаратов с истинным АХ эффектом в отношении М-холинорецепторов являются: снижение тонуса ЖКТ, желчных протоков, желчного пузыря, мочевого пузыря, бронхов, мидриаз, тахикардия, улучшение атриовентрикулярной передачи, подавление секреции желез — пищеварительных, носоглоточных, бронхиальных, потовых, слезных. Основными эффектами, опосредованными работой препаратов с истинным АХ эффектом в отношении N-холинорецепторов, являются расширение кровеносных сосудов, снижение артериального и венозного давления, угнетение секреции слюнных желез, желудочных, снижение моторики ЖКТ, угнетение рефлекторных реакций на внутренние органы, ослабление скелетных мышц [8]. Влияние этой группы препаратов на структуры ЦНС связано, в том числе, и с их способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, проницаемость которого у возрастных пациентов в силу физиологических особенностей повышена. Основные центральные

эффекты связаны со снижением памяти, внимания, способности к обучению [9], а также с эмоциональным состоянием пациентов [10].

Кроме того, существует множество лекарственных препаратов с широким терапевтическим действием, обладающих антихолинергической активностью [11]. ЛС с антихолинергической активностью не относятся к классическим антихолинергическим ЛС, а лишь проявляют свою антихолинергическую активность в экспериментальных или клинических исследованиях. При этом назначение одного ЛС с антихолинергической активностью может не приводить к клинически значимым последствиям, но сочетание нескольких таких препаратов повысит антихолинергическую нагрузку, что спровоцирует клинические эффекты, характерные для антихолинергических ЛС.

Пациенты пожилого возраста, как правило, полиморбидны, что влечет за собой назначение большого количества ЛС. Скорость ответа на фармакотерапию у пожилых людей обусловлена не только индивидуальной чувствительностью, но и возрастной изменчивостью фармакокинетики и фармакодинамики, что делает их более чувствительными к антихолинергическим эффектам ЛС [12, 13]. Следовательно, при уже имеющихся предпосылках у пожилых людей к более быстрому развитию когнитивного дефицита прием препаратов с АХ активностью будет в значительной степени этому способствовать. Для оценки антихолинергической нагрузки на пациента пожилого и старческого возраста в клинической практике все чаще стали использовать шкалы, которые представляют собой списки ЛС, ранжированных по баллам антихолинергической активности. Эти шкалы позволяют распределить применяемые ЛС по выраженности антихолинергического действия, а сумма баллов дает представление об антихолинергической нагрузке на пациента [7, 14, 15]. Наиболее полной и широко используемой является Шкала когнитивной антихолинергической нагрузки (Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ACB), которая доказала свою клиническую значимость и валидирована на пожилых пациентах [16]. В настоящее время растет интерес к изучению влияния ЛС с разной степенью АХ активности на состояние когнитивных функций пожилых пациентов, что и определило цель настоящего исследования.

Цель исследования — изучить влияние лекарственных препаратов с антихолинергической нагрузкой на когнитивные функции у пациентов 80 лет и старше с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы

Пациенты. В исследование последовательно включены 74 пациента (77% женщин) в возрасте 80 лет и старше (медиана возраста 86 [82–89] лет) с эссенциальной АГ I–III стадии, находившиеся на лечении в терапевтическом отделении многопрофильного стационара. Критерии включения в исследование: пациенты с эссенциальной АГ I–III стадии, обоего пола; 2) возраст на момент включения в исследование — 80 лет и старше; наличие регулярной

медикаментозной АГТ. Основные критерии не включения: 1) возраст менее 80 лет; инфаркт миокарда в течение предшествующих 3 месяцев; психические заболевания, зависимость от лекарственных препаратов или алкоголя; острое нарушение мозгового кровообращения в течение предшествующих 6 месяцев; нарушение пациентом процедур плана обследования и лечения.

Исходная характеристика включенных пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АГ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Показатели	Все пациенты, n = 74
Возраст, годы	86,0 [82–89]
Количество женщин, абс. (%)	57/74 (77,03%)
Образование начальное / неполное начальное, абс. (%)	6/74 (8,3%)
Образование среднее / неполное среднее, абс. (%)	20/74 (27,8%)
Образование средне-специальное, абс. (%)	23/74 (31,9%)
Образование высшее / неполное высшее, абс. (%)	15/74 (20,8%)
Образование высшее + ученая степень, абс. (%)	8/74 (11,1%)
Курение, абс. (%)	0
Индекс массы тела, кг/м ²	27,9 [26,2–33]
Окружность талии мужчин, см	104 [92–114,75]
Окружность талии женщин, см	103 [98–113]
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	138 [128–155]
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	79 [70–84,5]
Частота сердечных сокращений, уд/мин	67,5 [61–76,5]
Ортостатическая гипотензия, абс. (%)	6/74 (8,3%)
Артериальная гипертензия, абс. (%)	74/74 (100%)
Стенокардия напряжения II ФК, абс. (%)	37/53 (69,8%)
Стенокардия напряжения III ФК, абс. (%)	12/53 (22,6%)
Постинфарктный кардиосклероз, абс. (%)	13/74 (17,6%)
ХСН I ФК, абс. (%)	8/65 (12,3%)
ХСН II ФК, абс. (%)	54/65 (83,1%)
ХСН III ФК, абс. (%)	3/65 (4,6%)
Сахарный диабет, абс. (%)	37 (50%)
Фибрилляция предсердий, абс. (%)	20/74 (27%)
Фибрилляция предсердий (постоянная форма), абс. (%)	14/74 (18,9%)
ОНМК/ТИА в анамнезе, абс. (%)	16/74 (21,6%)
Креатинин, мкмоль/л	91,55 [79,5–102]
СКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ² (Mean ± SD)	52,7 ± 11
СКФ (СКД-EPI) 59–45 мл/мин/1,73 м ² , абс. (%)	37/72 (51,4%)
СКФ (СКД-EPI) 44–30 мл/мин/1,73 м ² , абс. (%)	14/72 (19,4%)
СКФ (СКД-EPI) 29–15 мл/мин/1,73 м ² , абс. (%)	3/72 (4,2%)
Общий холестерин, ммоль/л,	5,4 [4,7–6,0]
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,61 [1,4–1,85]
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,3 [2,7–3,6]
Глюкоза, ммоль/л	5,8 [5,3–6,9]
Гемоглобин, г/л	126,5 [114–134]
Гемоглобин менее 110 г/л, абс. (%)	10/72 (13,9%)

Примечания: данные представлены в виде медианы [интерквартильный размах в виде 25-го и 75-го перцентилей]; абс. — абсолютное число; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ОНМК/ТИА — острое нарушение мозгового кровообращения / транзиторная ишемическая атака; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СКД-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (коллаборация по хронической болезни почек); ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ФК — функциональный класс.

Методы исследования. Каждому пациенту была проведена оценка когнитивного статуса, наличия депрессии, комплексная гериатрическая оценка (КГО), анализ медицинской документации. После определения количественного и качественного состава принимаемой лекарственной терапии нами был проведен ее анализ на наличие ЛС с АХ нагрузкой по шкале АСВ [16].

Для изучения когнитивных функций использовали следующие шкалы и тесты: Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE) [17], Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal-Cognitive Assessment, MoCA) [18], Бостонский тест называния (Boston Naming Test, BNT) [19], тест лите-ральных и категориальных ассоциаций (Category fluency tests) [20], тест на повторение цифр (Vexler's test, subtest Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-IV) [21], тест «символы и цифры» (Digit symbol substitution test, DSST) [22], тест запоминания слов (Word List Test, WLT) [23], оценочная шкала нарушений при болезни Альцгеймера — когнитивная субшкала (Alzheimer's Disease Assessment Scale — Cognitive, ADAS-cog) [24]. Среди методик исследования мнестических процессов предпочтение отдано вербальным субтестам в связи с часто встречающимися нарушениями зрения у пациентов в возрасте 80 лет и старше.

Симптомы депрессии оценивались с помощью укороченной версии гериатрической шкалы депрессии (Geriatric Depression Scale, GDS 15) [25]. КГО включала в себя оценку физического, функционального и психического компонента, по следующим пунктам: анамнестические данные, антропометри-

ческие данные, функциональная активность, мобильность, кистевая мышечная сила (сила пожатия), симптомы депрессии [26].

Статистическая обработка данных выполнялась в программном пакете Statistics 8. Описание выборки для ненормально распределенных параметров производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 2-го и 75-го процентилей (C_{25} и C_{75}), для нормально распределенных параметров путем определения среднего значения (Mean) со стандартным отклонением (standart deviation, SD). Нормальность распределения полученных параметров оценивалась при помощи критериев Шапиро–Уилка. Для ненормально распределенных показателей применялся непараметрический критерий U Манна–Уитни, для нормально распределенных — Т-критерий Стьюдента. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ лекарственных назначений показал, что включенные в исследование пациенты получали от 3 до 14 ЛС одновременно (рис. 1), медиана — 7 [6–9]. Принимаемые пациентами ЛС суммированы в таблице 2.

После анализа лекарственных назначений пациентов на наличие ЛС с АХ нагрузкой по шкале АСВ [16], они были разделены на две группы пациентов: 1-я группа — пациенты, не принимающие ЛС с АХ нагрузкой (25 больных, 33,8%), 2-я группа — пациенты, принимающие ЛС с АХ нагрузкой (49 больных, 66,2%) (табл. 3, 4).

Таблица 2

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРИНИМАЕМЫЕ ОБСЛЕДОВАННЫМИ ПАЦИЕНТАМИ (n = 74)

Название лекарственного средства	Абсолютное число (%)
Ацетилсалициловая кислота	50 (67,6%)
Новые оральные антикоагулянты	11 (14,9%)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	45 (61%)
Блокаторы ренин-ангиотензиновых рецепторов	26 (35,1%)
Нитраты	7 (9,5%)
Альфа-блокаторы	5 (6,8%)
Бета-адреноблокаторы	49 (66,2%)
Другие антиаритмики (дигоксин)	1 (1,4%)
Антагонисты кальция	23 (31,1%)
Диуретики (все)	68 (91,9%)
Петлевые диуретики	24 (32,4%)
Тиазидные диуретики	50 (67,6%)
Антагонисты альдостерона	22 (29,7%)
Пероральные сахароснижающие препараты	19 (25,7%)
Инсулин	8 (10,8%)
Метаболические препараты, антиоксиданты	42 (56,8%)

ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНАЛИЗИРУЕМЫХ ГРУПП

Группы Показатели	1-я группа (нет АХ нагрузки) n = 25	2-я группа (наличие АХ нагрузки) n = 49	p
Возраст, годы	85 [81–88]	86 [82–89]	0,340
Количество женщин, абс. (%)	16 (64 %)	41/49 (83,7 %)	0,070
Образование начальное / неполное начальное, абс. (%)	1 (4 %)	5/47 (10,6 %)	0,045
Образование среднее / неполное среднее, абс. (%)	4 (16 %)	16/47 (34 %)	
Образование средне-специальное, абс. (%)	7 (28 %)	16/47 (34 %)	
Образование высшее / неполное высшее, абс. (%)	10 (40 %)	5/47 (10,6 %)	
Образование высшее + ученая степень, абс. (%)	3 (12 %)	5/47 (10,6 %)	0,858
Курение, абс. (%)	0	0	–
Индекс массы тела, кг/м ²	27,1 [24,6–30,6]	29 [27–33,3]	0,016
Окружность талии мужчин, см	99,5 [91–107]	111 [96,5–116,5]	0,223
Окружность талии женщин, см	99,5 [96–113]	104,5 [98,5–111,5]	0,126
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	138 [128–149,5]	138,5 [128,8–157,3]	0,519
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	78 [73,5–84,5]	81 [69,5–85,25]	0,963
Частота сердечных сокращений, уд/мин	67,5 [61–74,5]	68,75 [61–76,5]	0,684
Ортостатическая гипотензия, абс. (%)	2/25 (8 %)	4/48 (8,3 %)	0,965
Артериальная гипертензия, абс. (%)	25/25 (100 %)	49/49 (100 %)	1,00
Стенокардия напряжения II ФК, абс. (%)	13/15 (86,7 %)	24/34 (70,6 %)	0,233
Стенокардия напряжения III ФК, абс. (%)	2/15 (13,3 %)	10/34 (29,4 %)	0,233
Постинфарктный кардиосклероз, абс. (%)	3/25 (12 %)	10/49 (20,4 %)	0,372
ХСН I ФК, абс. (%)	2/22 (9,1 %)	6/43 (13,95)	0,575
ХСН II ФК, абс. (%)	20/22 (90,9 %)	34/43 (79,07 %)	0,233
ХСН III ФК, абс. (%)	0	3/43 (6,98 %)	0,209
Сахарный диабет, абс. (%)	8/25 (32 %)	29/49 (59,2 %)	0,030
Фибрилляция предсердий (все формы), абс. (%)	4/25 (16 %)	16/49 (32,7 %)	0,131
Фибрилляция предсердий (постоянная форма), абс. (%)	3/25 (12 %)	11/49 (22,5 %)	0,279
ОНМК/ТИА в анамнезе, абс. (%)	6/25 (24 %)	10/49 (20,4 %)	0,723
Креатинин, мкмоль/л	86,2 [78,5–98,7]	92,2 [80–102,6]	0,293
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м ² (Mean ± SD)	55,3 ± 10,9	51,5 ± 11	0,178
СКФ (СКД-ЕРІ) 59-мл/мин/1,73 м ² , абс. (%)	13/23 (56,5 %)	24/49 (49 %)	0,555
СКФ (СКД-ЕРІ) 44–30 мл/мин/1,73 м ² , абс. (%)	3/23 (13,0 %)	11/49 (22,4 %)	0,350
СКФ (СКД-ЕРІ) 29–15 мл/мин/1,73 м ² , абс. (%)	0	3/49 (6,1 %)	0,230
Общий холестерин, ммоль/л	5,6 [4–5,9]	5,4 [4,8–6,0]	0,343
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,41 [1,36–1,73]	1,69 [1,38–1,86]	0,461
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,0 [2,2–3,7]	3,3 [2,9–3,6]	0,396
Глюкоза, ммоль/л	6 [5,1–6,9]	5,8 [5,3–6,8]	0,925
Гемоглобин, г/л	128 [114–142]	125 [110–133]	0,114
Гемоглобин менее 110 г/л, абс. (%)	1/23 (4,4 %)	9/49 (18,4 %)	0,114

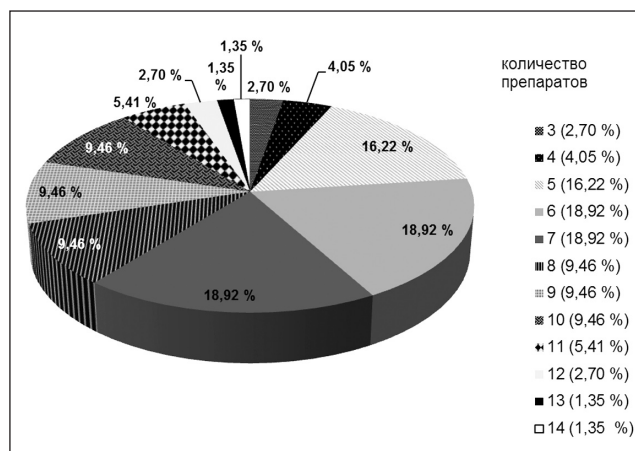
Примечания: данные представлены в виде медианы [интерквартильный размах в виде 25-го и 75-го перцентилей]; абс. — абсолютное число; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ОНМК/ТИА — острое нарушение мозгового кровообращения / транзиторная ишемическая атака; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СКД-ЕРІ — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (коллаборация по хронической болезни почек); ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

У пациентов, принимающих ЛС с АХ нагрузкой, был выше индекс массы тела, также у них чаще был диагностирован сахарный диабет 2-го типа (СД2) (табл. 3), соответственно, они чаще принимали пероральные сахароснижающие препараты (табл. 4). Кроме того, в группе пациентов, принимающих ЛС с АХ нагрузкой, среднее количество принимаемых

ЛС было выше, чем в группе пациентов, не принимающих ЛС с АХ нагрузкой (табл. 4). Среди пациентов 1-й группы было больше лиц с высшим образованием (табл. 3).

В группе пациентов, принимающих ЛС с АХ нагрузкой, более половины пациентов (31 пациент, 61,2 %) набрали один балл по шкале ASCV, 30,6 %

Рисунок 1. Количество принимаемых лекарственных препаратов у обследованных пациентов в возрасте 80 лет и старше с эссенциальной артериальной гипертензией



(15 пациентов) — 2 балла, 3 пациента (6,1%) — 3 балла и один пациент (2,1%) — 4 балла (метопролол 3 балла + фуросемид 1 балл). Среди больных, имевших 3 балла по шкале АСВ, 2 пациента принимали по 3 ЛС, имеющих 1 балл АХ нагрузки (метопролол + изосорбида динитрат + фуросемид и изосорбида динитрат + фуросемид + дигоксин), а один пациент принимал ЛС с АХ на-

грузкой в 3 балла (амитриптилин). Наиболее часто назначаемыми ЛС с АХ нагрузкой в 1 балл были: метопролол (81,6%), фуросемид (44,9%), изосорбида динитрат (12,2%), реже встречались варфарин (4,1%) и дигоксин (2,04%). Все пациенты с 2 баллами по шкале АСВ получали комбинации из двух препаратов с АХ нагрузкой в 1 балл, наиболее часто встречались комбинации: фуросемид + метопролол (11 пациентов, 73,3%), изосорбида динитрат + метопролол (2 пациента, 13,3%), варфарин + фуросемид (1 пациент, 6,7%), изосорбида динитрат + фуросемид (1 пациент, 6,7%).

При анализе когнитивных функций в исследуемых группах было выявлено, что у пациентов, принимающих ЛС с АХ нагрузкой, в отличие от пациентов, не принимающих подобные препараты, наблюдалось более выраженное снижение когнитивных функций по следующим шкалам: MMSE (более низкий общий балл), узнаваемых картинок по Бостонскому тесту (меньшее количество названных картинок) и по когнитивной субшкале ADAS-cog (более высокий балл) (табл. 5). По всем остальным когнитивным шкалам наблюдалась тенденция в сторону более выраженного когнитивного снижения, однако результаты не достигли статистической значимости (табл. 5). При оценке

Таблица 4

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРИНИМАЕМЫЕ ПАЦИЕНТАМИ
В АНАЛИЗИРУЕМЫХ ГРУППАХ**

Группы Показатели	1-я группа (нет АХ нагрузки) n = 25	2-я группа (наличие АХ нагрузки) n = 49	p
Среднее количество принимаемых препаратов, шт.	6 [5–7]	7 [6–9]	0,020
Ацетилсалициловая кислота, абс. (%)	20 (80%)	30 (61,2%)	1,000
Новые оральные антикоагулянты, абс. (%)	2 (18,2%)	9 (18,4%)	0,983
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, абс. (%)	14 (56%)	31 (63,3%)	0,545
Блокаторы ренин-ангиотензиновых рецепторов, абс. (%)	10 (40%)	16 (32,7%)	0,007
Нитраты, абс. (%)	0	7 (14,3%)	0,051
Альфа-блокаторы, абс. (%)	2 (8%)	3 (6,1%)	1,000
Бета-адреноблокаторы, абс. (%)	8 (32%)	41 (83,7%)	1,000
Дигоксин	0	1 (2,04%)	0,475
Антагонисты кальция, абс. (%)	9 (36%)	14 (28,6%)	0,518
Диуретики (все), абс. (%)	21 (84%)	47 (95,9%)	0,081
Петлевые диуретики, абс. (%)	2 (8%)	22 (44,9%)	0,002
Тиазидные диуретики, абс. (%)	20 (80%)	30 (61,2%)	0,107
Антагонисты альдостерона, абс. (%)	2 (8%)	20 (40,8%)	0,005
Пероральные сахароснижающие, абс. (%)	1 (4%)	18 (36,7%)	0,003
Инсулин, абс. (%)	2 (8%)	6 (12,2%)	0,583
Прием сахароснижающих препаратов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, абс. (%)	3 (37,5%)	23 (79,3%)	0,028
Метаболические препараты, антиоксиданты, абс. (%)	13 (52%)	29 (59,2%)	0,556

**КОГНИТИВНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ НАЛИЧИЯ АНТИХОЛИНЭРГИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ**

Когнитивные шкалы	Нет АХ нагрузки, n = 25	Есть АХ нагрузка, n = 49	p
MMSE, баллы (Me (Min-Max))	22,5 [20–26]	21 [18–23]	0,040
MoCA, баллы (Mean ± SD)	19,9 ± 3,8	18,5 ± 4,7	0,200
Бостонский тест называния, баллы (Me (Min-Max))	30 [28–31]	27 [25–30]	0,014
Тест латеральных ассоциаций, баллы (Mean ± SD)	6,6 ± 3,4	6,0 ± 3,9	0,476
Тест категориальных ассоциаций, баллы (Me (Min-Max))	12 [8–14]	11 [8–15]	0,715
Тест на повторение цифр, баллы (Me (Min-Max))	8 [7–9]	7 [6–9]	0,141
Максимально длинный названный ряд в тесте на повторение цифр, баллы (Me (Min-Max))	5 [5–6]	5 [4–6]	0,187
Тест «символы и цифры», баллы (Me (Min-Max))	18 [15–23]	17 [11–22]	0,432
Тест запоминания слов, баллы (Mean ± SD)	15,7 ± 4,9	16,2 ± 3,7	0,620
Когнитивная субшкала ADAS-cog, баллы (Me (Min-Max))	12,7 [11–14,6]	16,7 [12–19,3]	0,030

Примечание: данные представлены в виде медианы [интерквартильный размах в виде 25-го и 75-го перцентилей]; АХ — антихолинэргический; MMSE — Mini-mental State Examination (Краткая шкала оценки психического статуса); MoCA — Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций); ADAS-cog — Alzheimer's Disease Assessment Scale (оценочная шкала нарушений при болезни Альцгеймера).

уровня депрессии статистически значимых различий по шкале GDS-15 в сравниваемых группах выявлено не было.

Учитывая, что между группами были выявлены статистически значимые отличия по количеству пациентов с СД2, мы провели анализ когнитивных функций в группах пациентов с наличием и отсутствием СД2 и не обнаружили статистически значимых различий между этими группами.

При анализе физического и функционального компонента КГО обнаружено, что скорость походки была ниже у пациентов, принимающих ЛС с АХ нагрузкой (Me 0,4 [0,3–0,6] м/сек), чем в группе пациентов, не принимающих ЛС с АХ нагрузкой (Me 0,55 [0,4–0,7] м/сек, $p = 0,028$). Скорость походки — это хорошо зарекомендовавшая себя физическая функция, обладающая прогностической значимостью неблагоприятных последствий для здоровья и смертности [27, 28]. По данным разных авторов, нижняя граница показателя скорости походки, связанного с большей продолжительностью жизни и меньшими неблагоприятными последствиями для здоровья, колеблется в пределах 0,8–1 м/с, и чем выше этот показатель, тем лучше прогноз [29–31]. Снижение скорости походки может быть ранним предвестником снижения физической функции, развития инвалидности и потери независимости [32]. Статистически значимых различий по шкалам базовой функциональной активности (индекс Бартел, Activities of daily living, ADL), инструментальной функциональной активности (ин-

декс Лоутон, Instrumental activities of daily living, IADL), кистевой мышечной силы (сила сжатия) выявлено не было.

Таким образом, в результате нашего исследования можно заключить, что у пациентов 80 лет и старше с эссенциальной АГ, принимающих ЛС с АХ нагрузкой, отмечается более выраженное снижение когнитивных функций, причем статистически значимое снижение получено по шкалам MMSE, Бостонском тесте называния и когнитивной субшкале ADAS-cog. Полученные нами данные сопоставимы с результатами ряда зарубежных исследований. Так, N. L. Campbell и соавторы (2018) проанализировали данные 350 пациентов (средний возраст $71,2 \pm 5,1$ года), получающих первичную медицинскую помощь [33]. В среднем за 3,2 года наблюдения у пациентов с нормальными когнитивными функциями на исходном визите (по шкале MMSE) использование ЛС с АХ нагрузкой, оцененных по шкале ACB, увеличивало риск развития умеренных когнитивных нарушений — относительный риск (ОР) 1,15, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,01–1,31 ($p = 0,03$).

V. Dauphinot и соавторы (2017) в своем исследовании обследовали 473 пациентов (средний возраст $80,58 \pm 7,48$ года), наблюдавшихся в клинике памяти, и показали, что количество баллов по шкале антихолинэргической нагрузки ACB коррелирует с количеством баллов по шкале MMSE: чем больше баллов по шкале антихолинэргической нагрузки, тем меньше баллов по шкале MMSE [34].

В. Pfistermeister и соавторы (2017) провели анализ лекарственных назначений 89 579 пациентов (медиана возраста 82 (77–87) года), находившихся на лечении в гериатрическом отделении, и показали, что определяемая по шкале АСВ АХ нагрузка была значительно выше у пациентов с тяжелыми когнитивными нарушениями, оцененными по шкале MMSE, в сравнении с пациентами без когнитивных нарушений ($p < 0,0001$) [35].

В исследовании I. Carrière и соавторы (2009) приняли участие 4128 женщин (средний возраст $73,8 \pm 5,2$ года) и 2784 мужчин (средний возраст $73,6 \pm 5,3$ года) [36]. Оценка когнитивных функций по шкале MMSE и уровень антихолинэргической нагрузки на ЛС по шкале АСВ оценивались на визите включения, через 2 года и через 4 года. В среднем за 3,5 года наблюдения было показано, что у пожилых пациентов, принимающих ЛС с АХ нагрузкой, имеется повышенный риск прогрессирования когнитивных нарушений и развития деменции, более того, прекращение приема ЛС с АХ нагрузкой было ассоциировано со снижением этого риска ($p < 0,05$).

А. Коуата и соавторы (2014) в проспективном когортном исследовании 1429 пожилых женщин (средний возраст $83,2 \pm 3,3$ года) показали, что увеличение баллов по шкале АСВ на 1 единицу ассоциировано с ухудшением когнитивных функций (по шкале MMSE) при последующем наблюдении [37].

Р. С. Shah и соавторы (2013), проанализировав данные 896 пациентов старше 65 лет (средний возраст $75,9 \pm 6,5$ года), показали, что у пожилых больных, начинающих принимать ЛС с АХ активностью, определяемую по шкале АСВ, происходит более выраженное ежегодное снижение когнитивных функций, оцененных по шкале MMSE, по сравнению с пациентами, которые не принимают ЛС с АХ нагрузкой [38]. Период наблюдения в этом исследовании составил в среднем 4,5 года.

С. Фок и соавторы (2011) обследовали 8334 пациентов (средний возраст $75,2 \pm 6,8$ года) и обнаружили, что применение ЛС с АХ нагрузкой, определяемой по шкале АСВ, было связано с более значительным снижением общего количества баллов по шкале MMSE — на 0,33 балла (95 % ДИ 0,03–0,64, $p = 0,03$), чем прием ЛС без АХ нагрузки. Наибольшее снижение интегрального показателя когнитивных функций наблюдалось в группе с исходным значением MMSE от 26 до 30 баллов.

Ограничения исследования

Наше исследование имеет ряд ограничений, так как при оценке базовых характеристик сравниваемых

групп было обнаружено, что у пациентов, принимающих ЛС с АХ нагрузкой, уровень образования был ниже, среднее количество принимаемых ЛС было выше, чем в группе пациентов, не принимающих ЛС с АХ нагрузкой, что могло оказать влияние на полученный результат.

Таким образом, полученные доказательства негативного влияния ЛС с АХ на когнитивные функции пациентов в возрасте 80 лет и старше с эссенциальной АГ I–III стадии диктуют необходимость оптимизации фармакотерапии у данной категории больных в аспекте исключения/минимизации АХ нагрузки. Внедрение в клиническую практику шкалы АХ нагрузки АСВ для аудита лекарственных назначений у пациентов старческого возраста как в условиях стационара, так и в условиях амбулаторно-профилактических учреждений позволит исключить назначение препаратов с АХ нагрузкой, что будет способствовать сохранению когнитивных функций пациентов, их функциональной активности, предотвратит потерю автономности и улучшит качество жизни этих пациентов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Захаров В. В. Умеренные когнитивные нарушения как мультидисциплинарная проблема. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;2(2):5–10. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2010-77> [Zakharov VV. Moderate cognitive disorders as a multidisciplinary problem. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2010;2(2):5–10. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2010-77>. In Russian].
2. The American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth ed. 947 p. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
3. Захаров В. В. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение. Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2016;1:22–31. [Zakharov VV. Cognitive impairment no dementia: classification, major causes, and treatment. Effective pharmacotherapy. Neurology. 2016;1:22–31. In Russian].
4. Greiner PA, Snowden DA, Schmitt FA. The loss of independence in activities of daily living: the role of low normal cognitive function in elderly nuns. Am J Public Health. 1996; 86 (1):62–66.
5. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека. М.: Мир, 2005. 314 с. [Shmidt R., Tevs G. Human physiology. M.: Mir, 2005. 314 p. In Russian].
6. Newman EL, Gupta K, Climer JR, Monaghan CK, Hasselmo ME. Cholinergic modulation of cognitive processing: insights drawn from computational models. Front. Behav. Neurosci. 2013;6:24. doi:10.3389/fnbeh.2012.00024
7. Сычев Д. А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. СПб.: ЦОП «Профессия», 2016. 224 с. [Polypharmacy in clinical practice: a problem and solutions. St. Petersburg: CSC “Professiya”, 2016. 224 p. In Russian].

8. Харкевич Д. А. Фармакология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 760 с. [Harkevich DA. Pharmacology. M.: GEOTAR-Media, 2015. 760 p. In Russian].
9. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health* 2008;4(3):311–320. <https://doi.org/10.2217/1745509X.4.3.311>
10. Левин О. С. Диагностика и лечение деменции. 4-е издание. М.: МедПресс-Информ, 2014. 256 с. [Levin OS. Diagnosis and treatment of dementia. 4th edition. M.: MedPress-Inform, 2014. 256 p. In Russian].
11. Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(suppl 21):11–14.
12. de Leon J. Paying attention to pharmacokinetic and pharmacodynamic mechanisms to progress in the area of anticholinergic use in geriatric patients. *Curr Drug Metab*. 2011;12(7):635–646.
13. Shi S, Klotz U. Age-related changes in pharmacokinetics. *Curr Drug Metab*. 2011;12(7):601–610.
14. Durán CE, Azermi M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(7):1485–96. doi:10.1007/s00228-013-1499-3
15. Сычев Д. А., Орехов Р. Е. Шкала антихолинергической нагрузки как метод борьбы с полипрагмазией у пациентов пожилого и старческого возраста. Клиническая фармакология и терапия 2016;25(4):81–4. [Sychev DA, Orekhov RE. Anticholinergic cognitive burden scale. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2016;25(4):81–84. In Russian].
16. Anticholinergic cognitive burden scale. *Aging Brain Care*. 2012 Update Developed by the Aging Brain Program of the Indiana University Center for Aging Research.
17. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189–98.
18. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695–9. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
19. Kaplan E, Harold Goodglass H, Weintraub S. Boston Naming Test. Philadelphia: Lea & Febiger, 1983.
20. Парфенов В. А., Захаров В. В., Преображенская И. С. Когнитивные расстройства. М., 2014. 192 с. [Parfenov VA, Zaharov VV, Preobrazenskaya IS. Cognitive impairment. M., 2014. 192 p. In Russian].
21. Wechsler D. Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale. N. Y.: Psychological Corporation, 1955.
22. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. Neuropsychological assessment. New York: Oxford University Press, 2004. pp. 368–370.
23. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, Belle G van, Fillenbaum G. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer’s disease. *Neurology* 1989;39:1159–1165.
24. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer’s disease. *Am J Psychiatry*. 1984;141(11):1356–1364.
25. Sheikh J I, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS). Recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontologist*. 1986;5(1–2):165–173.
26. Клинические рекомендации. Старческая астения МКБ-10: R-54. Российская ассоциация геронтологов и гериатров. Москва, 2018, 106 с. [Clinical guidelines. Senile asthenia ICD-10: R-54. Russian Association of Gerontologists and Geriatrics. Moscow, 2018, 106 p. In Russian]. URL: http://yakmed.ru/wp-content/uploads/2018/07/Asteniya_recomend.pdf. Published 2018. Accessed April 01, 2019.
27. Odden MC, Peralta CA, Haan MN, Covinsky KE. Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. *Arch Intern Med*. 2012;172(15):1162–1168. doi:10.1001/archinternmed.2012.2555
28. Odden MC, Covinsky KE, Neuhaus JM, Odden MC, Covinsky KE, Neuhaus JM et al. The association of blood pressure and mortality differs by self-reported walking speed in older latinos. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(9):977–983. doi:10.1093/gerona/glr245.
29. Cesari M, Kritchevsky SB, Penninx BW, Nicklas BJ, Simonsick EM, Newman AB, Tykavsky FA et al. Prognostic value of usual gait speed in well-functioning older people. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(10):1675–1680. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53501.x
30. Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, Bauer J, Beauchet O, Bonnefoy M, Cesari M et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(10):881–889.
31. Studenski S, Perera S, Wallace D, Chandler JM, Duncan PW, Rooney E et al. Physical performance measures in the clinical setting. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(3):314–322.
32. Windham BG, Griswold ME, Lirette S, Kucharska-Newton A, Foraker RE, Rosamond W et al. Effects of age and functional status on the relationship of systolic blood pressure with mortality in mid and late life: the ARIC study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;72(1):89–94. doi:10.1093/gerona/glv162
33. Campbell NL, Lane KA, Gao S, Boustani MA, Unverzagt F. Anticholinergics Influence transition from normal cognition to mild cognitive impairment in older adults in primary care. *Pharmacotherapy*. 2018;38(5):511–519. doi:10.1002/phar.2106
34. Dauphinet V, Mouchoux C, Veillard S, Delphin-Combe F, Krolak-Salmon P. Anticholinergic drugs and functional, cognitive impairment and behavioral disturbances in patients from a memory clinic with subjective cognitive decline or neurocognitive disorders. *Alzheimers Res Ther*. 2017 Aug 1;9(1):58. doi:10.1186/s13195-017-0284-4
35. Pfistermeister B, Tümen T, Gaßmann KG, Maas R. Anticholinergic burden and cognitive function in a large German cohort of hospitalized geriatric patients. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171353. doi:10.1371/journal.pone.0171353
36. Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues J-F, Rouaud O, Pasquier F, Ritchie K et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med*. 2009;169(14):1317–1324. doi:10.1001/archinternmed.2009.229
37. Koyama K, Steinman M, Ensrud K, Hillier TA, Yaffe K. Long-term cognitive and functional effects of potentially inappropriate medications in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(4):423–429. doi:10.1093/gerona/glt192
38. Shah RC, Janos AL, Kline JE, Yu L, Leurgans SE, Wilson RS et al. Cognitive decline in older persons initiating anticholinergic medications. *PLoS One*. 2013;8(5):e64111. doi:10.1371/journal.pone.0064111
39. Fox C, Richardson K, Maidment ID, Savva GM, Matthews FE, Smithard D et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(8):1477–83. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03491.x

Информация об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России — ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр»; профессор ка-

федры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первого московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России, e-mail: ostroumova.olga@mail.ru, orcid.org/0000-0002-0795-8225.

Куликова Мария Игоревна — студент ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ, e-mail: mariakulikova123@yandex.ru, orcid.org/0000-0001-5107-8834;

Сычев Дмитрий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, e-mail: dmitry.alex.sychev@gmail.com, orcid.org/0000-0002-4496-3680;

Головина Ольга Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; заведующая терапевтическим отделением ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 ДЗМ», e-mail: olenka_golovina@list.ru, orcid.org/0000-0001-8579-7167;

Черняева Марина Сергеевна — кандидат медицинских наук, врач-терапевт ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 ДЗМ», e-mail: Pilya.ru@mail.ru, orcid.org/0000-0003-3091-7904.

Author information

Olga D. Ostroumova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology; Professor, Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), e-mail: ostroumova.olga@mail.ru, orcid.org/0000-0002-0795-8225;

Maria I. Kulikova, Student of A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, e-mail: mariakulikova123@yandex.ru, orcid.org/0000-0001-5107-8834;

Dmitry A. Sychev, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: dmitry.alex.sychev@gmail.com, orcid.org/0000-0002-4496-3680;

Olga V. Golovina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Head, Department of Internal Diseases, Hospital for War Veterans № 2 of Moscow Health Department, e-mail: olenka_golovina@list.ru, orcid.org/0000-0001-8579-7167;

Marina S. Chernyaeva, MD, PhD, General Practitioner, Department of Internal Diseases, Hospital for War Veterans № 2 of Moscow Health Department, e-mail: Pilya.ru@mail.ru, orcid.org/0000-0003-3091-7904.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.13.831-005

Валидация сердечно-лодыжечного сосудистого индекса как маркера риска инсульта в популяциях пациентов пожилого возраста Санкт-Петербурга и Башкортостана

А. В. Турушева¹, Ю. В. Котовская²,
Е. В. Фролова¹, Г. В. Киселева¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² Обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

Краткая информация:

Турушева Анна Владимировна,
ФГБОУ ВО «Северо-Западный
государственный медицинский
университет имени И. И. Мечникова»
Минздрава России,
Просвещения пр., д. 45,
Санкт-Петербург, Россия, 194275.
E-mail: Anna.Turusheva@szgmu.ru

Статья поступила в редакцию
14.05.19 и принята к печати 27.07.19.

Резюме

Актуальность. Артериальная жесткость является перспективным фактором оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений и поражения органов-мишеней у пожилых. **Цель исследования** — оценить степень жесткости сосудистой стенки и скорость ее роста у лиц старше 60 лет, используя сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ), а также выявить ассоциации значения СЛСИ с наличием сердечно-сосудистых осложнений. **Материалы и методы.** Одномоментное поперечное исследование случайной выборки ($n = 200$) людей в возрасте 60+ в Башкортостане и Санкт-Петербурге. Методы исследования включали: измерение СЛСИ с помощью компьютерного комплекса объемной сфигмографии Vasera VS-1500, антропометрию, опрос и изучение амбулаторных карт, оценку медикаментозного лечения, лабораторные тесты (уровень глюкозы крови, липидограмма). **Результаты.** Величина СЛСИ зависит от возраста и носит нелинейный характер. Формула для расчета прогнозируемой величины СЛСИ у людей в возрасте 60+ с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в анамнезе была получена при обследовании лиц в Башкортостане: среднее (Cp) $\pm$ стандартное отклонение (CO) (жен) = $(7,5454 + 0,01426 \times \text{возраст} + 0,000002445 \times \text{возраст}^3) \pm (-11,8225 + 0,3681 \times \text{возраст} - 0,002621 \times \text{возраст}^2)$; $\text{Cp} \pm \text{CO}$ (муж) = $(12,1277 - 0,06924 \times \text{возраст} + 0,000006745 \times \text{возраст}^3) \pm (12,5238 - 0,2833 \times \text{возраст} + 0,001730 \times \text{возраст}^2)$. Полученная формула была валидизирована в Санкт-Петербурге. Величина СЛСИ выше прогнозируемых значений была ассоциирована с высоким риском выявления острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе. Увеличение СЛСИ на 1 единицу повышало вероятность ОНМК в анамнезе в 1,5 раза независимо от пола, возраста, сопутствующих заболеваний и региона проживания ([отношение шансов (95-процентный доверительный интервал) = 1,66 (1,16–2,38)]). **Выводы.** По результатам исследования была определена скорость прироста СЛСИ в зависимости от пола и возраста, и выведена формула

его расчета у пожилых людей с ССЗ. Определены значения СЛСИ, ассоциированные с перенесенным ОНМК у людей в возрасте 60+.

Ключевые слова: пожилые, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, инсульт, жесткость сосудов

Для цитирования: Турушева А. В., Котовская Ю. В., Фролова Е. В., Киселева Г. В. Валидация сердечно-лодыжечного сосудистого индекса как маркера риска инсульта в популяциях пациентов пожилого возраста Санкт-Петербурга и Башкортостана. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(3):258–266. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-258-266

Validation of cardio-ankle vascular index as a marker of risk of stroke in older adults in St Petersburg and Bashkortostan

A. V. Turusheva¹, Yu. V. Kotovskaya²,
E. V. Frolova¹, G. V. Kiseleva¹

¹ The North-Western State medical University named after I. I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

² Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author:

Anna V. Turusheva,
The North-Western State Medical
University named after I. I. Mechnikov,
45 Prosvescheniya av.,
St Petersburg,
194275 Russia.
E-mail: Anna.Turusheva@szgmu.ru

Received 14 May 2019;
accepted 27 July 2019.

Abstract

Background. Arterial stiffness is an independent prognostic factor for cardiovascular events and target organ damage related to hypertension. **Objective.** To determine the rate of age-related increase of cardio-ankle vascular index (CAVI) and to investigate the association between CAVI and cardiovascular events in older adults. **Design and methods.** This cross-sectional study was conducted on 200 older adults aged 60+ in Bashkortostan and St Petersburg. The following parameters were assessed: arterial stiffness (CAVI assessed by Vascular Screening System VaSera VS-1500), anthropometry, medical history and laboratory tests (glucose, lipids). **Results.** The CAVI is nonlinearly associated with age. In Bashkortostan, it was determined using the following equation: Mean $\pm$ SD (women) = $(7,5454 + 0,01426 \times \text{age} + 0,000002445 \times \text{age}^3) \pm (-11,8225 + 0,3681 \times \text{age} - 0,002621 \times \text{age}^2)$; Mean $\pm$ SD (men) = $(12,1277 - 0,06924 \times \text{age} + 0,000006745 \times \text{age}^3) \pm (12,5238 - 0,2833 \times \text{age} + 0,001730 \times \text{age}^2)$. The equation was validated in St Petersburg. CAVI was a higher predicting score in patients with a history of stroke than in those without a history of stroke. An increase in CAVI by 1 unit was associated with the 1,5-fold higher probability of a stroke in history, even after adjusting for age, gender and multimorbidity [odds ratio (95 % confidence interval) = 1,66 (1,16–2,38)]. **Conclusion.** We determined the rate of CAVI score increase with age. We developed and validated a new equation to predict CAVI in older adults in different age. We defined the values of CAVI score associated with the history of stroke in adults aged 60 years and older.

Key words: older adults, cardio-ankle vascular index, stroke, arterial stiffness

For citation: Turusheva AV, Kotovskaya JV, Frolova EV, Kiseleva GV. Validation of cardio-ankle vascular index as a marker of risk of stroke in older adults in St Petersburg and Bashkortostan. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(3):258–266. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-258-266

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания и их осложнения являются одним из основных факторов риска смерти, а также снижения физического и функционального статуса пожилого человека [1, 2]. В основе борьбы с сердечно-сосудистыми осложнениями лежит выявление пациентов, находящихся в группе риска, и проведение последующих профилактических мероприятий. У пациентов молодого и среднего возраста для определения риска развития сердечно-сосудистых осложнений используется шкала SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) [3]. Эта шкала рекомендована для использования у лиц в возрасте до 65 лет и не валидирована для использования у лиц пожилого и старческого возраста [3]. Данные эпидемиологических исследований указывают на то, что такие классические факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, как гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия (АГ) и избыточная масса тела, теряют свою силу в популяции старше 65 лет [4–8]. Следовательно, необходимо искать новые маркеры, позволяющие выявлять пожилых пациентов, находящихся в группе риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Артериальная жесткость является перспективным фактором для определения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и поражения органов мишеней, у пожилых [9–18]. Известно несколько способов для оценки степени жесткости сосудов, значимо варьирующих по сложности выполнения исследования [1, 18]. Одним из часто используемых в силу относительной простоты и хорошо документированного прогностического значения является сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ, индекс CAVI, Cardio-Ankle Vascular Index). Преимуществом данного индекса перед другими методами определения сосудистой жесткости считается то, что его величина не зависит от уровня артериального давления (АД) в момент проведения исследования [9]. По данным литературы, значение СЛСИ увеличивается у больных с атеросклеротическим поражением сосудов, АГ, ишемической болезнью сердца (ИБС), острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, при хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сахарном диабете (СД) [9–18].

Целью нашего исследования была оценка степени жесткости сосудистой стенки и скорости ее роста у лиц старше 60 лет с применением СЛСИ, а также выявление ассоциации СЛСИ с наличием сердечно-сосудистых осложнений у этой категории пациентов.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Одномоментное поперечное исследование. Методом простой случайной выборки из неорганизованной популяции людей в возрасте 60 лет и старше, территориально прикрепленных к Центру семейной медицины ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия), было отобрано 100 человек и 100 человек — из нескольких амбулаторно-поликлинических отделений в республике Башкортостан. Критериями исключения были: 1) постоянная форма фибрилляция предсердий; 2) ампутация конечностей; 3) известные критический стеноз или тяжелая недостаточность клапанов аорты. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России в Санкт-Петербурге. Письменное согласие на проведение обследования было получено от каждого участника исследования.

Основные методы обследования:

1. Оценка артериальной жесткости с использованием СЛСИ. Исследование проводилось в первой половине дня при комнатной температуре после 5-минутного периода адаптации синхронно на руках и ногах с помощью компьютерного комплекса объемной сфигмографии Vasera VS-1500 (Fukuda Denshi, Япония).

2. Антропометрия, включающая измерение роста, массы тела, окружности талии и расчет индекса массы тела (ИМТ).

3. Лабораторные тесты (глюкоза, липидограмма).

4. Изучение амбулаторных карт для оценки мультиморбидности. При анализе амбулаторных карт регистрировались наиболее распространенные заболевания лиц пожилого и старческого возраста: ИБС, АГ, ХСН, СД, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), заболевания суставов, наличие в анамнезе ишемического или геморрагического ОНМК, острого инфаркта миокарда (ОИМ), снижение зрения, снижение слуха и переломов.

5. Анализ фармакотерапии.

6. Курение.

Статистическая обработка данных. Средние значения (М) и стандартное отклонение (СО) были рассчитаны для переменных с нормальным распределением. Медиана (Ме), интерквартильный интервал (ИКР) был рассчитан для переменных с ненормальным распределением. Для оценки межгрупповых различий применялся тест Манна–Уитни и Хи-квадрат (χ^2). Критерий Шапиро–Уилка использовался для оценки нормальности распределения величины индекса CAVI отдельно у мужчин и у женщин. Среднее взвешенное Тьюки исполь-

зовалось для тестирования возможных выбросов значения индекса CAVI. Средние по возрастные значения прогнозируемого индекса CAVI и его СО отдельно для мужчин и для женщин были рассчитаны методом взвешенной полиномиальной регрессии. Z-критерий использовался для оценки качества полученных значений. Многофакторный анализ (простая и множественная логистическая и линейная регрессии), внешняя валидизация и диагностический тест с использованием таблиц 2×2 применялись для оценки ассоциации между индексом CAVI и ОНМК, а также прогностической ценности полученной формулы для расчета по возрастному индексу CAVI.

Статистический анализ данных проводился при помощи программ SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) и MedCalc 11.5.00 (Medcalc Software, Oostende). Критической границей значимости результатов была принята величина $p < 0,05$.

Результаты

Среди обследованных 37 % ($n = 74$) были мужчины. Средний возраст участников исследования был $71,2 \pm 6,6$ года. Популяция лиц, отобранных в Санкт-Петербурге, была старше ($p < 0,0001$): средний возраст в Санкт-Петербурге был $75,1 \pm 5,9$ года, в Башкортостане — $68,3 \pm 5,6$ года. Доля женщин в Санкт-Петербурге составила 70 % ($n = 70$), в Башкортостане — 56 % ($n = 56$). При анализе распространенности хронических заболеваний в Башкортостане была выявлена более высокая распространенность ОИМ в анамнезе, облитерирующего атеросклероза, ХОБЛ, ХСН и снижения зрения, а в Санкт-Петербурге — СД и плохо контролируемой АГ (табл. 1). В Башкортостане антигипертензивную терапию получали 90 % ($n = 90$) участников, в Санкт-Петербурге — 70 % ($n = 70$). В Башкортостане антигипертензивные препараты класса ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКИ УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В БАШКОРТОСТАНЕ И САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Показатели	Башкортостан ($n = 100$)	Санкт-Петербург ($n = 100$)	
Возраст ($M \pm CO$), годы	$68,3 \pm 5,6$	$75,1 \pm 5,9$	$< 0,001$
Пол (м), n (%)	44 (44,0 %)	30 (30,0 %)	0,028
Курение, n (%)	12 (12,0 %)	5 (5,0 %)	N/S
СЛСИ, Ме [ИКР]	9,50 [8,80–10,30]	9,40 [8,65–9,90]	N/S
САД, Ме [ИКР], мм рт. ст.	130,0 [125,0–140,0]	160,5 [144,0–178,0]	$< 0,001$
ДАД, Ме [ИКР], мм рт. ст.	76,0 [70,5–80,0]	92,0 [88,0–101,0]	$< 0,001$
СД, n (%)	13 (13,0 %)	27 (27,0 %)	0,010
Длительность СД ($M \pm CO$), годы	$1,7 \pm 4,7$	$2,6 \pm 5,3$	$< 0,001$
ИБС, n (%)	88 (88,0 %)	57 (57,0 %)	$< 0,001$
ОИМ, n (%)	20 (20,0 %)	9 (9,0 %)	0,023
ОНМК, n (%)	17 (17,0 %)	11 (11,0 %)	N/S
ХСН, n (%)	60 (60,0 %)	40 (40,0 %)	0,004
Облитерирующий атеросклероз, n (%)	19 (19,0 %)	6 (6,0 %)	0,005
ХОБЛ, n (%)	43 (43,0 %)	6 (6,0 %)	$< 0,001$
Окружность талии, Ме [ИКР], см	98,0 [90,0–106,0]	99,0 [90,0–108,8]	N/S
ИМТ, ($M \pm CO$), kg/m^2	$28,56 \pm 4,84$	$29,07 \pm 5,33$	N/S
Глюкоза ($M \pm CO$), ммоль/л	$5,61 \pm 0,85$	$5,98 \pm 1,22$	N/S
Общий холестерин, Ме [ИКР], ммоль/л	5,90 [5,20–6,40]	5,20 [4,39–6,40]	$< 0,001$
Снижение слуха, n (%)	37 (37,0 %)	30 (30,0 %)	N/S
Снижение зрения, n (%)	90 (90,0 %)	42 (42,0 %)	$< 0,001$

Примечание: М — среднее; СО — стандартное отклонение; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СД — сахарный диабет; СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ИМТ — индекс массы тела; N/S — статистически незначимые различия.

получали 60 % (n = 60), в Санкт-Петербурге — 38 % (n = 38) участников, блокаторы кальциевых каналов — 39 % (n = 39) и 26 % (n = 26) соответственно, бета-блокаторы — 25 % (n = 25) и 27 % (n = 27), диуретики 77 % (n = 77) и 27 % (n = 27). Частота назначения сартанов в Башкортостане и Санкт-Петербурге была одинаковой — 28 % (n = 28). Из всех принимаемых антигипертензивных препаратов значимое влияние на СЛСИ оказывал лишь прием блокаторов кальциевых каналов. Ассоциации между приемом статинов и величиной СЛСИ найдено не было. Среднее значение СЛСИ в группе принимающих блокаторы кальциевых каналов было $9,20 \pm 1,47$, в группе не принимающих препараты данного класса — $9,57 \pm 1,15$ ($p = 0,016$).

Значения СЛСИ у мужчин и женщин в республике Башкортостан, в отличие от популяции, отобранной в Санкт-Петербурге, имели нормальное распределение. В связи с этим популяция из республики Башкортостан была выбрана в качестве основного объекта обследования, а популяция из Санкт-Петербурга — для контроля и валидации полученных результатов.

Взаимосвязь СЛСИ и возраста в Башкортостане

Величина СЛСИ зависела от возраста участников исследования. При проведении процедуры подгонки кривых в SPSS была выявлена линейная зависимость между возрастом и значением СЛСИ, тем не менее построенные кривые объясняли только 4 % наблюдений у женщин и 2,5 % у мужчин. В связи с этим для расчета среднего прогнозируемого значения СЛСИ и его стандартного отклонения в зависимости от возраста отдельно для мужчин и женщин мы использовали метод взвешенной полиномиальной регрессии.

Проведенные расчеты выявили более выраженную скорость прироста СЛСИ с возрастом у женщин, особенно после 71–75 лет, по сравнению с мужчинами (рис. 1).

По итогам анализа популяции Республики Башкортостан нами были получены следующие формулы для расчета прогнозируемого СЛСИ в зависимости от пола и возраста:

$$\text{Среднее значение СЛСИ (жен)} = 7,5454 + (0,01426 \times \text{возраст}) + 0,000002445 \times \text{возраст}^3$$

$$\text{Стандартное отклонение СЛСИ (жен)} = -11,8225 + 0,3681 \times \text{возраст} - 0,002621 \times \text{возраст}^2$$

$$\text{Среднее значение СЛСИ (муж)} = 12,1277 - 0,06924 \times \text{возраст} + 0,000006745 \times \text{возраст}^3$$

$$\text{Стандартное отклонение СЛСИ (муж)} = 12,5238 - 0,2833 \times \text{возраст} + 0,001730 \times \text{возраст}^2$$

Средние прогнозируемые значения СЛСИ с в возрасте 60–69 лет у женщин в среднем были $9,13 \pm 0,13$, у мужчин — $9,49 \pm 0,05$, в возрасте 70–79 — $9,49 \pm 0,16$ у женщин и $9,73 \pm 0,11$ у мужчин, в возрасте от 80 и старше — $10,04 \pm 0,18$ и $10,24 \pm 0,10$ соответственно.

Взаимосвязь СЛСИ и сердечно-сосудистых осложнений в Башкортостане

При использовании рекомендованных возрастных референсных значений СЛСИ для здоровых людей ($\leq 8,5$ в возрасте до 70 лет и $\leq 9,0$ в возрасте старше 70 лет) [18] ассоциации между СЛСИ, сопутствующими заболеваниями, ОНМК и ОИМ выявлено не было.

СЛСИ выше рассчитанной нами прогнозируемой возрастной нормы в Башкортостане был ассоциирован с более высокой частотой анамнеза ОНМК: отношение шансов (95-процентный доверительный интервал (ОШ (95 % ДИ) $3,67$ ($1,10-12,18$); чувствительность — 76,5 % ($50,1-93,2$ %), специфичность — 53,0 % ($41,7-64,1$ %), положительное предсказывающее значение теста — 25,0 % ($14,0-39,0$ %) и отрицательное предсказывающее значение теста — 91,7 % ($80,0-97,7$ %). Эта ассоциация была статистически значимой и после поправки на пол и возраст [ОШ (95 % ДИ) = $3,77$ ($1,13-12,64$)].

Участники исследования с более высоким уровнем СЛСИ также имели более высокие показатели систолического артериального давления (САД). При этом из 26 зарегистрированных случаев АГ в исследуемой популяции в 23 случаях наблюдалось изолированное повышение САД (табл. 2).

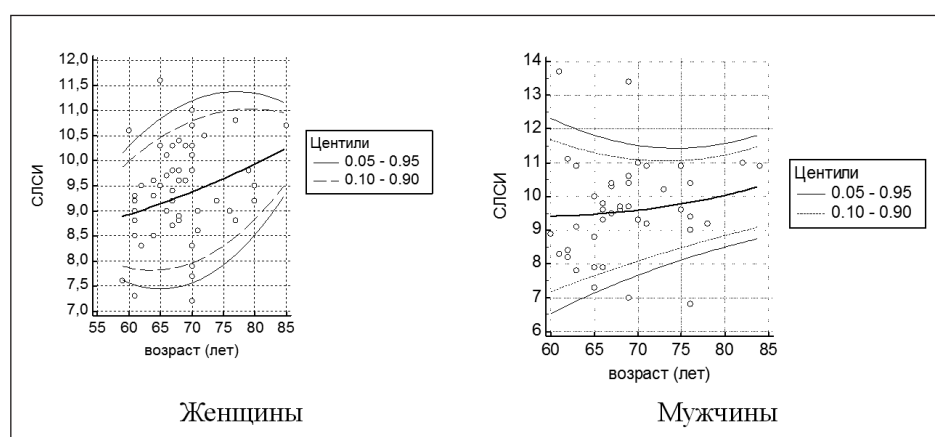
Связи высоких значений индекса СЛСИ с СД в анамнезе и его длительностью выявлено не было. Тем не менее мы выявили связь между уровнем глюкозы крови и СЛСИ (табл. 2). В группе с высокими значениями СЛСИ уровень глюкозы был ниже, чем в группе с более низкими значениями индекса. Данная разница могла быть связана с тем, что в группе с высоким значением СЛСИ доля лиц, принимающих препараты для лечения СД, была выше. Связи между СЛСИ, показателями липидограммы и приемом статинов выявлено не было.

Валидизация полученных нормативных значений СЛСИ в Санкт-Петербурге

Статистически значимой разницы в величине СЛСИ между Санкт-Петербургом и Башкортостаном при сравнении одинаковых по полу и возрасту групп выявлено не было ($p > 0,05$).

При использовании рекомендованных возрастных значений СЛСИ для здоровых людей ($\leq 8,5$ в возрасте 60–70 лет и $\leq 9,0$ в возрасте старше

Рисунок 1. Ассоциация между сердечно-лодыжечным сосудистым индексом и возрастом



Примечание: СЛСИ — сердечно-сосудистый лодыжечный индекс.

Таблица 2

**ХАРАКТЕРИСТИКИ УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ
С НОРМАЛЬНЫМ И ВЫСОКИМ ЗНАЧЕНИЯМИ СЕРДЕЧНО-ЛОДЫЖЕЧНОГО
СОСУДИСТОГО ИНДЕКСА В БАШКОРТОСТАНЕ**

Показатели	Высокие значения СЛСИ (n = 52)	Нормальные значения СЛСИ (n = 48)	
Возраст (M ± CO), годы	68,3 ± 5,4	68,4 ± 5,8	N/S
Пол (м), n (%)	22 (42,3 %)	22 (45,8 %)	N/S
Курение, n (%)	2 (3,8 %)	10 (20,8 %)	0,009
Изолированная систолическая АГ, n (%)	13 (25,0 %)	8 (16,7 %)	N/S
САД, Ме [ИКР], мм рт. ст.	131,0 [125,8–140,0]	129,0 [125,0–134,8]	0,034
ДАД, Ме [ИКР], мм рт. ст.	75,5 [70,0–80,0]	80,00 [72,3–81,8]	N/S
СД, (%)	8 (15,4 %)	5 (10,4 %)	N/S
Длительность СД, (M ± CO), годы	2,02 ± 5,17	1,38 ± 4,17	N/S
ИБС, n (%)	47 (90,4 %)	41 (85,4 %)	N/S
ОИМ, n (%)	12 (23,1 %)	8 (16,7 %)	N/S
ОНМК, n (%)	13 (25,0 %)	4 (8,3 %)	0,024
ХСН, n (%)	35 (67,3 %)	25 (52,1 %)	N/S
Облитерирующий атеросклероз, n (%)	11 (21,2 %)	8 (16,7 %)	N/S
ХОБЛ, n (%)	21 (40,4 %)	22 (45,8 %)	N/S
Окружность талии, Ме [ИКР], см	97,0 [90,0–102,0]	100,5 [90,5–109,3]	N/S
ИМТ (M ± CO), кг/м ²	27,84 ± 4,31	29,36 ± 5,29	N/S
Глюкоза (M ± CO), ммоль/л	5,44 ± 0,94	5,79 ± 0,72	0,001
Холестерин, Ме [ИКР], ммоль/л	5,90 [5,20–6,50]	5,75 [5,02–6,37]	N/S
Снижение слуха, n (%)	19 (36,5 %)	18 (37,5 %)	N/S
Снижение зрения, n (%)	47 (90,4 %)	43 (89,6 %)	N/S

Примечание: М — среднее; СО — стандартное отклонение; АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СД — сахарный диабет; СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ИМТ — индекс массы тела; N/S — статистически незначимые различия.

70 лет) [18] ассоциации между СЛСИ и ОНМК в Санкт-Петербурге также выявлено не было.

В Санкт-Петербурге значение СЛСИ выше среднего прогнозируемого значения ($\pm$ СО), полученного при использовании формул, рассчитанных для популяции Башкортостана, было выявлено у 13 % из обследуемой популяции. Доля лиц с ОНМК в анамнезе в этой категории участников исследования была выше [ОШ (95 % ДИ) = 8,43 (2,10–33,92)] (чувствительность — 45,5 % (16,8–76,6 %), специфичность — 91,0 % (83,1–96,0 %), положительное предсказывающее значение теста — 38,5 % (13,9–68,4 %) и отрицательное предсказывающее значение теста — 93,1 % (85,6–97,4 %). Ассоциация между высоким значением СЛСИ оставалась значимой и после поправки на пол и возраст участников исследования: [ОШ (95 % ДИ) = 6,37 (1,49–27,24)].

Анализ ассоциации ОНМК с другими сопутствующими заболеваниями и лабораторными показателями в Санкт-Петербурге выявил связь ОНМК с уровнем общего холестерина в крови. Среднее значение общего холестерина у пациентов, перенесших ОНМК, было $4,3 \pm 0,93$ ммоль/л, без ОНМК — $5,6 \pm 1,4$ ммоль/л ($p < 0,05$). Данная разница в уровне холестерина, возможно, была связана с приемом статинов. В группе пациентов, перенесших ОНМК, статины принимали 75 % ($n = 21$), а в группе без ОНМК — 45 % ($n = 77$) ($p = 0,0062$).

В среднем в обеих популяциях увеличение СЛСИ на 1 единицу в 1,5 раза повышало вероятность наличия у участника исследования ОНМК в анамнезе независимо от пола, возраста, сопутствующих заболеваний и региона проживания: [ОШ (95 % ДИ) = 1,66 (1,16–2,38)].

Обсуждение

В результате анализа полученных данных была выявлена зависимость величины СЛСИ от возраста и рассчитана скорость ее прироста в разных возрастных группах. Как показало наше исследование, после 60 лет скорость увеличения СЛСИ у мужчин и женщин различна и носит нелинейный характер. Средняя скорость увеличения СЛСИ у женщин выше и имеет пик роста в возрасте 71–75 лет. Скорость роста СЛСИ у мужчин после 60 лет носит более линейный характер. Проведенный анализ позволил нам вычислить формулу для расчета прогнозируемого значения СЛСИ в зависимости от возраста и пола. Полученные формулы расчета прогнозируемого значения СЛСИ в Башкортостане подтвердили свою валидность и в Санкт-Петербурге. Мы выявили ассоциацию высоких значений СЛСИ с ОНМК в анамнезе

у лиц в возрасте старше 60 лет. Эта ассоциация оставалась статистически значимой и после поправки на пол, возраст и наличие сопутствующих заболеваний в анамнезе.

Полученные нами прогнозируемые значения СЛСИ у мужчин и женщин имели нелинейную зависимость, в отличие от результатов других исследований [1, 2]. Данное различие может быть обусловлено тем, что В. А. Милягин с коллегами (2012) при оценке прироста СЛСИ в зависимости от возраста обследовали популяцию в возрасте от 20 до 70 лет и не могли видеть наблюдаемый нами пик роста СЛСИ у женщин в возрасте от 71 до 75 лет [9]. В исследовании Т. Namekata с соавторами (2011) средний возраст участников был от 20 до 74 лет, при этом доля лиц в возрасте от 60 до 69 лет в исследовании была 6,5 %, а в возрасте 70–74 лет — 3,7 %, что также могло повлиять на характер зависимости СЛСИ от возраста [10].

Средние расчетные повозрастные значения СЛСИ в нашем исследовании были сопоставимы с данными других исследований [9–11]. В нашем исследовании средние расчетные значения СЛСИ в возрасте от 60 до 70 лет были — $9,41 \pm 1,24$, в возрасте от 70 до 75 — $9,29 \pm 1,23$. В исследовании В. А. Милягина (2012) СЛСИ у участников с нормальным уровнем АД без клинических признаков поражения сердечно-сосудистой системы в возрасте 60–70 лет был $8,5 \pm 0,61$, в возрасте от 70 лет и старше — $9,8 \pm 1,51$ [10]. В исследовании Т. Namekata (2011) с соавторами в группе участников без сердечно-сосудистых заболеваний и СД СЛСИ был $8,26 \pm 0,72$, а в возрасте от 70–75 лет — $8,71 \pm 0,74$, а у участников исследования с ИБС — $9,29 \pm 0,87$ и $9,97 \pm 1,31$ соответственно. В нашем исследовании участников без диагностируемых по данным историй болезни ОНМК, ИМ, ИБС, СД, АГ и повышенного уровня АД при объективном осмотре было лишь двое и их возраст был 62 и 64 года. СЛСИ у них был 8,40 и 8,85 соответственно, при этом оба участника имели избыточную массу тела (ИМТ 27,4 и 29,7 кг/м²) и окружность талии более 110 см, что может рассматриваться как проявление метаболического синдрома.

Нормативные значения СЛСИ для условно здоровой популяции пожилых людей, предложенные В. А. Милягиным (2012) и Т. Namekata (2011), ориентированы на скрининг риска развития атеросклероза у пожилых людей. Разработанные нами нормы совпадают с значениями СЛСИ у пожилых пациентов с уже имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями и СД и могут быть использованы для прогнозирования риска развития осложнений в этой группе пациентов.

В нашем исследовании высокие значения СЛСИ были ассоциированы с перенесенным ОНМК. Эти данные нашли свое подтверждение и в других исследованиях [11–13]. По данным метаанализа, опубликованного в 2019 году, увеличение СЛСИ на одно стандартное отклонение повышает риск развития ОНМК и других сосудистых событий в 1,2 раза [ОШ (95 % ДИ): 1,20 (95 % ДИ: 1,05–1,36)], что также согласуется с выводами нашего исследования [13].

При анализе данных мы выявили, что высокие значения СЛСИ были ассоциированы с изолированной систолической АГ. Данная ассоциация была найдена и в других исследованиях, тем не менее механизмы, лежащие в основе этих взаимоотношений, на сегодняшний день остаются неясными [14–17]. С одной стороны, увеличение жесткости сосудов является одним из факторов риска развития изолированной систолической гипертензии, а с другой стороны, повышение САД ведет к повышению риска развития жесткости сосудов [14–17]. Изолированная систолическая АГ является самым частым видом АГ, встречающейся у пожилых, и ассоциирована с высоким риском смерти и заболеваемостью, особенно с цереброваскулярными заболеваниями [14–17].

Во многих исследованиях была продемонстрирована связь величины СЛСИ с СД и курением [17–18]. Отсутствие корреляции между СЛСИ, СД и курением в нашем исследовании может быть связано с небольшим размером выборки и высокой распространенностью данных состояний в исследуемых популяциях.

При анализе влияния различных классов антигипертензивных препаратов на уровень жесткости сосудов мы выявили, что у участников, принимающих блокаторы кальциевых каналов, зарегистрированы более низкие показатели СЛСИ. Благоприятное влияние блокаторов кальциевых каналов на снижение СЛСИ было получено и в других исследованиях [20, 21]. В исследовании, проведенном М. Kurata (2008), назначение терапии блокаторами кальциевых каналов в течение 24 недель наблюдения позволяло снизить СЛСИ с $8,93 \pm 0,93$ до $8,60 \pm 1,50$ ($p = 0,017$) [20].

Ограничением нашего исследования является то, что в исследуемой популяции у 99 % участников исследования были диагностированы сердечно-сосудистые заболевания или СД, вследствие этого мы не можем судить о скорости прироста СЛСИ у пожилых людей без атеросклеротических изменений сосудов или сердечно-сосудистых заболеваний. Также в данном исследовании у нас не было информации о длительности течения сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому мы также не мо-

жем сказать, оказывает ли она влияние на степень жесткости сосудов или нет. Кроме того, учитывая поперечный дизайн исследования, мы не можем с уверенностью говорить о возможном прогнозировании развития ОНМК у пациентов с более высокими значениями СЛСИ. Необходимо проведение дальнейших исследований для оценки прогностической ценности полученных значений СЛСИ для прогнозирования риска развития ОНМК и других осложнений у лиц старше 60 лет.

Сильной стороной нашей работы является то, что нами была обследована случайная выборка из популяции жителей старше 60 лет, проживающих в двух разных регионах. Таким образом, в исследовании приняли участие даже те пациенты, которые обычно не приходят на прием к врачу в поликлинику, что позволило более объективно оценить показатели СЛСИ в целом в популяции пожилых людей. Также проведение исследования в двух разных регионах позволило нам валидизировать результаты, полученные на одной популяции, на другой популяции, проживающей в другом регионе.

Выводы

Таким образом, в результате анализа полученных в исследовании данных нами:

1. Определена скорость прироста СЛСИ в зависимости от возраста и выведена формула его расчета у пожилых людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями.
2. Определены значения СЛСИ, ассоциированные с перенесенным ОНМК у людей в возрасте 60 лет и старше.

Финансирование / Financial support

Исследование выполнено в рамках государственного задания «Определение информативных биомаркеров раннего сердечно-сосудистого старения и создание диагностических панелей для персонализированной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний». / The study was conducted within the governmental program “Evaluation of the informative biomarkers of the early cardiovascular aging and development of the diagnostic panels for personalized cardiovascular prevention”.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / Authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, Gao P, Anderson C, Bosch J et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Can Med Assoc J*. 2012;184(6):E329–36.
2. Kucharska-Newton A, Griswold M, Yao ZH, Foraker R, Rose K, Rosamond W et al. Cardiovascular disease and patterns of change in functional status over 15 years: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(3). pii: e004144. doi:10.1161/JAHA.116.004144
3. Mortensen MB, Falk E. Limitations of the SCORE-guided European guidelines on cardiovascular disease prevention. *Eur Heart J*. 2017;38(29):2259–2263.
4. de Ruijter W, Westendorp RWJ, Assendelft WJJ, den Elzen WP, de Craen AJ, le Cessie S et al. Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: population based observational cohort study. *Br Med J*. 2009;338: a3083. doi:10.1136/bmj.a3083
5. Poortvliet RK, de Ruijter W, de Craen AJ, Mooijaart SP, Westendorp RG, Assendelft WJ et al. Blood pressure trends and mortality: the Leiden 85-plus Study. *J Hypertens*. 2013;31(1):63–70. doi:10.1097/HJH.0b013e32835aa351
6. Rodondi N1, Locatelli I, Aujesky D, Butler J, Vittinghoff E, Simonsick E et al. Health ABC Study. Framingham risk score and alternatives for prediction of coronary heart disease in older adults. *PLoS One*. 2012;7(3):e34287. doi:10.1371/journal.pone.0034287
7. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *J Am Med Assoc*. 2001;286(2):180–187.
8. Turusheva A, Frolova E, Hegendoerfer E, Degryse JM. Predictors of short-term mortality, cognitive and physical decline in older adults in northwest Russia: a population-based prospective cohort study. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29(4):665–673. doi:10.1007/s40520-016-0613-7
9. Милягин В. А., Милягина И. В., Абраменкова Н. Ю., Отрохова Е. В., Грекова М. В., Коптева В. В. и др. Неинвазивные методы исследования магистральных сосудов: Монография. Смоленск, 2012. 224 с. [Milyagin VA, Milyagina IV, Abramenkova NYu, Otrkhova EV, Grekova MV, Kopteva VV et al. Non-invasive methods of vascular studies. Smolensk, 2012. 224 p. In Russian].
10. Namekata T, Suzuki K, Ishizuka N, Shirai K. Establishing baseline criteria of cardio-ankle vascular index as a new indicator of arteriosclerosis: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;10(11):51.
11. Suzuki J, Sakakibara R, Tomaru T, Tateno F, Kishi M, Ogawa E, Kurosu T et al. Stroke and cardio-ankle vascular stiffness index. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(2):171–5.
12. Sakakibara R, Suzuki J, Tsuyusaki Y, Tateno F, Kishi M, Tomaru T. Stroke and cardio-ankle vascular stiffness index: a clinical use. *J Neurol Disord Stroke*. 2014; 2(2):1037.
13. Matsushita K, Ding N, Kim ED, Budoff M, Chirinos JA, Fernhall B et al. Cardio-ankle vascular index and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective and cross-sectional studies. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(1): 16–24.
14. Mitchell GF. Arterial stiffness and hypertension: chicken or egg? *Hypertension*. 2014;64(2):210–4.
15. Bavishi C, Goel S, Messerli FH. Isolated systolic hypertension: an update after SPRINT. *Am J Med*. 2016;129(12): 1251–1258.
16. Chung CM, Cheng HW, Chang JJ, Lin YS, Hsiao JF, Chang ST et al. Relationship between resistant hypertension and arterial stiffness assessed by brachial-ankle pulse wave velocity in the older patient. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1495–502.
17. Qiao A, Song X, Peng K, Du G, Li G, Chen Z. Validity of CAVI measurements for diagnosing hypertension in middle-aged and elderly patients and correlations of these measurements with relevant factors. *Technol Health Care*. 2017;25(S1):125–134.
18. Васюк Ю. А., Иванова С. В., Школьник Е. Л., Котовская Ю. В., Милягин В. А. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):4–19.
19. Старческая астения. Клинические рекомендации. 2018. URL: http://www.rgnkc.ru/images/projects_documents/Asteniya_recomend_13122018.pdf (последний доступ по ссылке 25.01.2019). [Senile asthenia. Clinical guidelines. 2018. URL: http://www.rgnkc.ru/images/projects_documents/Asteniya_recomend_13122018.pdf. Access on 25.01.2019. In Russian].
20. Kurata M, Okura T, Watanabe S, Irita J, Enomoto D, Johtoku M et al. Effects of amlodipine and candesartan on arterial stiffness estimated by cardio-ankle vascular index in patients with essential hypertension: a 24-week study. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2008;69(5):412–22. doi:10.1016/j.curtheres.2008.10.002
21. Sasaki H, Saiki A, Endo K, Ban N, Yamaguchi T, Kawana H et al. Protective effects of efonidipine, a T- and L-type calcium channel blocker, on renal function and arterial stiffness in type 2 diabetic patients with hypertension and nephropathy. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16(5):568–75.

Информация об авторах

Турушева Анна Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3347-0984;

Котовская Юлия Викторовна — профессор, заместитель директора по научной работе ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО «НИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1628-5093;

Фролова Елена Владимировна — профессор кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5569-5175;

Кислева Галина Валерьевна — аспирант кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России.

Author information

Anna V. Turusheva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Family Medicine, The North-Western State medical University named after I. I. Mechnikov, ORCID: 0000-0003-3347-0984;

Yulia V. Kotovskaya, MD, PhD, Professor, Deputy Director on Research, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000-0002-1628-5093;

Elena V. Frolova, MD, PhD, Professor, Department of Family Medicine, The North-Western State medical University named after I. I. Mechnikov, ORCID: 0000-0002-5569-5175;

Galina V. Kiseleva, MD, Postgraduate Student, Department of Family Medicine, The North-Western State medical University named after I. I. Mechnikov.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1

Депрескрайбинг антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией старше 60 лет (результаты наблюдательной программы «ГРАНАТ»)

И. А. Золотовская, Д. В. Дупляков,
Т. В. Зюзина, И. Л. Давыдкин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия

Контактная информация:

Золотовская Ирина Александровна,
ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ»
Минздрава России,
ул. Осипенко, д. 2 А-105, Самара,
Россия, 443110.
E-mail: zolotovskay@list.ru

Статья поступила в редакцию
30.12.18 и принята к печати 15.07.19.

Резюме

Цель исследования — комплексное изучение сопутствующей патологии, принимаемых лекарственных средств (ЛС) и обсуждение возможностей депрескрайбинга у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) старше 60 лет. **Материалы и методы.** Исследование, зарегистрированное как одномоментная наблюдательная программа «Артериальная гипертензия: основные клиничко-фармакологические детерминанты у пациентов старше 60 лет» (акроним «ГРАНАТ»), проведено с июня по август 2018 года с последовательным включением 460 пациентов (201/43,7% — мужчин, 259/56,3% — женщин, средний возраст — $76,7 \pm 8,1$ года) с АГ, находящихся на диспансерном учете в поликлинике. **Результаты.** Большинство пациентов обращались с жалобами на головные боли ($n = 393/85,4\%$), снижение памяти, внимания ($n = 305/66,3\%$), головокружение ($n = 286/62,2\%$), боли в спине ($n = 215/46,7\%$), боли в суставах ($n = 206/44,8\%$), нарушение сна ($n = 183/39,8\%$), изжогу ($n = 179/38,9\%$), боли в эпигастральной области ($n = 154/33,5\%$), запоры ($n = 147/31,9\%$). У пациентов диагностированы следующие заболевания: ишемическая болезнь сердца (332/72,2%), хроническая ишемия головного мозга/дисциркуляторная энцефалопатия (305/66,3%), остеохондроз позвоночника (293/63,7%), хронический гастрит (198/43%), варикозная болезнь нижних конечностей (136/29,6%), сахарный диабет (121/26,3%), катаракта (96/20,9%). Принимали антигипоксантами/ноотропы/нейропротекторы (302/65,7%), диуретики (251/54,6%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (273/59,4%), β -блокаторы (203/44,1%), нестероидные противовоспалительные препараты (179/38,9%), сартаны (147/32%), антагонисты кальция (120/26,1%), ингибиторы протонной помпы (117/25,4%), статины (111/24,1%). Самостоятельно прекращали прием антигипертензивного препарата 176 (38,3%) пациентов, они не были информированы врачом о возможностях снижения дозы антигипертензивного ЛС и технологии депрескрайбинга. **Заключение.** Наши данные демонстрируют мультиморбидность популяции пациентов с АГ старше 60 лет, получающих широкий спектр лекарственных препаратов и необходимость всестороннего обсуждения технологии депрескрайбинга.

Ключевые слова: депрескрайбинг, антигипертензивные препараты, пожилой возраст, артериальная гипертензия

Для цитирования: Золотовская И. А., Дупляков Д. В., Зюзина Т. В., Давыдкин И. Л. Депрескрайбинг антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией старше 60 лет (результаты наблюдательной программы «ГРАНАТ»). Артериальная гипертензия. 2019;25(3):267–277. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-267-277

Deprescribing of hypotensive therapy in hypertensive patients over 60 years (results of the program “GRANAT”)

I. A. Zolotovskaya, D. V. Duplyakov,
T. V. Zyuzina, I. L. Davydkin
Samara State Medical University, Samara, Russia

Corresponding author:

Irina A. Zolotovskaya,
Samara State Medical University,
2 A-105 Osipenko str., Samara,
Russia 443110.
E-mail: zolotovskay@list.ru

Received 30 December 2018;
accepted 15 July 2019.

Abstract

Objective. To conduct a comprehensive study of comorbidity, medications and to assess the possibilities of deprescribing in hypertensive patients older than 60 years. **Design and methods.** The study was registered as an observational program “Arterial hypertension: the main clinical and pharmacological determinants in patients over 60 years” and was conducted within the period from June to August 2018. In total, 460 patients (201/43,7% — men, the age — $76,72 \pm 8,1$ years) with hypertension (HTN) were included sequentially. **Results.** The main complaints were: headaches ($n = 393/85,4\%$), decreased memory, attention ($305/66,3\%$), dizziness ($286/62,2\%$), back pain ($215/46,7\%$), joint pain ($206/44,8\%$), sleep disorders ($183/39,8\%$), heartburn ($179/38,9\%$), epigastric pain ($154/33,5\%$), constipation ($147/31,9\%$). The main diagnosed pathologies included: ischemic heart disease ($332/72,2\%$), chronic brain ischemia/dyscirculatory encephalopathy ($305/66,3\%$), spinal osteoarthritis ($293/63,7\%$), chronic gastritis ($198/43\%$), varicose veins of the lower limbs ($136/29,6\%$), diabetes mellitus ($121/26,3\%$), cataract ($96/20,9\%$). The following medications were taken by the patients: antihypoxants/nootropics/neuroprotectors ($302/65,7\%$), diuretics ($251/54,6\%$), angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors ($273/59,4\%$), β -blockers ($203/44,1\%$), non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ($179/38,9\%$), sartans ($147/32\%$), calcium antagonists ($120/26,1\%$), proton pump inhibitors ($117/25,4\%$), statins ($111/24,1\%$). Among patients, 176 (38,3%) subjects stopped taking the antihypertensive drugs on their own, they were not informed by the doctor about the possibilities of reducing the dose of antihypertensive drugs and deprescribing technology. **Conclusions.** Our data demonstrate the multimorbidity of the population of hypertensive patients over 60 years of age, receiving a wide range of drugs and the need for a comprehensive discussion of the deprescribing approach.

Key words: deprescribing, antihypertensive drugs, elderly age, hypertension

For citation: Zolotovskaya IA, Duplyakov DV, Zyuzina TV, Davydkin IL. Deprescribing of hypotensive therapy in hypertensive patients over 60 years (results of the program “GRANAT”). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(3):267–277. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-267-277

Введение

Несмотря на многочисленные клинические данные, артериальная гипертензия (АГ) остается в фокусе внимания ученых и клиницистов, что обусловлено ее значимым вкладом в популяционную смертность среди населения всех стран [1]. Методы медицинской профилактики и лечения АГ известны, разработаны и активно внедряются с учетом результатов, полученных в крупных международных исследованиях [2]. Однако в условиях реальной клинической практики возникает ряд вопросов, требующих внимания, особенно в аспекте фармакологической терапии, назначенной лицам пожилого возраста с АГ, имеющим сопутствующую патологию.

Множество объективных и субъективных факторов, связанных как с врачами, так и с пациентами, способствуют трудностям лечения АГ, связанным, в том числе, с высокой вариабельностью принятия решений в отношении рекомендуемых методов терапии данного заболевания [3]. Руководящие принципы основных клинических рекомендаций, в том числе Американского колледжа кардиологии (АСС)/Американской ассоциации сердца (АНА), по лечению гипертензии направлены на улучшение глобальных исходов и обеспечивают консенсус по оптимальной антигипертензивной терапии в отношении снижения артериального давления (АД) и достижения максимально возможной профилактики осложнений. Эти рекомендации предполагают широкую вариабельность принятия клинических решений, и неизвестно, в какой степени и как клиницисты применяют рекомендуемую или предпочтительную антигипертензивную терапию в реальных клинических условиях, если пациент имеет спектр сопутствующих заболеваний, особенно если принять во внимание, что по каждому в отдельности заболеванию есть свои клинические рекомендации.

Так, только по хронической болезни почек (ХБП) расписаны несколько вариантов терапии АГ в зависимости от стадии и рисков гиперкалиемии [4, 5]. Таким образом, врачу предлагается широкий выбор в условиях, когда клинические рекомендации не содержат дополнительной информации о том, как адаптировать терапию в соответствии со стадией ХБП. Исключением являются рекомендации KDIGO, в которых кратко упоминается, что петлевые диуретики могут быть предпочтительнее тиазидных/тиазидоподобных диуретиков для пациентов со стадией ≥ 4 ХБП (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин) [6]. Это лишь пример, из которого следует необходимость обсуждения как самой проблемы выбора, так и решений, которые

принимает врач, обсуждая антигипертензивную терапию с больным. Пациенты с АГ, имеющие сопутствующую патологию, принимают множество лекарственных препаратов и не готовы от них отказаться, как по субъективным, так и по объективным причинам. Так, например, возникают сложности в контроле уровня АД у пациентов, принимающих антидепрессанты или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [7].

Широкое обсуждение персонализированной антигипертензивной терапии связано, в том числе, с появлением данных о возможностях генотипирования для дозирования и подбора антигипертензивных препаратов [8]. Однако высокая вариативность антигипертензивного лекарственного ответа является основным барьером для клинической реализации метода генотипирования и внедрения его в условия реальной клинической практики. Совершенно очевидно, что на сегодняшний день лекарственные стратегии, направленные на коррекцию АД, невозможно обсуждать изолированно, не принимая во внимание индивидуальный клинико-фармакологический статус пациента.

Под *клинико-фармакологическим статусом* в данном случае следует понимать состояние пациента с АГ в аспекте всех имеющихся у него заболеваний, по поводу которых он получает медикаментозное лечение. Для описания сопутствующей патологии нами не использован термин «коморбидность», так как его дефиниция отражает наличие взаимосвязанных патогенетическими механизмами заболеваний, хотя следует признать, что ряд авторов трактуют это понятие шире [9]. В случае же целостного клинического восприятия пациента с АГ необходимо учитывать всю имеющуюся патологию и рассматривать вопросы фармакотерапии с точки зрения конгруэнтных комбинаций разных групп лекарственных средств (ЛС), а также возможностей уменьшения дозы и/или отмены препарата. Особенно это актуально в условиях стареющей популяции, где риски полипрагмазии и ее последствий особенно велики [10, 11]. В связи с этим все более активно и учеными, и клиницистами обсуждаются вопросы *депрескрайбинга* как технологии преднамеренного снижения дозы и/или отмены ЛС, *не спасающего жизнь* (not “life-saving” — англ.) [12, 13].

Требуется последовательное изучение данного явления, его методологическое обоснование на основе имеющегося опыта, а также постепенное внедрение основных его принципов в условия реальной клинической практики.

Целью нашей работы стало комплексное изучение сопутствующей патологии, принимаемых

ЛС и обсуждение возможностей депрескрайбинга терапии у пациентов с АГ старше 60 лет.

Материалы и методы

Исследование, зарегистрированное как одномоментная наблюдательная программа «Артериальная гипертензия: основные клинко-фармакологические детерминанты у пациентов старше 60 лет» (акроним «ГРАНАТ»), проведено с июня по август 2018 года с последовательным включением пациентов с АГ, находящихся на диспансерном учете в поликлинике.

Дизайн исследования

Исследование проведено на базе восьми лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) города Самары и Самарской области методом анкетирования (интервьюирования) пациентов и анализа амбулаторных карт (учетная форма № 025/у, утвержденная Приказом от 15 декабря 2014 года № 834 н). Включено 460 больных, из них 201/43,7% мужчин, средний возраст — $76,72 \pm 8,1$ года.

Разработана анкета с целью получения информации о получаемых антигипертензивных препаратах, а также сведений о приверженности к назначаемой терапии. Каждое интервью проводилось обученными студентами-волонтерами. Интервью проводили индивидуально, в спокойном месте (кабинет поликлиники) в течение 30–35 минут. Также проведен анализ амбулаторных карт для изучения всех назначенных ЛС, заболеваний, с которыми пациенты состоят на диспансерном учете, результатов диагностических и лабораторных исследований в течение последних шести месяцев, а также схем назначения антигипертензивных препаратов, контроля АД, частоты распространения гипертонических кризов и факторов риска резистентной АГ в условиях реальной клинической практики.

Критерии включения: 1) возраст ≥ 60 лет; 2) установленный диагноз АГ; 3) обращение в ЛПУ амбулаторно по любой причине, за исключением жалоб на повышенное АД. Критерии невключения: отказ от участия в исследовании.

Полученные результаты внесены в оригинальную базу Microsoft Excel. Описание нормально распределенных признаков приведено с указанием среднего значения признака и стандартного отклонения $M (\pm SD)$. Описательная статистика с применением параметрического критерия (t-критерия Стьюдента, различия между изучаемыми параметрами признавали статистически значимыми $p < 0,05$) использована на первом этапе исследования при сравнении групп пациентов в зависимости

от возраста. Дизайн наблюдательной программы «ГРАНАТ» и основные результаты, включая сравнения в группах в зависимости от возраста, нами были подробно описаны [14].

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинкской декларации.

Результаты

В текущей работе на основании ранее опубликованных данных представлены для обсуждения вопросы депрескрайбинга и возможностей коррекции антигипертензивной терапии у пациентов с АГ старше 60 лет в аспекте их клинко-фармакологического статуса.

По данным проведенного исследования установлено, что большинство пациентов ($n = 399/86,7\%$) с АГ старше 60 лет не работали, 224 (48,7%) больных имели право на льготное лекарственное обеспечение (ЛЛО) по федеральной или территориальной программе льготного лекарственного обеспечения, 75 (16,3%) пациентов являются инвалидами по заболеванию. В основном получение препаратов по ЛЛО связано с наличием кода льготы «Сахарный диабет». Из анамнеза уточнено, что 51 (11,0%) пациент ранее употреблял алкоголь, курили 128 больных (27,8%) и на сегодняшний день курят 33 пациента (7,2%). Основные клинко-демографические параметры, включая лабораторные, представлены в таблице 1.

Наиболее интересны, на наш взгляд, данные по жалобам (табл. 2), с которыми пациенты обращались на амбулаторный прием. Самые частые жалобы — наличие головных болей ($n = 393/85,4\%$), снижение памяти, внимания ($n = 305/66,3\%$), головокружение ($n = 286/62,2\%$), боли в спине ($n = 215/46,7\%$), боли в суставах ($n = 206/44,8\%$), далее — нарушение сна ($n = 183/39,8$), изжога ($n = 179/38,9\%$), боли в эпигастральной области ($n = 154/33,4\%$), запоры ($n = 147/31,9\%$).

При анализе сопутствующей патологии (табл. 3, рис. 1) установлено, что наиболее распространены следующие заболевания: ишемическая болезнь сердца (332/72,2%), хроническая ишемия головного мозга/дисциркуляторная энцефалопатия (305/66,3%), остеохондроз позвоночника (293/63,7%), хронический гастрит (198/43%), варикозная болезнь нижних конечностей (136/29,6%), сахарный диабет (121/26,3%), катаракта (96/20,9%), остеоартрит коленного сустава (95/20,7%), ХБП (84/18,3%), а также в меньшей степени — анемия

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

Параметры	n = 460
Возраст, годы	76,72 ± 8,08
Женщины, n, абс./%	259/56,3
Мужчины, n, абс./%	201/43,7
Давность АГ, годы	24,0 ± 9,5
ИМТ, кг/м ²	27,2 ± 4,25
Работают, n, абс./%	61/13,26
Право на льготное лекарственное обеспечение, n, абс./%	224/48,7
Инвалидность, n, абс./%	75/16,3
Курят, n, абс./%	33/7,2
Употребление алкоголя в анамнезе n, абс./%	51/11
САД, мм рт. ст.	146,0 ± 4,6
ДАД, мм рт. ст.	91,5 ± 8,3
ФВ ЛЖ, %	57,5 ± 7,14
Гемоглобин, г/л	138,3 ± 17,24
Креатинин, мкмоль/л	91,5 ± 26,33
СКФ _{по СКД-EPI} , мл/мин/1,73 м ²	73 ± 16,61
Билирубин общий, мкмоль/л	16,9 ± 5,07
Билирубин прямой мкмоль/л	4,8 ± 2,53
Билирубин непрямой, мкмоль/л	12,0 ± 4,36
АсАТ, Ед/л	30,9 ± 8,5
АлАТ, Ед/л	34,1 ± 9,63
Глюкоза, ммоль/л	5,9 ± 1,58
Мочевина, ммоль/л	6,8 ± 2,73
Мочевая кислота, мкмоль/л	267,5 ± 41,26
Щелочная фосфатаза, Ед/л	138,4 ± 32,55
СРБ, мг/л	1,7 ± 0,52
Общий холестерин, ммоль/л	6,3 ± 0,94
Триглицериды, ммоль/л	1,9 ± 0,75
ЛПВП, ммоль/л	1,8 ± 1,04
ЛПНП, ммоль/л	3,9 ± 1,15

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; СРБ — С-реактивный белок; АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспаратаминотрансфераза; СКФ_{по СКД-EPI} — скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$.

Таблица 2

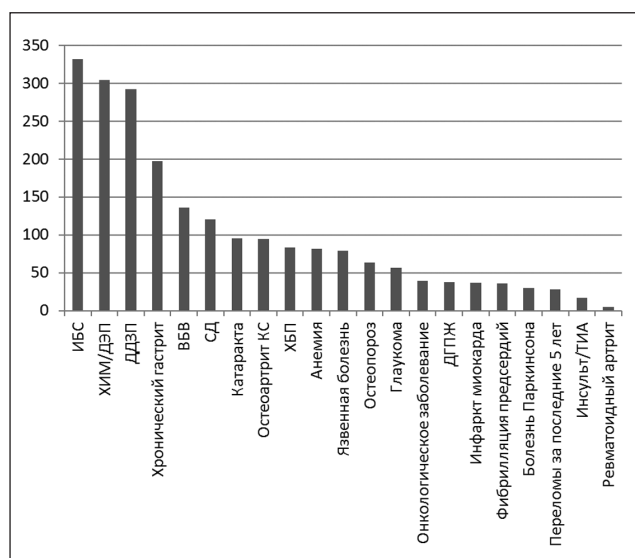
СТРУКТУРА ЖАЛОБ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ СТАРШЕ 60 ЛЕТ НА МОМЕНТ ОБРАЩЕНИЯ В ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

Жалобы, n/%	n = 460
Головные боли	393/85,43
Снижение памяти, внимания	305/66,3
Головокружение	286/62,2
Боли в спине	215/46,74
Боли в суставах диффузного характера	206/44,78
Нарушение сна	183/39,8
Изжога	179/38,91
Боли в эпигастральной области	154/33,48
Запоры	147/31,9
Онемение в нижних конечностях	128/27,8
Снижение зрения	121/26,3
Одышка	85/18,48
Учащенное мочеиспускание	66/14,3

ПРОФИЛЬ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ

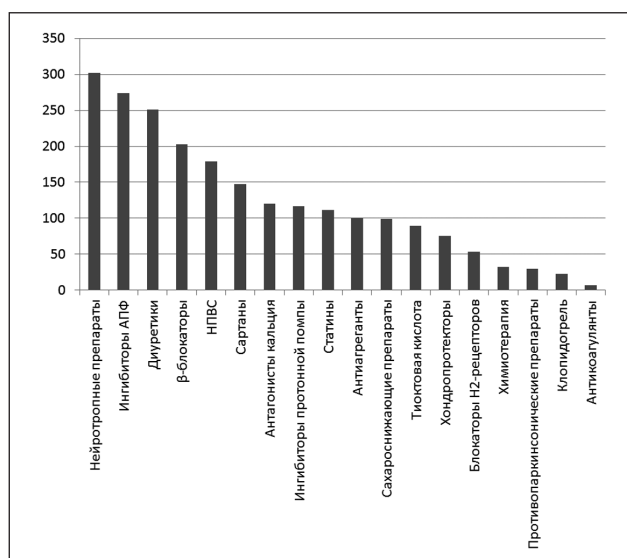
Заболевание, n / %	n = 460
Ишемическая болезнь сердца	332/72,17
Хроническая ишемия головного мозга/ дисциркуляторная энцефалопатия	305/66,3
Остеохондроз позвоночника	293/63,7
Хронический гастрит	198/43,04
Варикозная болезнь нижних конечностей	136/29,57
Сахарный диабет	121/26,3
Катаракта	96/20,87
Остеоартрит коленного сустава	95/20,65
Хроническая болезнь почек	84/18,26
Анемия	82/17,83
Язвенная болезнь	79/17,17
Остеопороз	64/13,91
Глаукома	57/12,39
Онкологическое заболевание	40/8,7
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	38/8,26
Инфаркт миокарда	37/8,04
Фибрилляция предсердий	36/7,83
Болезнь Паркинсона	30/6,52
Переломы за последние 5 лет	28/6,09
Инсульт/транзиторная ишемическая атака	17/3,7
Ревматоидный артрит	5/1,09

Рисунок 1. Профиль сопутствующей патологии у пациентов с артериальной гипертензией старше 60 лет



Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХИМ/ДЭП — хроническая ишемия мозга / дисциркуляторная энцефалопатия; ДДЗП — дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника; ВБВ — варикозная болезнь вен нижних конечностей; ХБП — хроническая болезнь почек; ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы; ТИА — транзиторная ишемическая атака.

Рисунок 2. Основные классы лекарственных средств, назначенных пациентам с артериальной гипертензией старше 60 лет



Примечание: нейротропные препараты — антигипоксанты, ноотропы, нейропротекторы; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

(82/17,8%), язвенная болезнь (79/17,2%), остеопороз (64/13,9%), глаукома (57/12,4%), онкологическое заболевание (40/8,7%), доброкачественная гиперплазия предстательной железы (38/8,3%), инфаркт миокарда (37/8,1%), фибрилляция предсердий (36/7,8%), болезнь Паркинсона (30/6,5%), переломы за последние 5 лет (28/6,1%), инсульт/транзиторная ишемическая атака (17/3,7%), ревматоидный артрит (5/1,1%).

При анализе основных классов ЛС (рис. 2) установлено, что в первичной медицинской документации наиболее часто указаны следующие: антигипоксанты/ноотропы/нейропротекторы (302/65,7%), диуретики (251/54,6%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (273/59,4%), β -блокаторы (203/44,1%), НПВП (179/38,9%), сартаны (147/32%), антагонисты кальция (120/26,1%), ингибиторы протонной помпы (117/25,4%), статины 111/24,1%, сахароснижающие препараты (99/21,5%), а также препараты тиоктовой кислоты (89/19,3%), хондропротекторы (75/16,3%), блокаторы гистаминовых H₂ рецепторов (53/11,5%), противопаркинсонические препараты (30/6,5%), клопидогрел (23/5%), антикоагулянты (7/1,5%), и у 32 (7%) пациентов ранее проводилась химиотерапия.

Со всеми пациентами проведено анкетирование, получены ответы, отражающие степень приверженности в аспекте выполнения объема рекомендаций врача к назначаемым ЛС. На вопрос «Всегда ли Вы принимаете назначенные врачом лекарственные препараты?» только 97 (21,1%) пациентов ответили утвердительно. На вопрос «Прекращали ли Вы самостоятельно прием ЛС?» 194 (42,2%) пациента ответили утвердительно.

В отношении антигипертензивных препаратов проведено отдельное интервьюирование (табл. 4). Первые три вопроса представленной анкеты относились ко всей группе больных, из которых 176 (38,3%) ответили, что самостоятельно прекращали прием антигипертензивного препарата. Последующие два уточняющих вопроса задавались только пациентам, которые указали на самостоятельную отмену приема антигипертензивного ЛС. Всем пациентам также был задан вопрос: «Обсуждал ли с Вами врач возможность отмены гипотензивного препарата и/или уменьшения его дозы?». 439 (95,4%) пациента ответили: «Нет». Таким образом, как в целом по группе, так и среди пациентов, самостоятельно прекративших прием антигипертензивных препаратов, установлено значительное число лиц, не информированных врачом о технологии депрескрайбинга.

Обсуждение

Представленные нами данные являются частью исследования «ГРАНАТ», направленного на изучение АГ в фокусе клинико-фармакологических особенностей, связанных с наличием сопутствующей патологии у пациентов старше 60 лет. При подготовке данного материала проведен анализ материалов, опубликованных и доступных на таких ресурсах, как PubMed, EMBASE, Cochrane, Elibrary, который выявил большой интерес к обсуждению проблемы депрескрайбинга у лиц пожилого и старческого возраста с АГ.

Полученные нами данные свидетельствуют о высокой степени распространенности сопутствующей патологии у пациентов с АГ старше 60 лет и связанного с АГ значительного приема лекарственных препаратов, отмеченных в назначениях в первичной медицинской документации. Известно, что более восьмидесяти процентов пожилых людей с АГ принимают антигипертензивные препараты [15]. В популяции распространенность АГ с возрастом увеличивается, в основном за счет повышения систолического АД (САД) [16]. На амбулаторном приеме, как правило, именно высокие уровни САД являются определяющим моментом не только для назначения антигипертензивных препаратов, но и для увеличения их дозировок и комбинаций. Однако оптимальные цели лечения у пожилых людей остаются спорными [17]. Врач же в большинстве случаев ориентируется на достижение результата снижения АД, зафиксированного в момент или офисного измерения, или на дому, чаще на уровень САД.

Полученные нами результаты анкетирования крайне тревожны. С одной стороны, они свидетельствуют, что пациенты действуют по своему усмотрению в отношении режима приема ЛС, а с другой — что врач их не информировал, и их знания ограничены в отношении того, как следует поступать, если, например, гипотензивный эффект чрезмерный.

Эффекты снижения и контроля АД в аспекте рисков уменьшения популяционной смертности неоспоримы [18]. В многочисленных популяционных и клинических исследованиях показано, что связь между АД и смертностью у лиц пожилого возраста сложная. В то время как в среднем возрасте более высокое АД сильно и последовательно ассоциировано с повышенным риском смертности, эта ассоциация ослабевает или даже меняется в обратную сторону при старении. Несколько исследований показали парадоксальное увеличение смертности при снижении АД, что позволяет предположить U-образную зависимость [19]. Ряд исследований

Таблица 4

РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ СТАРШЕ 60 ЛЕТ
В ОТНОШЕНИИ РЕШЕНИЙ О ПРИЕМЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Вопросы анкеты, n/%	n = 460
1. Как давно Вы принимаете гипотензивные препараты?	
более 10 лет	248/53,9
5 лет и более	169/36,7
менее 5 лет	43/9,4
2. Сколько гипотензивных препаратов Вы принимаете?*	
Один	34/7,4
Два	69/15,0
Три	175/38,0
Четыре	-/-
«полипил»**	182/39,6
3. Прекращали ли Вы самостоятельно прием гипотензивного препарата?	
Да	176/38,3
Нет	284/61,7
Вопросы анкеты, n/%	n = 176
4. Обсуждал ли с Вами врач возможность отмены гипотензивного препарата и/или уменьшения его дозы?	
Нет	161/91,4
Да	15/8,6
5. Основные причины отмены гипотензивного препарата и/или уменьшения его дозы:	
головокружение/общая слабость	59/33,5
частое мочеиспускание (ночное)	21/11,9
забываю купить	36/20,5
забываю принимать	84/47,7
много принимаю ЛС, есть опасения развития побочных эффектов	101/57,4
нет средств купить	48/27,3
низкое АД	33/18,8
затрудняюсь ответить	12/6,8
другое	7/3,9

Примечание: АД — артериальное давление; ЛС — лекарственное средство; * — пациент при ответе перечислял торговые наименования ЛС, ** — лекарственное средство, содержащее два и более гипотензивных компонента.

показал, что возраст может влиять на соотношение между АД и смертностью, где более низкое АД ассоциировано с увеличением смертности у хрупких пациентов старческого возраста [20–22].

Необходимо также отдельно обсуждать, что повышенный риск смертности у пожилых людей с низким АД может быть обусловлен сопутствующей патологией. Более того, исследования влияния антигипертензивных препаратов на смертность противоречивы; метаанализ не выявил связи между антигипертензивными средствами и общей смертностью у взрослых ≥ 80 лет [23]. Данные последних рекомендаций по лечению лиц в возрасте 65 лет и старше ограничены, в Европейском руководстве по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний указано, что в этой пожилой популяции антигипертензивная терапия по-прежнему эффективна, но для лиц старше 80 лет целевые уровни САД могут быть менее строгими (например, уро-

вень САД 140–150 мм рт. ст. вместо < 140 мм рт. ст.) [24, 25]. Опубликованные зарубежные рекомендации не содержат четкой информации по депрескрайбину, то есть не отвечают на вопрос критериев уменьшения дозировки антигипертензивного ЛС и/или его прекращения. Ряд отечественных авторов отмечают особенности терапии пациентов старше 80 лет, указывая, что в случае отсутствия старческой астении при достижении уровня САД < 130 мм рт. ст. дозы антигипертензивных препаратов могут быть уменьшены вплоть до отмены [26].

По данным зарубежного опыта, в Европе и США за инициацию антигипертензивной терапии и ведение пациентов с АГ в отношении первичной профилактики отвечают врачи общей практики (ВОП), тогда как кардиологи принимают решения в случае реализации вторичных профилактических стратегий [27]. Контроль и регулирование дозиро-

вок ЛС также осуществляет терапевт/ВОП. Именно у терапевтов/ВОП возникают сомнения при выполнении клинических рекомендаций в полном объеме в отношении агрессивной антигипертензивной терапии у лиц пожилого и старческого возраста, справедливости ради следует отметить, что эти сомнения касаются и других классов ЛС [28]. Но тем не менее эти вопросы активно не выносятся на обсуждение. Однако в условиях реальной клинической практики необходимо выяснять готовность врачей к депрескрайбину и их взаимодействие с пациентами по данному вопросу [29, 30]. Исследование U. Dohnhammar с соавторами (2016) показывает, что у пациентов имеется высокая степень готовности к отмене и/или снижению доз ЛС, особенно назначенных на «неопределенно долгий срок» [31].

Наша цель состояла в том, чтобы определить детерминанты клинико-фармакологического статуса пациента с АГ старше 60 лет с акцентом на распространенность сопутствующей патологии и объем принимаемых ЛС. Нами установлено значимое число антигипертензивных ЛС, выписанных врачами для лечения АГ. Однако в первичной медицинской документации отсутствуют сведения об уменьшениях доз ЛС на фоне эпизодов снижения АД, а также на фоне множественной лекарственной терапии по поводу сопутствующих заболеваний. Это может косвенным образом свидетельствовать о неготовности врачей применять технологии депрескрайбинга.

Существует определенная стигматизация в условиях необходимости следовать клиническим рекомендациям, поддерживающим интенсивное снижение АД [32, 33]. Приобретение врачами навыков и компетенций депрескрайбинга для пациентов старшего возраста имеет решающее значение, и новые обучающие программы должны это учитывать. На сегодняшний день существует проблема дистанцирования врачей от активного обсуждения данного вопроса. Однако недостаточный уровень контроля АД следует рассматривать комплексно, с учетом того фенотипа пациента с АГ, который есть в условиях реальной клинической практики. Более того, необходимо оценивать наличие психоэмоционального статуса больного и степень снижения когнитивных функций. Данный вопрос не рассматривался в нашей работе, однако наличие хронической ишемии мозга / дисциркуляторной энцефалопатии и частота приема препаратов, относящихся к антигипоксантам, ноотропам и церебропротекторам, косвенным образом может свидетельствовать о наличии когнитивного дефицита той или иной степени у исследуемой когорты пациентов.

В персонифицированном подходе лечения пациента с АГ старше 60 лет мы, так же, как и авторы других исследований, считаем необходимым рассматривать вопросы депрескрайбинга для более корректного контроля АД [34, 35]. Показано, что отдельные обучающие программы для врачей с критериями депрескрайбинга для лиц пожилого возраста оказались эффективными и дающими реальный клинический результат [36, 37]. Более того, для различных классов препаратов, в частности для ингибиторов протонной помпы и бензодиазепинов, проведены исследования, доказывающие высокую эффективность по снижению побочных эффектов, обучающих программ для пациентов [38].

Наличие сопутствующей патологии в сочетании со значимым приемом ЛС и повышенным риском нежелательных явлений требует индивидуально адаптированного подхода, ориентированного на пациента с АГ. Считаем, что технологии депрескрайбинга должны быть адаптированы к условиям реальной клинической практики, что было продемонстрировано в ряде работ [39–41]. Мы признаем, что наше исследование имело ряд ограничений, в первую очередь ввиду небольшой выборки, что не позволяет в полной степени экстраполировать данные на генеральную совокупность.

Одна из слабых сторон нашей работы — это отсутствие информации со стороны врачей по тем пациентам, которые самостоятельно отменяли и/или уменьшали дозу антигипертензивных препаратов. В последующем получение таких данных будет способствовать достижению сбалансированных результатов, отвечающих на вопрос в отношении критериев, которые можно использовать для депрескрайбинга.

Заключение

Полученные результаты в исследовании «ГРАНАТ» расширяют спектр необходимой информации для врача в рамках лучшего понимания профиля пациента с АГ, что, безусловно, должно быть представлено в рамках образовательных мероприятий.

Наши данные демонстрируют мультиморбидность популяции пациентов с АГ старше 60 лет в условиях реальной клинической практики, получающих целый спектр различных лекарственных препаратов. Необходимо обсуждение технологии депрескрайбинга у пациентов с АГ старше 60 лет.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Kokubo Y, Matsumoto C. Hypertension is a risk factor for several types of heart disease: review of prospective studies. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:419–426. doi:10.1007/5584_2016_99
2. Chobanian AV. Guidelines for the management of hypertension. *Med Clin North Am*. 2017;101(1):219–227. doi:10.1016/j.mcna.2016.08.016
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 CC/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. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(6):e127–e248.
4. Sinha AD, Agarwal R. Thiazide diuretics in chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(3):13. doi:10.1007/s11906-014-0525-x
5. Agarwal R, Sinha AD. Thiazide diuretics in advanced chronic kidney disease. *J Am Soc Hypertens*. 2012;6(5):299–308.
6. CKD Kdigo, Group W. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;3(1):1–150.
7. Augustin M, Schoretsanitis G, Gründer G, Haen E, Paulzen M. How to treat hypertension in venlafaxine-medicated patients-pharmacokinetic considerations in prescribing amlodipine and ramipril. *J Clin Psychopharmacol*. 2018;38(5):498–501. doi:10.1097/JCP.0000000000000929
8. Eadon MT, Kanuri SH, Chapman AB. Pharmacogenomic studies of hypertension: paving the way for personalized antihypertensive treatment. *Expert Rev Precis Med Drug Dev*. 2018;3(1):33–47. doi:10.1080/23808993.2018.1420419
9. Оганов Р. Г., Денисов И. Н., Симаненков В. И., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Болдуева С. А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(6):5–56. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>. [Oganov RG, Denisov IN, Simanenkova VI, Bakulin IG, Bakulina NV, Boldueva SA et al. Comorbidities in practice. clinical guidelines. *Cardiovasc Ther Prev*. 2017;16(6):5–56. In Russian]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>].
10. Park HY, Park JW, Song HJ, Sohn HS, Kwon JW. The association between polypharmacy and dementia: a nested case-control study based on a 12-year longitudinal cohort database in South Korea. *PLoS One*. 2017;12(1): e0169463.
11. Gnjdjic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2012;65(9):989–995.
12. Lundby C, Graabæk T, Ryg J, Søndergaard J, Pottgård A, Nielsen D. Health care professionals' attitudes towards deprescribing in older patients with limited life expectancy: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(5):868–892. doi:10.1111/bcp.13861
13. Gillespie RJ, Harrison L, Mullan J. Deprescribing medications for older adults in the primary care context: A mixed studies review. *Health Sci Rep*. 2018;1(7):e45. doi:10.1002/hsr.2.45
14. Золотовская И. А., Дупляков Д. В., Зюзина Т. В., Давыдкин И. Л. Клинико-фармакологические детерминанты пациентов с артериальной гипертензией старше 60 лет в условиях реальной клинической практики: результаты наблюдательной программы «ГРАНАТ». Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019;7(1):31–39. doi:10.24411/2309-1908-2019-11004. [Zolotovskaya IA, Duplyakov DV, Zyuzina TV, Davydkin IL. Clinical and pharmacological determinants of patients with hypertension older than 60 years in real clinical practice: results of the observation program “GRANAT”. *Kardiologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie = Cardiology: News, Opinions, Training*. 2019;7(1):31–39. doi:10.24411/2309-1908-2019-11004. In Russian].
15. Gu A, Yue Y, Argulian E. Age differences treatment and control of hypertension in US Physician Offices, 2003–2010: A Serial Cross-sectional Study. *Am J Med*. 2016;129(1):50–58. doi:10.1016/j.amjmed.2015.07.031
16. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *J Am Med Assoc*. 2005;294(4):466–472.
17. Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, Mitnitski A, Thijs L, Beckett N et al. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the HYpertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. *BMC Med*. 2015;13:78.
18. Salam A, Atkins E, Sundström J, Hirakawa Y, Ettehad D, Emdin C et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of blood pressure lowering on cardiovascular events, in the context of regression to the mean: a systematic review of randomized trials. *J Hypertens*. 2019;37(1):16–23.
19. Molander L, Lövhelm H, Norman T, Nordström P, Gustafson Y. Lower systolic blood pressure is associated with greater mortality in people aged 85 and older. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(10):1853–1859.
20. Poortvliet RK, Blom JW, de Craen AJ, Mooijart SP, Westendorp RG, Assendelft WJ et al. Low blood pressure predicts increased mortality in very old age even without heart failure: the Leiden 85-plus Study. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(5):528–533.
21. Odden MC, Peralta CA, Haan MN, Covinsky KE. Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. *Arch Intern Med*. 2012;172(15):1162–1168.
22. Post H, Spers G, Smulders YM, Maier AB, Deeg DJ, Muller M. Relation between blood pressure and mortality risk in an older population: role of chronological and biological age. *J Intern Med*. 2015;277(4):488–497.
23. Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, Schron EB, Lindholm LH, Fagard R et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2010;28(7):1366–1372.
24. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
25. Streit S, Verschuur M, Rodondi N, Bonfim D, Burman RA, Collins C et al. Variation in GP decisions on antihypertensive treatment in oldest-old and frail individuals across 29 countries. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):93. doi:10.1186/s12877-017-0486-4
26. Ткачева О. Н., Рунихина Н. К., Котовская Ю. В., Шарашкина Н. В., Остапенко В. С. Лечение артериальной гипертензии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(1):8–21. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-8-21> [Tkacheva ON, Runikhina NK, Kotovskaya YV, Sharashkina NV, Ostapenko VS. Arterial hypertension management in patients aged

older than 80 years and patients with the senile asthenia. *Cardiovasc Ther Prev.* 2017;16(1):8–21. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-8-21>. In Russian].

27. van den Berg MJ, van Loenen T, Westert GP. Accessible and continuous primary care may help reduce rates of emergency department use. An international survey in 34 countries. *Fam Pract.* 2016;33(1):42–50.

28. Jansen J, Naganathan V, Carter SM, McLachlan AJ, Nickel B, Irwig L et al. Too much medicine in older people? Deprescribing through shared decision making. *Br Med J.* 2016;353: i2893.

29. Luymes CH, Boelhouwer NJ, Poortvliet RK, de Ruijter W, Reis R, Numans ME. Understanding deprescribing of preventive cardiovascular medication: a Q-methodology study in patients. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:975–984.

30. Luymes CH, van der Kleij RM, Poortvliet RK, de Ruijter W, Reis R, Numans ME. Deprescribing potentially inappropriate preventive cardiovascular medication: barriers and enablers for patients and general practitioners. *Ann Pharmacother.* 2016;50(6):446–454.

31. Dohnhammar U, Reeve J, Walley T. Patients' expectations of medicines — a review and qualitative synthesis. *Health Expect.* 2016;19(2):179–193.

32. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM et al. Intensive vs Standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial. *J Am Med Assoc.* 2016;315(24):2673–2682.

33. Supiano MA, Williamson JD. Applying the systolic blood pressure intervention trial results to older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(1):16–21.

34. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *J Am Med Assoc. Intern Med.* 2015;175(5): 827–834.

35. Gulla C, Flo E, Kjome RL, Husebo BS. Deprescribing antihypertensive treatment in nursing home patients and the effect on blood pressure. *J Geriatr Cardiol.* 2018;15(4):275–283. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2018.04.011

36. Husebo BS, Flo E, Aarsland D, Selbaek G, Testad I, Gulla C et al. COSMOS-improving the quality of life in nursing home patients: protocol for an effectiveness-implementation cluster randomized clinical hybrid trial. *Implement Sci.* 2015;10:131.

37. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015;44(2):213–218.

38. Martin P, Tamblyn R, Ahmed S, Tannenbaum C. A drug education tool developed for older adults changes knowledge, beliefs and risk perceptions about inappropriate benzodiazepine prescriptions in the elderly. *Patient Educ Couns.* 2013;92(1):81–87. doi:10.1016/j.pec.2013.02.016

39. Johansson T, Abuzahra ME, Keller S, Mann E, Faller B, Sommerauer C et al. Impact of strategies to reduce polypharmacy on clinically relevant endpoints: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(2):532–548. doi:10.1111/bcp.12959

40. Page AT, Clifford RM, Potter K, Schwartz D, Etherton-Beer CD. The feasibility and effect of deprescribing in older adults on mortality and health: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(3):583–623. doi:10.1111/bcp.12975

41. Martin P, Tannenbaum C. A realist evaluation of patients' decisions to deprescribe in the EMPOWER trial. *BMJ Open.* 2017;7(4): e015959. doi:10.1136/bmjopen-2017-015959

Информация об авторах

Золотовская Ирина Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России;

Дупляков Дмитрий Викторович — доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России;

Зюзина Татьяна Владимировна — студентка VI курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России;

Давыдкин Игорь Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России.

Author information

Irina A. Zolotovskaya, MD, PhD, Assistant, Department of Hospital Therapy with the Courses of Outpatient Therapy and Transfusion, Samara State Medical University;

Dmitry V. Duplyakov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Institute of Professional Education, Samara State Medical University;

Tatyana V. Zyuzina, 5th-year Student, Samara State Medical University;

Igor L. Davydkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Hospital Therapy with the Courses of Outpatient Therapy and Transfusion, Director, Institute of Hematology, Transfusion and Intensive Therapy, Samara State Medical University.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331

Гуморальные медиаторы жировой ткани у мужчин с острым коронарным синдромом и артериальной гипертензией

М. В. Стрельникова¹, А. В. Синеглазова²,
В. А. Сумеркина¹, В. С. Чулков¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия

Контактная информация:

Стрельникова Мария Владимировна,
ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава
России,
ул. Воровского, д. 64, Челябинск,
Россия, 454092.
E-mail: michurinamv@mail.ru

Статья поступила в редакцию
27.03.19 и принята к печати 25.06.19.

Резюме

Цель и дизайн исследования. Кросс-секционное исследование показателей регуляции липидного обмена и коронароангиографических данных у мужчин, госпитализированных с острым коронарным синдромом (ОКС), с учетом наличия артериальной гипертензии (АГ) и ее сочетания с рядом биологических факторов риска (ФР) хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). **Материалы и методы.** Обследовано 98 мужчин с ОКС (73 — с диагнозом инфаркт миокарда и 25 — с нестабильной стенокардией). Всем пациентам проведена экстренная коронароангиография. Проводилась диагностика биологических ФР ХНИЗ: АГ, абдоминального ожирения (АО), дислипидемии (ДЛП) и гипергликемии натощак. В плазме крови определяли уровни лептина и адипонектина. **Результаты.** АГ диагностирована у 81 % мужчин с ОКС. У пациентов с сочетанием трех и более ФР ХНИЗ АГ встречается в 100 % случаев. При одновременном наличии АГ и АО выявлены самые высокие значения лептина (12 [7,3–19,0] нг/мл) по сравнению с изолированными АГ (2,2 [0,7–4,3] нг/мл; $p = 0,0$) или АО (7,3 [7,1–8,4] нг/мл; $p = 0,022$). При одномоментном наличии АГ и ДЛП установлен более низкий уровень адипонектина (21,5 [10,6–35,3] мкг/мл), чем при АГ без ДЛП (40,5 [12,8–71,6] мкг/мл; $p = 0,026$). Также у пациентов с сочетанием АГ и ДЛП максимальный процент стеноза коронарных артерий больше (99,5 [90–100] %), чем при АГ без ДЛП (70 [45–95] %; $p = 0,004$). При наличии более трех ФР ХНИЗ лептин (18,1 [9,5–26,4] нг/мл), отношение лептина к адипонектину (0,7 [0,2–1,2] Ед) и максимальный процент стеноза коронарных артерий (100 [86,2–100] %) выше, чем у лиц, имеющих менее трех ФР ХНИЗ (4,2 [1,1–8,4] нг/мл; $p < 0,01$; 0,2 [0,03–0,5] Ед; $p = 0,001$ и 90 [60–100] % соответственно). При сочетании трех и более ФР ХНИЗ чаще встречаются повышение лептина ($n = 34$; 81 %) (отношение шансов (ОШ) = 6,4, 95-процентный доверительный интервал (95 % ДИ) [2,3; 17,3]) и выраженный стеноз коронарной артерии ($n = 40$; 83 %) (ОШ = 2,7, 95 % ДИ [1,0; 7,2]), чем при менее трех ФР ХНИЗ ($n = 16$; 40 %; $p = 0,0$ и $n = 28$; 65 %; $p = 0,046$ соответственно). **Выводы.** Таким образом, АГ, как наиболее часто встречающийся ФР у мужчин с ОКС, является облигатным компонентом сочетания трех и более биологических ФР ХНИЗ в этой группе больных. Одновременное наличие трех и более биологических ФР ХНИЗ ассоциировано с повышением уровня лептина и наличием выраженного стеноза коронарных артерий.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, острый коронарный синдром, лептин, адипонектин, стеноз коронарных артерий, биологические факторы риска хронических неинфекционных заболеваний

Для цитирования: Стрельникова М. В., Синеглазова А. В., Сумеркина В. А., Чулков В. С. Гуморальные медиаторы жировой ткани у мужчин с острым коронарным синдромом и артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2019;25(3):278–284. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-278-284

Humoral mediators in men with acute coronary syndrome and hypertension

M. V. Strelnikova¹, A. V. Sineglazova²,
V. A. Sumerkina¹, V. S. Chulkov¹

¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

² Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Corresponding author:

Mariya V. Strelnikova,
South Ural State Medical University,
6 Vorovskogo str., Chelyabinsk,
454092 Russia.
E-mail: michurinamv@mail.ru

Received 27 March 2019;
accepted 25 June 2019.

Abstract

Objective. Cross-sectional study of lipid metabolism regulation and coronary angiographic data parameters in men admitted to the hospital due to acute coronary syndrome (ACS). **Design and methods.** The presence of hypertension (HTN) combined with several related biological risk factors of chronic non-infectious diseases were assessed. We included 98 men with ACS (73 patients with myocardial infarction and 25 subjects with unstable angina). All patients underwent an urgent coronary angiography. We assessed the presence of risk factors of chronic non-infectious diseases (CNID), such as HTN, abdominal obesity, dyslipidemia and hyperglycemia. Plasma levels of leptin and adiponectin were evaluated. **Results.** HTN was diagnosed in 81 % men with ACS. Among patients with three or more CNID risk factors, HTN is found in 100 %. The highest leptin level (12 [7,3–19,0] ng/ml) was found in patients with both HTN and abdominal obesity, compared to those with isolated HTN (2,2 [0,7–4,3] ng/ml; $p = 0,0$) or abdominal obesity (7,3 [7,1–8,4] ng/ml; $p = 0,022$). In patients with both HTN and dyslipidemia, adiponectin level is lower (21,5 [10,6–35,3] μ g/ml) than in those with HTN alone (40,5 [12,8–71,6] μ g/ml; $p = 0,026$). Also, in patients with combination of HTN and dyslipidemia, the coronary artery stenosis is significantly more pronounced (99,5 [90–100] %) than in those with HTN alone (70 [45–95] %; $p = 0,004$). In subjects with all three risk factors leptin levels (18,1 [9,5–26,4] ng/ml), the ratio leptin/adiponectin (0,7 [0,2–1,2] U) and the level of coronary artery stenosis (100 [86,2–100] %) are higher than in individuals with < 3 risk factors (4,2 [1,1–8,4] ng/ml; $p = 0,0$; 0,2 [0,03–0,5] U; $p = 0,001$ and 90 [60–100] %, respectively). Subjects with three or more risk factors of CNID show more frequently increased leptin level ($n = 34$; 81 %) (odds ratio (OR) = 6,495 % confidence interval (95 % CI) [2,3; 17,3]) and acute coronary artery stenosis ($n = 40$; 83 %) (OR = 2,7 CI 95 % [1,0; 7,2]). In contrast, those with less than three CNID risk factors have lower rate of increased leptin and coronary stenosis ($n = 16$; 40 %; $p < 0,01$ and $n = 28$; 65 %; $p = 0,046$, respectively). **Results.** In our study, HTN appeared to be the most common biological risk factor in men with ACS. Thus, when more than 3 risk factors are present, HTN seems to be an essential one. In addition, the presence of three or more biological risk factors is associated with increased leptin levels and acute coronary artery stenosis.

Key words: hypertension, acute coronary syndrome, leptin, adiponectin, coronary artery stenosis, biological risk factors for chronic non-infectious diseases

For citation: Strelnikova MV, Sineglazova AV, Sumerkina VA, Chulkov VS. Humoral mediators in men with acute coronary syndrome and hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(3):278–284. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-278-284

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, которое часто диагностируется у больных острым коронарным синдромом (ОКС) [1]. Одновременно АГ является важнейшим модифицируемым биологическим фактором риска (ФР) хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) [2]. У больных ОКС

нередко диагностируется сочетание АГ с другими ФР ХНИЗ [2, 3].

В исследовании M. J. Van Rooy и E. Pretorius (2014) показано, что у каждого больного существует своя комбинация триггерных ФР ХНИЗ, которые запускают каскад реакций и развитие коронарного атеросклероза [4].

При стабильных формах ишемической болезни сердца сочетание ФР ХНИЗ приводит к увеличению риска

сердечно-сосудистых катастроф, что, наряду с другими механизмами, связано с изменением показателей регуляции липидного обмена — лептина и адипонектина [5, 6]. Лептин стимулирует выработку провоспалительных цитокинов и увеличивает вероятность атерогенеза, а адипонектин обладает противовоспалительными свойствами и действует в противовес лептину [7]. По данным M. R. Otelea и соавторов (2018), у лиц без ожирения отношение лептина к адипонектину имело прямую связь с факторами кардиометаболического риска [8].

Однако научных данных об ассоциации гуморальных медиаторов жировой ткани с АГ и другими биологическими ФР ХНИЗ при ОКС недостаточно.

Цель исследования — изучить взаимосвязь лептина, адипонектина с АГ и ее сочетанием с другими модифицируемыми биологическими ФР ХНИЗ при различных коронароангиографических данных у мужчин, госпитализированных с ОКС.

Материалы и методы

Научно-исследовательская работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 8 от 08.11.2018). От всех обследованных получено информированное согласие на участие в исследовании.

Тип исследования: кросс-секционное исследование.

Исследуемая популяция: мужчины, госпитализированные в кардиологическое отделение № 2 ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» Челябинска за период 2014–2018 годов.

Метод выборки: сплошной (по мере госпитализации).

Критерии включения в группу острого коронарного синдрома: сочетания типичного болевого синдрома за грудиной и электрокардиографических критериев [9, 10], мужской пол, возраст от 18 до 74 лет, проведенная экстренная коронароангиография, информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, наличие сахарного диабета, антифосфолипидный синдром, уровень триглицеридов $\geq 4,5$ ммоль/л.

В соответствии с критериями включения/исключения в исследование включено 98 мужчин, госпитализированных с диагнозом «острый коронарный синдром». Средний возраст обследованных составил $56,6 \pm 9,2$ года. У 73 (74,5%) мужчин диагностирован инфаркт миокарда, а у 25 (26,5%) — нестабильная стенокардия. Инфаркт миокарда был установлен на основании положительных маркеров некроза миокарда (тропонин I и креатинфосфокиназа МВ). При отрицательных маркерах некроза миокарда выставлялся диагноз «нестабильная стенокардия» [9, 10].

Все пациенты обследованы и пролечены в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 года № 918 н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями».

Проведен анализ наличия биологических ФР ХНИЗ: АГ, абдоминального ожирения (АО) (окружность талии > 94 см), снижения уровня липопротеинов высокой плотности $< 1,0$ ммоль/л, повышения уровня липопротеинов низкой плотности $> 3,0$ ммоль/л, повышения уровня триглицеридов $> 1,7$ ммоль/л, повышения уровня глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л. При повышении холестерина и его атерогенных фракций устанавливался диагноз дислипидемии (ДЛП) (Российские национальные рекомендации «Кардиоваскулярная профилактика», 2017) [2].

О наличии АГ при измерении артериального давления (АД) медицинским работником свидетельствовало повышение систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт. ст. или диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. на 2 мм рт. ст. или более при 2-кратном измерении, а также нормальные значения АД при установленном факте приема антигипертензивных препаратов. При измерении АД соблюдались условия и техника измерения, изложенные в Российских национальных рекомендациях [2].

Уровень триглицеридов в сыворотке крови определяли с помощью энзиматического колориметрического метода (GPO/PAP) с глицерол-фосфат-оксидазой и 4-аминофеназоном, а липопротеинов высокой плотности — в результате гомогенного энзиматического колориметрического метода. Содержание липопротеинов низкой плотности вычислялось по формуле Friedewald (1972).

Для изучения регуляции липидного обмена с помощью метода иммуноферментного анализа в плазме определяли уровни лептина (набор реагентов Diagnostics Biochem Canada Inc., Канада) и адипонектина (набор реагентов Mediagnost, Германия). Референсные значения рассчитаны в соответствии с инструкцией к используемым тест-системам.

Экстренная коронароангиография выполнена на аппаратах SIEMENS Artis Zee Floor и Toshiba Infinix CF-i/IP посредством правого или левого трансрадиального или бедренного доступа с помощью контрастного вещества (Ультравист, Оптирей) под местной анестезией 2-процентным лидокаином. Резкий стеноз коронарных артерий устанавливался при сужении на 75% и более [11].

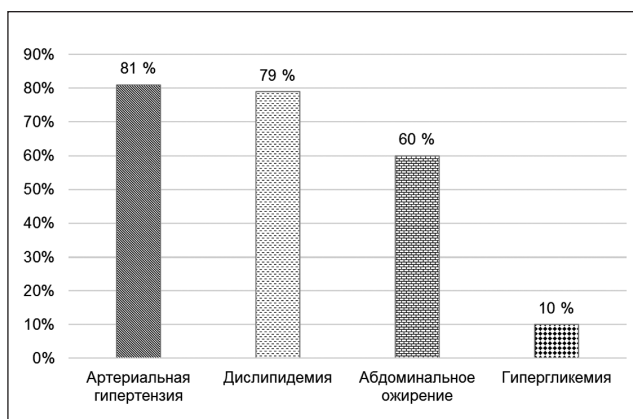
Статистическая обработка проводилась с использованием лицензионного пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 22.0 (США). При законе распределения признака в выборке, близком к нормальному, количественные значения представлялись в виде средней арифметической и ее стандартного отклонения ($M \pm SD$). Количественные значения, которые отличались от нормального распределения, представлены в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me [25-75\%]$). Для оценки различий между двумя группами в количественных признаках при нормальном распределении и равенстве дисперсий применяли t-критерий Стьюдента, в остальных случаях — непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Качественные данные представлены в виде абсолютного количества больных (n) и их процентных долей (%). Для определения межгрупповых различий

по качественным показателям применен хи-квадрат (χ^2) Пирсона. При частоте появления признака менее 5 использовался точный критерий Фишера. Взаимосвязь количественных показателей оценена с использованием непараметрического корреляционного анализа по Спирмену. Рассчитывались отношение шансов (ОШ) и его 95-процентный доверительный интервал (95% ДИ). Значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

Изучение частоты выявления биологических ФР ХНИЗ у мужчин с ОКС показало, что АГ занимает лидирующие позиции и наблюдается у 81% пациентов. Немного реже диагностирована ДЛП. У каждого второго пациента установлено АО. В 10% случаев диагностирована гипергликемия натощак (рис. 1).

Рисунок 1. Частота выявления биологических факторов риска хронических неинфекционных заболеваний у мужчин с острым коронарным синдромом



При анализе средних показателей лептина и адипонектина в зависимости от наличия АГ значимых различий не получено.

Однако при сочетании АГ с АО установлены более высокие значения лептина, чем у пациентов с наличием только АО или АГ, и более низкое содержание адипонектина, чем у лиц только с АГ. У всех больных при АО независимо от наличия АГ значение отношения лептина к адипонектину выше, чем при АГ без АО (табл. 1).

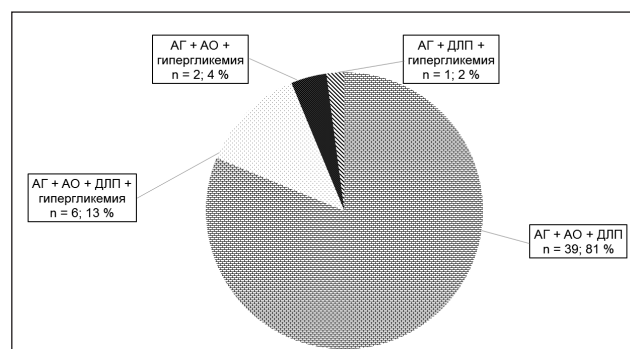
При проведении аналогичного анализа у пациентов с ДЛП выявлено, что при сочетании ДЛП и АГ уро-

вень адипонектина ниже, чем при изолированной АГ (табл. 2). Также обращает на себя внимание тот факт, что при одновременном присутствии у мужчин ДЛП и АГ процент максимального стеноза больше (99,5 [90–100]%), чем у лиц с АГ без ДЛП (70 [45–95]%, $p = 0,004$).

У пациентов с гипергликемией ($n = 9$) АГ диагностирована в 89% случаев ($n = 8$). Среднее значение лептина ($n = 7$) было равно 8,3 [6,1–14,6] нг/мл, уровень которого был повышен в 70% ($n = 5$) случаев. При сравнении показателей регуляции липидного обмена и данных коронароангиографии между пациентами, имеющими только АГ, и лицами с сочетанием гипергликемии и АГ значимых различий не получено.

При сочетании трех и более ФР ХНИЗ АГ установлена в 100% случаев. С высокой частотой выявлено сочетание АГ + АО + ДЛП, реже диагностировано одномоментное наличие всех четырех биологических ФР ХНИЗ. Отмечены единичные случаи сочетания АГ + АО + гипергликемия, а также АГ + ДЛП + гипергликемия (рис. 2).

Рисунок 2. Структура сочетания трех и более факторов риска хронических неинфекционных заболеваний у мужчин с острым коронарным синдромом



Примечание: АГ — артериальная гипертензия; АО — абдоминальное ожирение; ДЛП — дислипидемия.

Для последующего анализа нами были выделены 2 группы больных в зависимости от количества ФР ХНИЗ: 1-я группа — менее трех ФР ХНИЗ ($n = 43$; 47%), 2-я группа — три и более ФР ХНИЗ ($n = 48$; 53%), группы сопоставимы по возрасту ($55,7 \pm 10,7$ и $57,5 \pm 8,1$ года; $p = 0,371$).

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕПТИНА, АДИПОНЕКТИНА У МУЖЧИН С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ

Показатель	АГ без АО (n = 22)	АО без АГ (n = 7)	АО с АГ (n = 45)	P _{1,2}	P _{2,3}	P _{1,3}
	1	2	3			
Лептин, нг/мл (n = 74)	2,2 [0,7–4,3]	7,3 [7,1–8,4]	12 [7,3–19,0]	0,009	0,022	0,0
Адипонектин, мкг/мл (n = 70)	40,1 [18,0–67,7]	18 [10,7–37,7]	18,5 [10,1–30,5]	0,126	0,922	0,009
Лептин/адипонектин, Ед (n = 70)	0,09 [0,009–0,2]	0,4 [0,2–0,7]	0,8 [0,3–1,8]	0,023	0,208	0,0

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; АО — абдоминальное ожирение.

Таблица 2

**ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕПТИНА И АДИПОНЕКТИНА У МУЖЧИН С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ДИСЛИПИДЕМИИ**

Показатель	АГ без ДЛП (n = 15)	ДЛП без АГ (n = 13)	ДЛП с АГ (n = 57)	P _{1,2}	P _{2,3}	P _{1,3}
	1	2	3			
Лептин, нг/мл (n = 69)	4,1 [1,0–22,8]	7,1 [1,8–8,1]	8,4 [4,3–15,4]	0,905	0,123	0,266
Адипонектин, мкг/мл (n = 56)	40,5 [12,8–71,6]	18,0 [11,2–34,0]	21,5 [10,6–35,3]	0,109	0,939	0,026
Лептин/адипонектин, Ед (n = 56)	0,1 [0,02–1,4]	0,2 [0,08–0,7]	0,5 [0,2–1,2]	0,829	0,200	0,162

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ДЛП — дислипидемия.

Таблица 3

**ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕПТИНА И АДИПОНЕКТИНА
У МУЖЧИН С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ КОЛИЧЕСТВА ФАКТОРОВ РИСКА ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Показатель	ФР ХНИЗ < 3 (n = 43)	ФР ХНИЗ ≥ 3 (n = 48)	P
Лептин, нг/мл (n = 82)	4,2 [1,1–8,4]	18,1 [9,5–26,4]	0,0
Адипонектин, мкг/мл (n = 74)	26,4 [12,4–45,1]	18,5 [10,7–29,0]	0,058
Лептин/адипонектин, Ед (n = 74)	0,2 [0,03–0,5]	0,7 [0,2–1,2]	0,001

Примечание: ФР ХНИЗ < 3 — менее 3 факторов риска хронических неинфекционных заболеваний; ФР ХНИЗ ≥ 3 — три фактора риска хронических неинфекционных заболеваний и более.

Таблица 4

**ЧАСТОТА ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ ЛЕПТИНА, АДИПОНЕКТИНА У МУЖЧИН С ОСТРЫМ
КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОЛИЧЕСТВА ФАКТОРОВ РИСКА ХРОНИЧЕСКИХ
НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Показатель	ФР ХНИЗ < 3 (n = 43)		ФР ХНИЗ ≥ 3 (n = 48)		P
	n	%	n	%	
↑ лептина (n = 82)	16	40	34	81	0,0
↑ адипонектина (n = 74)	22	63	19	49	0,222

Примечание: ФР ХНИЗ < 3 — менее 3 факторов риска хронических неинфекционных заболеваний; ФР ХНИЗ ≥ 3 — 3 фактора риска хронических неинфекционных заболеваний и более.

Установлено, что у больных с наличием трех и более ФР ХНИЗ уровень лептина и отношения лептина к адипонектину выше, а значение адипонектина существенно ниже, чем у лиц 1-й группы (табл. 3). Показательно, что при наличии трех и более ФР ХНИЗ выявлялся больший максимальный процент стеноза коронарных артерий (100 [86,2–100] %), чем у мужчин 1-й группы (90 [60–100] %; $p = 0,036$).

При одномоментном наличии трех и более ФР ХНИЗ чаще выявлялись повышенные уровни лептина, чем у больных с меньшим числом ФР ХНИЗ. А вероятность наличия повышенного уровня лептина при сочетании

трех и более ФР ХНИЗ возрастал более, чем в 6 раз (ОШ = 6,4; ДИ 95 % [2,3; 17,3]) (табл. 4). У них также чаще отмечалась более высокая вероятность наличия выраженного стеноза коронарных артерий (n = 40; 83 %) по сравнению с лицами, имеющими менее трех ФР ХНИЗ (n = 28; 65 %; $p = 0,046$). Вероятность выраженного стеноза КА при сочетании трех и более ФР ХНИЗ в 2,7 раза выше, чем при числе ФР ХНИЗ < 3 (ДИ 95 % [1,0; 7,2]).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой частоте выявления АГ у мужчин

с ОКС. Более того, АГ является обязательным компонентом сочетания ФР ХНИЗ в этой когорте больных. Именно сочетание ФР ассоциировано с более выраженными изменениями показателей регуляции липидного обмена и формированием выраженных стенозов коронарных артерий.

Полученные нами результаты изменений содержания лептина и адипонектина у лиц с АГ и АО согласуются с данными ранее проведенных исследований [14, 15], в которых было показано, что повышение уровня лептина ассоциировано с развитием АГ. Эти данные позволяют говорить о более выраженных кардиометаболических изменениях у пациентов с ОКС, имеющих одновременно два ФР — АГ и АО.

ДЛП и АГ приводят к повреждению и воспалению сосудистой стенки, запуская атерогенез [16]. Показательно, что именно ДЛП, по нашим данным, связана со снижением уровня адипонектина и выраженностью коронарного атеросклероза.

Таким образом, наличие только АГ ассоциировано с более низкими значениями лептина. Однако ее сочетание с АО приводит к значительному повышению последнего, уровень которого становится значительно выше, чем при изолированном АО. А у лиц с сочетанием трех и более ФР, обязательным компонентом которых является АГ, повышение лептина наблюдается в 81 % случаев.

Выводы

1. АГ — наиболее частый биологический ФР ХНИЗ у мужчин с ОКС.

2. Сочетание АГ и АО у мужчин с ОКС ассоциировано с повышением лептина и снижением адипонектина.

3. Более чем у половины пациентов с ОКС выявляется сочетание трех и более ФР ХНИЗ, в числе которых в 100 % случаев диагностирована АГ и в 81 % — повышение уровня лептина. При этом риск резкого стеноза коронарных артерий у них возрастал в 2,7 раза.

4. У мужчин, госпитализированных с ОКС, установлена прямая взаимосвязь сочетания трех и более биологических ФР ХНИЗ с повышением уровня лептина и отношения лептина к адипонектину и обратная — с содержанием адипонектина.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- González-Pacheco H, Vargas-Barrón J, Vallejo M, Piña-Reyna Y, Altamirano-Castillo A, Sánchez-Tapia P et al. Prevalence of conventional risk factors and lipid profiles in patients with acute coronary syndrome and significant coronary disease. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:815–823. doi:10.2147/TCRM.S67945
- Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;6:7–122. [Cardiovascular prophylaxis 2017. Russian national recommendations. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;6:7–122. In Russian].

- Ivanovic B, Tadic M. Hypercholesterolemia and hypertension: Two Sides of the Same Coin. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2015;15(6):403–414. doi:10.1007/s40256-015-0128-1

- Van Rooy MJ, Pretorius E. Obesity, hypertension and hypercholesterolemia as risk factors for atherosclerosis leading to ischemic events. *Curr Med Chem.* 2014;21(19):2121–2129.

- Li X, Wang J, Shen X, An Y, Gong Q, Li H et al. Higher blood pressure predicts diabetes and enhances long-term risk of CVD events in individuals with impaired glucose tolerance: 23-year follow-up of the Daqing Diabetes Prevention Study. *J Diabetes.* 2019;11(7):593–598. doi:10.1111/1753-0407.12887

- Otelea MR, Streinu-Cercel A, Băicus C, Nătescu M. The adipokine profile and the cardio-metabolic risk in non-obese young adults. *Balkan Med J.* 2019;36(3):155–161. doi:10.4274/balkanmedj.2018.0789

- Koleva DI, Orbetzova MM, Nikolova JG, Deneva TI. Pathophysiological role of adiponectin, leptin and asymmetric dimethylarginine in the process of atherosclerosis. *Folia Med (Plovdiv).* 2016;58(4):234–240. doi:10.1515/folmed-2016-0039

- Otelea MR, Streinu-Cercel A, Băicus C, Nătescu M. The adipokine profile and the cardio-metabolic risk in non-obese young adults. *Balkan Med J.* 2018;36(3):155–161. doi:10.4274/balkanmedj.2018.0789

- Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST. Российский кардиологический журнал. 2016;3(131):9–63. [ESC recommendations for the management of patients with acute coronary syndrome without persistent ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;3(131):9–63. In Russian].

- Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Российский кардиологический журнал. 2018;23(5):103–158. [EOK recommendations for the management of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;23(5):103–158. In Russian].

- Лучевая диагностика болезни сердца и сосудов: национальное руководство. Под ред. С. Л. Кокова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 688 с. [Radiological diagnosis of heart disease and blood vessels: a national guide. М.: GEOTAR-Media, 2011; 688 p. In Russian].

- Jerez-Valero M, Meliveo-García A, Jordán-Martínez L, Carrasco-Chinchilla F, Moreno-Santos I, Ordóñez A et al. Role of serum leptin in the severity of coronary artery disease in patients with stable angina. *Med Clin (Barc).* 2016;147(1):7–12. doi:10.1016/j.medcli.2016.03.040

- Tsai JP, Wang JH, Chen ML, Yang CF, Chen YC, Hsu BG. Association of serum leptin levels with central arterial stiffness in coronary artery disease patients. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:80. doi:10.1186/s12872-016-0268-5

- Xie D, Bollag WB. Obesity, hypertension and aldosterone: is leptin the link? *J Endocrinol.* 2016;230(1): F7-F11. doi:10.1530/JOE-16-0160

- Seven E. Overweight, hypertension and cardiovascular disease: focus on adipocytokines, insulin, weight changes and natriuretic peptides. *Dan Med J.* 2015;62(11):B5163.

- Hurtubise J, McLellan K, Durr K, Onasanya O, Nwabuko D, Ndisang JF. The Different facets of dyslipidemia and hypertension in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2016;18(12):82.

- Meek TH, Morton GJ. The role of leptin in diabetes: metabolic effects. *Diabetologia.* 2016;59(5):928–932. doi:10.1007/s00125-016-3898-3

Информация об авторах

Стрельникова Мария Владимировна — лицо, прикрепленное для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата наук без освоения программ подготовки научно-

педагогических кадров в аспирантуре к ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-методист отдела по контролю качества и безопасности медицинской деятельности ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»;

Синеглазова Альбина Владимировна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Сумеркина Вероника Андреевна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории; начальник отдела аспирантуры и докторантуры ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Чулков Василий Сергеевич — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Author information

Maria V. Strelnikova, MD, a PhD Applicant, Physician, South Ural State Medical University; Department for Quality Control and Safety of Medical Activities, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital;

Albina V. Sineglazova, MD, PhD, DSc, Head, Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice, Kazan State Medical University;

Veronika A. Sumerkina, MD, PhD, Leading Researcher, Central Research Laboratory; Head, Department of Postgraduate and Doctoral Programs, South Ural State Medical University;

Vasiliy S. Chulkov, DSc, Associate Professor, Professor of the Faculty Therapy Department, South Ural State Medical University.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331

Приверженность больных артериальной гипертензией при использовании тройной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла (результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО)

Ж. Д. Кобалава, Е. А. Троицкая,
М. А. Маркова, Ю. В. Хрулева
Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования «Российский университет
дружбы народов», Москва, Россия

Контактная информация:
Троицкая Елена Алексеевна,
ФГАОУ ВО РУДН,
ул. Вавилова, д. 61, Москва,
Россия, 117292.
E-mail: trelen@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию
27.06.19 и принята к печати 14.08.19.*

Резюме

Цель исследования — оценить изменения приверженности при назначении фиксированной комбинации амлодипина / индапамида / периндоприла аргинина (Трипликсам, Servier, Франция) в популяции наблюдательной программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО. **Материалы и методы.** Влияние фиксированной комбинации амлодипина / индапамида / периндоприла аргинина приверженность к лечению было оценено у 1554 участников программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО, заполнивших анкету приверженности на первом и последнем визите. Первичной целью исследования являлась динамика клинического артериального давления (АД) и амбулаторного АД при самоконтроле от визита 1 к визиту 4 и частота достижения целевого клинического АД < 140/90 мм рт. ст. через 3 месяца. Приверженность пациентов к лечению оценивали по специальному опроснику. **Результаты.** Назначение препарата привело к снижению систолического АД на 39,5 мм рт. ст., диастолического АД — на 18,8 мм рт. ст. через 3 месяца ($p < 0,001$). Частота достижения целевого клинического АД составила 87%. Исходно высокая приверженность к лечению отмечена у 7,1 % пациентов, через 3 месяца — у 38,2 % ($p < 0,01$). Средний балл приверженности вырос с $2,9 \pm 1,6$ до $5,0 \pm 1,1$ ($p < 0,001$). Назначение фиксированной комбинации амлодипина / индапамида / периндоприла аргинина ассоциировалось с повышением доли мотивированных и осведомленных пациентов (с 38 % до 95,4 % и с 19,7 % до 67,3 % соответственно, $p < 0,001$). **Заключение.** Хорошо переносимое снижение АД на фоне терапии фиксированной комбинацией амлодипина / индапамида / периндоприла аргинина сопровождается существенным повышением приверженности и мотивации пациентов к лечению даже в отсутствие специальных, целенаправленных мероприятий.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, приверженность к лечению, тройная фиксированная комбинация, амлодипин / индапамид / периндоприла аргинин

Для цитирования: Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А., Маркова М.А., Хрулева Ю.В. Приверженность больных артериальной гипертензией при использовании тройной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла (результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО). Артериальная гипертензия. 2019;25(3):285–294. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-285-294

Medical adherence in hypertensive patients treated by triple fixed-dose combination of amlodipine / indapamide / perindopril arginine (results of the Study DOKAZATEL'STVO)

Zh. D. Kobalava, E. A. Troitskaya,
M. A. Markova, Yu. V. Khruleva
Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University),
Moscow, Russia

Corresponding author:
Elena A. Troitskaya,
Peoples' Friendship University of Russia
(RUDN University),
61 Vavilova street, Moscow,
117292 Russia.
E-mail: trelen@yandex.ru

Received 27 June 2019;
accepted 14 August 2019.

Abstract

Objective. To estimate changes in medication adherence in patients treated with fixed-dose combination of amlodipine / indapamide / perindopril arginine included in DOKAZATEL'STVO observational study. **Design and methods.** Effects of the fixed-dose combination of amlodipine / indapamide / perindopril arginine on medication adherence were assessed in 1554 patients who filled in the questionnaire at baseline and at the last visit. Primary outcomes of the study included the change in the office and ambulatory (home blood pressure (BP) monitoring) systolic and diastolic BP from baseline to 3 months and rate of the achievement of target BP < 140/90 mmHg after 3-month treatment. Adherence was assessed by special questionnaire. **Results.** The fixed-dose combination of amlodipine / indapamide / perindopril arginine resulted in the decrease in systolic BP by 39.5 mmHg and diastolic BP by 18.8 mmHg after 3 months. Target office BP < 140/90 mmHg was achieved in 87%. High adherence at baseline was observed in 7,1 % patients, after 3 months of treatment — in 38,3 % ($p < 0,001$). Mean adherence score increased from $2,9 \pm 1,6$ to $5,0 \pm 1,1$ ($p < 0,001$). Study drug intake was associated with increase in motivation and awareness from 38 % to 95,4 % and from 19,8 % to 67,3 %, respectively ($p < 0,001$ for trend). **Conclusions.** The administration of the fixed-dose combination of amlodipine / indapamide / perindopril arginine was associated with well tolerated BP decrease and significant increase in medication adherence and motivation even in the absence of specific targeted interventions.

Key words: hypertension, antihypertensive therapy, medication adherence, triple fixed-dose combination, amlodipine/indapamide/perindopril arginine

For citation: Kobalava ZhD, Troitskaya EA, Markova MA, Khruleva YuV. Medical adherence in hypertensive patients treated by triple fixed-dose combination of amlodipine / indapamide / perindopril arginine (results of the Study DOKAZATEL'STVO). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(3):285–294. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-285-294

Введение

Достижение контроля над артериальной гипертензией (АГ) — важнейшая стратегия профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Эффективность антигипертензивной терапии (АГТ) определяется не только выбором врачом оптимального терапевтического режима, но и привер-

женностью пациентов к назначенному лечению. Недостаточная приверженность к терапии наряду с терапевтической инертностью — одна из основных причин недостаточного контроля артериального давления (АД) в популяции [1–7], ассоциирующаяся с повышением сердечно-сосудистого риска [8–9].

По данным российского многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, распространенность АГ в России составляет 44 %. Несмотря на высокую осведомленность о наличии АГ (73,1 %), регулярную терапию принимают лишь 50,5 % пациентов (39,5 % мужчин и 60,9 % женщин), эффективно лечатся лишь 49,2 %, а контролируют АД лишь 22,7 % пациентов с АГ [10]. Недавний метаанализ 28 исследований показал, что 45,2 % пациентов с АГ не привержены терапии, а у 83,7 % неприверженных пациентов отмечалась неконтролируемая АГ [11].

Акцент на важности оценки приверженности к лечению как основного фактора контроля АД — одна из особенностей современных европейских и американских рекомендаций по АГ [1, 12]. Переносимость, эффективность и удобство для больного выбранного режима терапии — факторы, определяющие приверженность к лечению. Известно, что существует обратная зависимость между количеством принимаемых препаратов и комплаентностью. Важнейшей задачей последних рекомендаций по АГ является упрощение терапевтических стратегий с целью улучшения приверженности к лечению и контроля АД за счет назначения фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов большинству пациентов. При этом назначение трехкомпонентной фиксированной комбинации блокатора ренин-ангиотензиновой системы, антагониста кальция и диуретика рассматривается как второй этап в алгоритме лечения АГ при недостижении целевого АД на фоне двухкомпонентной терапии [1]. Фиксированная комбинация амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина (Трипликсам, оригинальная комбинация фармацевтической компании «Сервье», Франция) состоит из компонентов, благоприятные эффекты которых в отношении жестких конечных точек подтверждены большим количеством исследований [13–20]. Антигипертензивная эффективность и безопасность данной комбинации продемонстрирована в открытых наблюдательных исследованиях PAINТ, PIANIST, PETRA и ТРИУМФ [21–24].

Программа ДОКАЗАТЕЛЬСТВО была задумана с целью изучения антигипертензивной эффективности и безопасности Трипликсама и изменения приверженности к лечению при его назначении пациентам с АГ в реальной клинической практике [25]. Для реализации программы были привлечены врачи-терапевты и кардиологи первичного звена медицинской помощи, которые включили в нее более полутысячи пациентов. Основные результаты показали, что применение фиксированной комбинации амлодипина / индапамида / периндоприла ар-

гинина в реальной клинической практике позволяет достичь целевого АД более чем у 85 % больных, у которых в большинстве случаев предшествующее лечение было недостаточно эффективным.

Материалы и методы

Протокол программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО и ее основные результаты были опубликованы ранее [25]. В программу включено 1599 пациентов с установленной эссенциальной АГ, подтвержденной не менее 3 месяцев назад. Исследуемый препарат мог быть назначен пациентам с отсутствием контроля АД на фоне предшествующей терапии или тем, кому врач решал заменить эффективную свободную тройную комбинацию указанных препаратов на фиксированную. Не рекомендовалось включать пациентов с симптоматической АГ, хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса, сахарным диабетом (СД) 1-го типа или декомпенсацией СД 2-го типа, тяжелой патологией печени и почек, находящихся на диализной терапии, беременных, лиц, участвующих в другом параллельном клиническом исследовании, госпитализированных или планирующих госпитализацию в ходе программы, имеющих противопоказания или анамнез непереносимости любого компонента препарата. Трипликсам назначали в одной из четырех возможных дозировок на 3 месяца после подписания пациентом формы информированного согласия. Первичными целями являлись динамика клинического и амбулаторного систолического и диастолического АД (САД и ДАД) от визита 1 к визиту 4 и частота достижения целевого АД. В качестве вторичных критериев эффективности оценивали количество больных, достигших целевого САД и ДАД, и число больных, ответивших на лечение. Для клинического АД целевым уровнем считали значения $< 140 / < 90$ мм рт. ст., для амбулаторного — $< 135 / < 85$ мм рт. ст. [25].

Оценка приверженности пациентов к антигипертензивной терапии

Приверженность оценивали на основании заполнения специальной анкеты из 6 вопросов на первом и последнем визитах (табл. 1) [26]. Пациентов просили ответить на вопросы, которые наиболее точно отражали характер приема антигипертензивных препаратов в течение последнего месяца. За каждый ответ «да» начисляли 0 баллов, за ответ «нет» — 1 балл. При ответе «нет» на все предложенные вопросы приверженность оценивалась как «хорошая»; при ответе «да» на 1–2 вопроса — как «умеренная». Отсутствие приверженности регистрировалось при ответе «да» на 3 и более вопросов.

Характер вопросов позволял также дополнительно косвенно оценить мотивацию и осведомленность пациентов о лечении: вопросы 1, 3 и 6 и вопросы 3 и 5 соответственно. Количество баллов 0–1 свидетельствовало о низкой мотивации или, соответственно, низкой осведомленности, 2–3 — о высокой мотивации или высокой осведомленности [27]. В анализ включали результаты пациентов, заполнивших опросник на первом и последнем визите.

Статистическая обработка выполнена с использованием методов описательной статистики. Исходные характеристики анализировались в выборке пациентов, начавших лечение; оценка эффективности терапии — в выборке пациентов, выполнивших протокол. Для сравнения изменения всех изучаемых параметров использовали t-критерий Стьюдента в случае нормального распределения данных и непараметрический критерий Вилкоксона в случае ненормального распределения. Значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Эффективность и переносимость фиксированной комбинации амлодипина / индапамида / периндоприла аргинина

Общая характеристика пациентов, включенных в анализ, изменения приверженности к терапии, представлены в таблице 2. АГТ перед включением получали 98,3 % больных: монотерапию — 11,6 % пациентов, комбинированную — 86,7 %: среди них 2 препарата получали 38,2 % больных, три — 34,2 %, четыре — 13,1 %, пять — 1,2 %. Фиксированные комбинации получали лишь 14,1 % больных.

Максимальные и субмаксимальные дозы фиксированной комбинации амлодипина / индапамида / периндоприла аргинина были назначены у 59,7 % больных: дозу 5/2,5/10 мг получали 33,7 % пациентов, дозу 10/2,5/10 мг — 23 %. Минимальная доза 5/1,25/5 мг была назначена у 35,5 %. Реже всего использовалась доза 10/1,25/5 мг — у 7,8 %.

У большинства пациентов доза препарата в ходе исследования не менялась: к моменту завершения программы дозу 5/1,25/5 мг получали 32,7 %, дозу 10/1,25/5 мг — 7,5 %, дозу 5/2,5/10 мг — 33,9 % и дозу 10/2,5/10 мг — 26 % пациентов. Фиксированную комбинацию амлодипина / индапамида / периндоприла аргинина без дополнительных антигипертензивных препаратов получали 49,4 % пациентов [25].

Назначение препарата привело к снижению САД на 39,5 мм рт. ст., ДАД — на 18,8 мм рт. ст. через 3 месяца ($p < 0,01$). К последнему визиту целевого клинического АД достигли 87 % пациентов (табл. 3).

Терапия фиксированной комбинацией амлодипина / индапамида / периндоприла аргинина хорошо переносилась пациентами. В общей сложности нежелательные явления зафиксированы у 8 пациентов. Отмечены 2 серьезных нежелательных явления, не связанные с приемом препарата (оба пациента преждевременно выбыли из исследования), и 6 несерьезных, среди которых наиболее частыми были отеки нижних конечностей ($n = 3$), головокружение ($n = 2$) и головная боль ($n = 2$) [25].

Изменение приверженности к антигипертензивной терапии на фоне назначения фиксированной комбинации амлодипина / индапамида / периндоприла аргинина

По данным анкетирования при включении в исследование, высоко приверженными к лечению (6 баллов при ответе на вопросы анкеты) были 111 (7,1 %) пациентов, а средний балл приверженности составлял $2,9 \pm 1,6$. Через 3 месяца количество пациентов с высокой приверженностью увеличилось до 594 (38,2 %) (рис. 1), а средний балл приверженности составил $5,0 \pm 1,1$ ($p < 0,001$) по сравнению с исходным баллом.

При анализе факторов, которые могли оказать потенциальное влияние на приверженность к терапии, пациенты с высокой и умеренной при-

Таблица 1

ВОПРОСЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПРИВЕРЖЕННОСТИ В ПРОГРАММЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВО [26]

Этим утром Вы забыли принять свой препарат?
С момента предыдущей консультации израсходовали ли Вы свой препарат?
Принимали ли Вы когда-либо Ваш препарат позднее, чем обычно Вы принимаете его?
Пропускали ли Вы когда-либо прием препарата потому, что в отдельные дни забывали об этом?
Пропускали ли Вы когда-либо прием препарата потому, что в отдельные дни Вы чувствовали, что препарат приносит больше вреда, чем пользы?
Считаете ли Вы, что Вы принимаете слишком много таблеток?

Таблица 2

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ОЦЕНКУ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ТЕРАПИИ
(n = 1554)

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	610 (39,2)
Возраст, годы, M ± SD	61,6 ± 10,1
ИМТ, кг/м ² , M ± SD	29,4 ± 4,7
АО, n (%)	619 (39,8)
Курение, n (%)	315 (20,3)
Дислипидемия, n (%)	1039 (66,9)
СД, n (%)	294 (18,9)
ИБС, n (%)	619 (39,8)
Инсульт / ТИА в анамнезе, n (%)	140 (9,0)
ХСН, n (%)	284 (18,3)
ЗПА, n (%)	131 (8,4)
Патология почек, n (%)	107 (6,9)
Длительность АГ, лет, Me (IQR)	9,2 (5,3;16,3)
Средний возраст диагностики АГ, годы, M ± SD	50,3 ± 8,9

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; АО — абдоминальное ожирение; СД — сахарный диабет; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ЗПА — заболевание периферических артерий; АГ — артериальная гипертензия.

Таблица 3

**ДИНАМИКА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ
НА ФОНЕ НАЗНАЧЕНИЯ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ АМЛОДИПИНА,
ИНДАПАМИДА И ПЕРИНДОПРИЛА АРГИНИНА (n = 1554)***

Показатель	Исходно	2 недели	1 месяц	3 месяца
САД, мм рт. ст., M ± SD	165,5 ± 15,3	142,7 ± 13,5	132,3 ± 14	126,0 ± 16,4
ДАД, мм рт. ст., M ± SD	96,1 ± 9,7	85,3 ± 8,3	80,2 ± 9,0	77,3 ± 10,7
ЧСС, уд/мин, M ± SD	74,5 ± 9,2	70,8 ± 6,9	68,9 ± 7,8	67,3 ± 9,5

Примечание: * — $p < 0,01$ для каждого последующего значения по сравнению с предыдущим и исходным; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 4

СРЕДНИЙ БАЛЛ ПРИВЕРЖЕННОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОТЕНЦИАЛЬНО ВЛИЯЮЩИХ ФАКТОРОВ

Параметр	Средний балл приверженности (M ± SD)	p
Исходно		
Патология почек		
Нет	2,9 ± 1,6	0,04
Да	2,6 ± 1,5	
Степень АГ		
1-я	3,1 ± 1,6	< 0,05
2-я	2,9 ± 1,5**	
3-я	2,7 ± 1,6*	
3 месяца		
Инсульт / ТИА в анамнезе		
Да	4,8 ± 1,1	0,01
Нет	5,0 ± 1,1	
Дислипидемия		
Да	4,9 ± 1,1	0,003
Нет	5,1 ± 1,1	

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ТИА — транзиторная ишемическая атака; * — $p < 0,05$ по сравнению с артериальной гипертензией 2-й степени, $p < 0,01$ по сравнению с артериальной гипертензией 1-й степени; ** — $p < 0,05$ по сравнению с артериальной гипертензией 1-й степени.

верженностью были объединены в одну группу (4–6 баллов, $n = 532$) и сопоставлены с группой низкой приверженности (0–3 балла, $n = 1022$). Показано, что в группе с низкой приверженностью чаще были пациенты с анамнезом ишемической болезни сердца (41,8 % против 36,4 %, $p = 0,038$), у них чаще выявлялась 3-я степень АГ (26,4 % против 17,5 %, $p < 0,001$) и, соответственно, было выше исходное АД ($166,6 \pm 15,8 / 97,1 \pm 9,7$ против $163,1 \pm 13,9 / 94,4 \pm 9,5$ мм рт. ст., $p < 0,001$). Значимых различий по возрасту, анамнезу инсульта, функции почек, длительности АГ, количеству принимаемых препаратов выявлено не было. Более низким исходным баллом приверженности характеризовались пациенты с патологией почек в анамнезе, чем без нее, а также пациенты со второй и третьей степенью АГ по сравнению с первой. Через 3 месяца лечения более низкая приверженность к лечению была выявлена у пациентов с анамнезом инсульта (или транзиторной ишемической атаки) или дислипидемией по сравнению с пациентами без данных состояний (табл. 4). Не обнаружено различий по баллу приверженности между группами, выделенными в зависимости от других факторов риска и сопутствующих заболеваний, количества принимаемых исходно препаратов и приема фиксированных/свободных комбинаций.

Следует отметить, что величина балла приверженности и доля приверженных к лечению пациентов не различались среди достигших и не достигших целевого АД.

Мотивация лечения и осведомленность

Средний балл мотивации при включении в исследование составил $1,3 \pm 0,9$, 38 % пациентов характеризовались высокой мотивацией. Через 3 месяца лечения фиксированной комбинацией амлодипина / индапамида / периндоприла аргинина

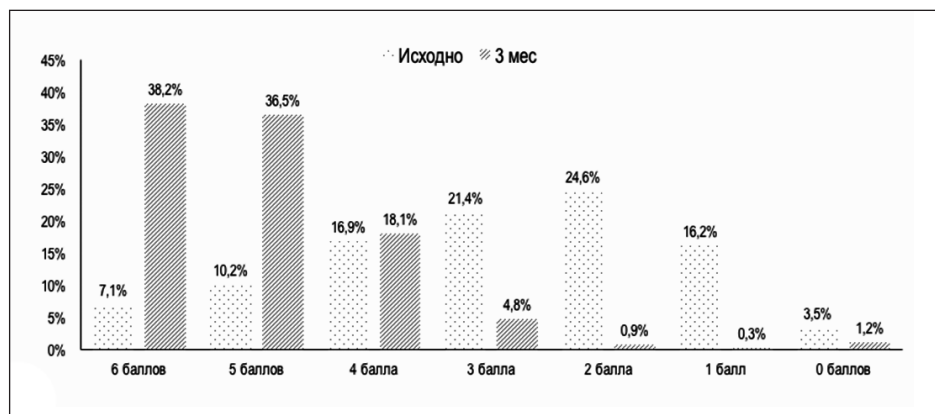
средний балл мотивации увеличился до $2,6 \pm 0,6$, а пропорция мотивированных на лечение больных выросла до 95,4 % ($p < 0,001$). При включении в исследование 19,7 % больных характеризовались высокой осведомленностью, средний ее балл составил $0,9 \pm 0,7$. Через 3 месяца лечения доля пациентов с высокой осведомленностью выросла до 67,3 %, средний балл по шкале осведомленности — до $1,7 \pm 0,5$ ($p < 0,001$).

Исходно в группе наблюдения доминировали пациенты с низкой мотивацией и низкой осведомленностью (61,5 %), а 19,1 % характеризовались высокой мотивацией и осведомленностью. Через 3 месяца участия в программе и лечения фиксированной комбинацией амлодипина / индапамида / периндоприла аргинина пропорция пациентов с низкими осведомленностью и мотивацией уменьшилась более чем в 10 раз, а доля осведомленных и мотивированных больных возросла почти в 3,5 раза (рис. 2).

Обсуждение

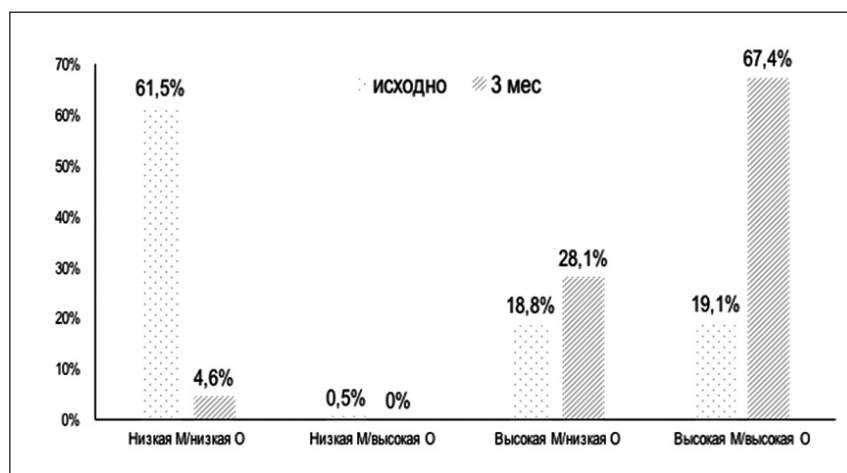
Приверженность пациентов к назначенному лечению — одно из необходимых условий успешного лечения любого хронического заболевания. Проблема приверженности к АГТ занимает особое место в связи с ее широкой распространенностью и негативным влиянием на сердечно-сосудистый риск. Залог успеха АГТ — ее своевременное начало, адекватно подобранный терапевтический режим и приверженность пациентов к рекомендованному лечению. Низкая приверженность часто имитирует резистентность АГ к терапии и приводит к необоснованным обследованиям и назначению большого количества дополнительных препаратов. Данные из реальной клинической практики свидетельствуют о том, что около половины пациентов с ложной резистентной АГ на самом деле не привержены те-

Рисунок 1. Изменение приверженности к лечению в ходе приема фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина



Примечание: * — $p < 0,001$ для каждой категории значений через 3 месяца по сравнению с исходными.

Рисунок 2. Распределение пациентов по уровню мотивации и осведомленности в ходе терапии



Примечание: М — мотивация, О — осведомленность; * — $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными в каждой категории.

рации [28]. По разным данным от 33 % до 50 % пациентов прекращают принимать назначенные препараты в течение 6–12 месяцев после инициации лечения [1]. В этой связи особое значение приобретает выбор оптимальной стратегии подбора препаратов как при инициации терапии, так и при ее коррекции в случае недостижения целевого АД. Очевидно, что быстрый антигипертензивный эффект в сочетании с назначением более простых режимов приема препарата, применением препаратов более длительного действия и уменьшением количества принимаемых таблеток позволяют улучшить приверженность и снизить сердечно-сосудистый риск за счет стойкого контроля АД. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что назначение фиксированных комбинаций по сравнению со свободными ассоциировано со снижением частоты прекращения лечения и улучшением приверженности [29–33], а также со снижением 5-летнего риска сердечно-сосудистых исходов на 24 % [34].

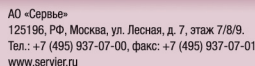
Программа ДОКАЗАТЕЛЬСТВО, проведенная в условиях реальной клинической практики, была организована для оценки антигипертензивной эффективности и безопасности фиксированной комбинации амлодипина / индапамида / периндоприла аргинина и ее влияния на приверженность пациентов к лечению. Назначение Трипликсама позволило достичь целевого АД более чем у 85 % пациентов, у большинства из которых (87 %) имелся опыт предыдущей неэффективной комбинированной АГТ, чаще в виде свободных комбинаций. Помимо не вызывающей сомнений значительной антигипертензивной эффективности и безопасности, было продемонстрировано значение выбранного режима для повышения приверженности пациентов к лечению, в том числе таких ее составляющих, как мотивация

и осведомленность. Если изначально приверженными к терапии были 34,2 % участников, то через 3 месяца приема препарата пропорция приверженных выросла до 92,7 %, причем доля пациентов с наивысшим баллом приверженности по анкете выросла на 31 %.

Значительная приверженность терапии при назначении фиксированной комбинации амлодипина / индапамида / периндоприла аргинина ранее продемонстрирована в открытом многоцентровом наблюдательном исследовании, включавшем 2285 пациентов с АГ, наблюдавшимися врачами частной практики в Греции (все получали данную фиксированную комбинацию на момент включения). Применение препарата было ассоциировано со значительным снижением АД в течение 4 месяцев и стойкой приверженностью к лечению, оцененной по опроснику Hill-Bone [35].

Улучшение приверженности, мотивации и осведомленности пациентов при назначении фиксированной комбинации в российской популяции было ярко продемонстрировано в программе КОНСТАНТА, в которой изучалась эффективность фиксированной комбинации периндоприла/амлодипина ($n = 2617$ пациентов). В целом доля приверженных к лечению больных выросла на 39 %, что соотносится с результатами программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО [27].

Следует учитывать, что в программе ДОКАЗАТЕЛЬСТВО не проводились вмешательства, специально направленные на обучение пациентов и повышение их мотивации. Таким образом, полученные результаты в первую очередь отражают быстрый и стойкий антигипертензивный эффект препарата и его хорошую переносимость. Еще одним фактором, вероятно, оказавшим влияние на улучшение



*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата

cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation*. 2009;120(16):1598–1605. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.830299

6. Elliott WJ. What factors contribute to the inadequate control of elevated blood pressure? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(1Suppl):20–26.

7. van Kleef ME, Spiering W. Hypertension: overly important but under-controlled. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(3suppl):36–43. doi:10.1177/2047487317709116

8. Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, Urquhart J. Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertension*. 2013;62(2):218–225. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00687

9. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, Zamboni A, Merlino L, Cesana G et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2011;29(3):610–618. doi:10.1097/HJH.0b013e328342ca97

10. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Девев 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. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14 [Boytsov SA, Balanova YA, Shalnova SA, Deev AD, Artamonov GV, Gatagonov 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;13(4):4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14. In Russian].

11. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Elnour AA. Nonadherence to antihypertensive drugs: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(4):e5641. doi:10.1097/MD.00000000000005641

12. 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: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269–1324. doi:10.1161/HYP.0000000000000066

13. Rodriguez-Granillo GA, Vos J, Bruining N, Garcia-Garcia HM et al. Long-term effect of perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the perindopril's prospective effect on coronary atherosclerosis by angiography and intravascular ultrasound evaluation [PERSPECTIVE] study). *Am J Cardiol*. 2007;100(2):159–163. doi:10.1016/j.amjcard.2007.02.073

14. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, Simoons ML, Bertrand M, Parrinello G et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res*. 2007;73(1):237–246. doi:10.1016/j.cardiores.2006.10.021

15. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation*. 2000;102(13):1503–1510

16. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895–906. doi:10.1016/S0140-6736(05)67185-1

17. Leenen FH, Nwchuku CE, Black HR, Cushman WC, Davis BR, Simpson LM et al. Clinical events in high-risk hypertensive patients randomly assigned to calcium channel blocker versus angiotensin-converting enzyme inhibitor in the

antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Hypertension*. 2006;48(3):374–384. doi:10.1161/01.HYP.0000231662.77359.de

18. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358(9287):1033–1041. doi:10.1016/S0140-6736(01)06178-5

19. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Nachev C et al. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens*. 2003;21(12):2409–2417. doi:10.1097/01.hjh.0000084782.15238.a2

20. Chalmers J, Arima H, Woodward M, Mancia G, Poulter N, Hirakawa Y et al. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamcron Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension*. 2014;63(2):259–264. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02252

21. Tóth K, PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(2):137–145. doi:10.1007/s40256-014-0067-2

22. Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. *Clin Drug Investig*. 2014;34(10):701–708. doi:10.1007/s40261-014-0223-0

23. Abraham G, Dezső C. The antihypertensive efficacy of the triple fixed combination of perindopril, indapamide and amlodipine: the Results of the PETRA Study. *Adv Ther*. 2017;34(7):1753–1763. doi:10.1007/s12325-017-0572-1

24. Лутай М. І. Від імені учасників дослідження ТРІУМФ. Ефективність комбінованої терапії артеріальної гіпертензії в Україні: результати багатоцентрового дослідження ТРІУМФ. Український кардіологічний журнал. 2016;4:17–28. [Lutay MI, on behalf of the TRIUMF multicenter study group. Efficiency of the combined treatment of arterial hypertension in Ukraine: results of the TRIUMF multicenter study. 2016;4:17–28. In Ukrainian].

25. Кобалава Ж. Д., Троицкая Е. А., Толкачева В. В. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием тройной фиксированной комбинации амлодипина, индапамиды и периндоприла аргинина в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО. Кардиология. 2018;58(9):21–30. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.9.10170> [Kobalava ZD, Troitskaya EA, Tolкачева VV. Combined therapy of arterial hypertension with a triple fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril arginine in real clinical practice: the organization and the main results of the DOKAZATEL'STVO (Proof) Study. *Kardiologiya*. 2018;58(9):21–30. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.9.10170>. In Russian].

26. Girerd X, Radauceanu A, Achard JM, Fourcade J, Tournier B, Brillet G et al. Evaluation of patient compliance among hypertensive patients treated by specialists. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2001;94(8):839–842.

27. Котовская Ю. В., Виллевалде С. В., Тигай Ж. Г., Кобалава Ж. Д. Приверженность, мотивация и осведомленность больных артериальной гипертензией при лечении фиксированной комбинацией периндоприла А и амлодипина (результаты исследования КОНСТАНТА). Терапевтический архив (архив до 2018 года). 2015;87(2):64–69. [Kotovskaya Yu V, Villevalde SV, Tigai ZhG, Kobalava ZhD. Hypertensive patients' adherence, motivation, and awareness during fixed-dose perindopril A and amlodipine combination treatment (Results of the CONSTANTA

trial). Ter Arkh. 2015;87(2):64–69. In Russian]. <https://doi.org/10.17116/terarkh201587264-69>

28. McCallum L. Hypertension — state of the art 2017. Clin Med (Lond). 2017;17(4):338–340. doi:10.7861/clinmedicine.17-4-338

29. Márquez PHP, Torres OH, San-José A, Vidal X, Agustí A, Formiga F et al. Potentially inappropriate antihypertensive prescriptions to elderly patients: results of a prospective, observational study. Drugs Aging. 2017;34(6):453–466. doi:10.1007/s40266-017-0452-z

30. Petrák O, Zelinka T, Štrauch B, Rosa J, Šomlóová Z, Indra T et al. Combination antihypertensive therapy in clinical practice. The analysis of 1254 consecutive patients with uncontrolled hypertension. J Hum Hypertens. 2016;30(1):35–39. doi:10.1038/jhh.2015.24

31. Al-Ganmi AH, Perry L, Gholizadeh L, Alotaibi AM. Cardiovascular medication adherence among patients with cardiac disease: a systematic review. J Adv Nurs. 2016;72(12):3001–3014. doi:10.1111/jan.13062

32. Yang W, Chang J, Kahler KH, Fellers T, Orloff J, Wu EQ et al. Evaluation of compliance and health care utilization in patients treated with single pill vs. free combination antihypertensives. Curr Med Res Opin. 2010;26(9):2065–2076. doi:10.1185/03007995.2010.494462

33. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med. 2007;120(8):713–719. doi:10.1016/j.amjmed.2006.08.033

34. Belsey JD. Optimizing adherence in hypertension: a comparison of outcomes and costs using single tablet regimens vs individual component regimens. J Med Econ. 2012;15(5):897–905. doi:10.3111/13696998.2012.689792

35. Tsioufis K, Douma S, Kallistratos MS, Manolis AJ. Effectiveness and adherence to treatment with perindopril / indapamide / amlodipine single-pill combination in a Greek Population with hypertension. Clin Drug Investig. 2019;39(4):385–393. doi:10.1007/s40261-019-00761-0

Информация об авторах

Кобалава Жанна Давидовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН;

Троицкая Елена Алексеевна — доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН;

Маркова Мария Анатольевна — доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН;

Хрулева Юлия Викторовна — ординатор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН.

Author information

Zhanna D. Kobalava, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of the Internal Diseases with the Course of Cardiology and Functional Diagnostics. Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University);

Elena A. Troitskaya, MD, PhD. Associate Professor, Department of the Internal Diseases with the Course of Cardiology and Functional Diagnostics. Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University);

Maria A. Markova, MD, Associate Professor, Department of the Internal Diseases with the Course of Cardiology and Functional Diagnostics. Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University);

Yulia V. Khruleva, MD, Postgraduate Student, Department of the Internal Diseases with the Course of Cardiology and Functional Diagnostics. Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University).

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.12-07

Эффективность и переносимость фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла при лечении пациентов с артериальной гипертензией после реваскуляризации по поводу острого коронарного синдрома

О. Ю. Кореннова^{1,2}, Е. А. Турушева², С. П. Подольная²,
Е. П. Приходько², Ю. Е. Юхина², М. В. Савченко²,
С. Н. Старинская², Л. В. Шукиль¹, И. В. Друк¹,
Е. А. Ряполова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Россия

² Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Клинический кардиологический диспансер», Омск, Россия

Контактная информация:

Подольная Светлана Павловна,
ФГБОУ ВО «Омский государственный
медицинский университет»
Минздрава России,
ул. Ленина, 12, Омск, Россия, 644099.
E-mail: omskcardio@yandex.ru

Статья поступила в редакцию

14.06.19 и принята к печати 27.07.19.

Резюме

Цель исследования — изучить эффективность и переносимость фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла при лечении пациентов с артериальной гипертензией (АГ) после реваскуляризации по поводу острого коронарного синдрома (ОКС). **Материалы и методы.** 1004 пациента, перенесших ОКС и стентирование коронарной артерии, взяты на диспансерное наблюдение врачами-кардиологами в первые 3 дня после выписки из сосудистых отделений стационаров города Омска. Через 6 месяцев проанализированы достижение целевых значений липидов, артериального давления (АД), общая смертность, частота госпитализаций. Среди включенных участников 91 пациент, перенесший ОКС и проконсультированный специалистом по медицинской кардиореабилитации, не был включен в программу физической кардиореабилитации (ПФР) по причине отсутствия достижения целевого значения АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), наличия симптомов стенокардии и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Все эти пациенты принимали свободные комбинации бета-адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Им был предложен переход на прием фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла в индивидуально подобранных дозах (5/5, или 5/10, или 10/10 мг). Оценивали уровень офисного АД, ЧСС и суточного мониторирования АД в трех исследовательских точках (ИТ): на старте терапии (1 ИТ), через 4 недели (2 ИТ) и через 12 недель (3 ИТ). А также оценивались динамика вариабельности АД и приверженность пациентов к лечению. **Результаты.** Через 4 недели терапии фиксированной комбинацией бисопролола и периндоприла отмечена значимая динамика снижения уровня АД и ЧСС по отношению к исходному уровню: целевых уровней АД достигли 92,0 % респондентов, ЧСС — 95,4 %. В третьей ИТ на фоне коррекции дозировок фиксированной комбинации имело место достижение целевых показателей АД и ЧСС у всех пациентов. Нормализация вариабельности АД через 12 недель терапии систолического АД (САД) отмечена у 80,4 % и диастолического АД (ДАД) у 88,1 % пациентов (по отношению к исходу для САД и ДАД $p < 0,001$). Отсутствие достижения индивидуальной целевой

ЧСС у пациентов с симптомами ХСН и/или стенокардии в первой ИТ наблюдалось у 91,3 % респондентов, во второй ИТ — у 18,5 %, в третьей ИТ — у 4,6 %. В связи с достижением целевых значений АД и ЧСС, улучшением клинической симптоматики во второй ИТ 50 человек (54,9 %) удалось включить в индивидуальную ПФР. В третьей ИТ еще 38 (41,7 %) пациентов были включены в ПФР. Отмечено увеличение приверженности пациентов к лечению: по отношению к первой ИТ во второй ИТ до 73,0 % ($p < 0,01$), в третьей ИТ — до 78,0 % ($p < 0,001$). По желанию продолжить прием фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла пациенты распределились следующим образом: «не знаю» — 2,4 %, «возможно» — 40,7 %, «конечно» — 56,7 % респондентов. **Заключение.** Полученные результаты исследования обуславливают возможность и необходимость широкого внедрения в клиническую практику ведения пациентов с АГ после перенесенного ОКС фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла.

Ключевые слова: медицинская кардиореабилитация, острый коронарный синдром, артериальная гипертензия, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов

Для цитирования: Кореннова О. Ю., Турушева Е. А., Подольная С. П., Приходько Е. П., Юхина Ю. Е., Савченко М. В., Старинская С. Н., Шукиль Л. В., Друк И. В., Ряполова Е. А. Эффективность и переносимость фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла при лечении пациентов с артериальной гипертензией после реваскуляризации по поводу острого коронарного синдрома. Артериальная гипертензия. 2019;25(3):295–306. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-295-306

Efficacy and tolerability of a fixed combination of bisoprolol and perindopril in the treatment of hypertensive patients after revascularization for acute coronary syndrome

O. Yu. Korennova^{1,2}, E. A. Turusheva², S. P. Podolnaya²,
E. P. Prikhodko², Yu. E. Yukhina², M. V. Savchenko²,
S. N. Starinskaya², L. V. Shukil¹, I. V. Druk¹,
E. A. Ryapolova¹

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia

² Omsk Clinical Cardiology Dispensary, Omsk, Russia

Corresponding author:

Svetlana P. Podolnaya,
Omsk State Medical University,
12 Lenin str., Omsk, Russia 644099.
E-mail: omskcardio@yandex.ru

Received 14 June 2019;
accepted 27 July 2019.

Abstract

Objective. To study the efficacy and tolerability of a fixed combination of bisoprolol and perindopril in the treatment of hypertensive patients after revascularization for acute coronary syndrome (ACS) at the third (outpatient) stage of cardiological rehabilitation. **Design and methods.** In total, 1004 patients who underwent coronary artery stenting due to ACS were followed-up by cardiologists after discharge from the vascular departments of hospitals in Omsk. Their data were analyzed after 6 months (lipids, blood pressure (BP), total mortality, hospitalization rate). Among them, 91 patients were not included in the physical cardiological rehabilitation program due to the non-target values of BP and heart rate (HR). All of them took free combinations of beta-blockers and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. They were offered to change a free combination to a fixed one including bisoprolol and perindopril in individual doses (5/5, or 5/10, or 10/10 mg). We estimated the office BP, HR at three time points: at the start of therapy (1st visit, V1), after 4 weeks (V2) and after 12 weeks (V3). The BP variability and patients' adherence to treatment were also assessed. **Results.** After 4 weeks of treatment by the fixed combination of bisoprolol and perindopril, BP and HR decreased: 92,0 % achieved target BP levels, while target HR was achieved in 95,4 %. At V3, after dose titration, target BP and heart

rate were achieved in all patients. After 12 weeks of treatment, the variability of systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) was normalized in 80,4% and 88,1%, respectively ($p < 0,001$). Individual target HR in patients with heart failure symptoms and/or angina pectoris was not achieved in 91,3% respondents at V1, in 18,5% at V2, in 4,6% at V3. At V2, 50 people (54,9%) were considered eligible for the individual physical rehabilitation. At V3, additional 38 (41,7%) patients were re-evaluated as eligible for the physical rehabilitation program. Patients demonstrated improved adherence to treatment: from V1 to V2 the compliance increased up to 73,0% ($p < 0,01$), at V3 — up to 78,0% ($p < 0,001$). We assessed the intention to continue the treatment, the answers were the following: “I don’t know” — 2,4%, “perhaps” — 40,7%, “definitely” — 56,7%. **Conclusions.** Our study demonstrate the need for a wider implementation of the fixed combination of bisoprolol and perindopril in management of hypertensive patients after ACS.

Key words: cardiovascular rehabilitation, acute coronary syndrome, arterial hypertension, fixed combination, antihypertensive drugs

For citation: Korennova OYu, Turusheva EA, Podolnaya SP, Prikhodko EP, Yukhina YuE, Savchenko MV, Starinskaya SN, Shukil LV, Druk IV, Ryapolova EA. Efficacy and tolerability of a fixed combination of bisoprolol and perindopril in the treatment of hypertensive patients after revascularization for acute coronary syndrome. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(3):295–306. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-295-306

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) выявляется более чем у 1 миллиарда людей в мире. Снижение артериального давления (АД) в 2015 году предотвратило 18,4 миллиона смертей от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1], в первую очередь, ишемическую болезнь сердца (ИБС), в том числе инфаркт миокарда (ИМ). Распространенность АГ у таких пациентов составляет более 80%. Коррекция АГ, как и других модифицируемых факторов риска, у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), должна проводиться в рамках качественного диспансерного наблюдения (ДН) и медицинской реабилитации [2].

Согласно клиническим рекомендациям у больных АГ, ИБС и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) необходимо использовать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [1, 3, 4]. Так, в исследованиях NOPE и EUROPA рамиприл и периндоприл доказали положительное влияние на снижение вероятности возникновения сердечно-сосудистых осложнений [5, 6]. Вторым компонентом фармакотерапии АГ после ИМ являются бета₁-адреноблокаторы (ББ), в частности, бисопролол. Также ББ эффективны в отношении контроля стенокардии, способствуют улучшению переносимости нагрузок и уменьшению как симптомных, так и бессимптомных эпизодов ишемии. Для пациентов со стабильной стенокардией напряжения целесообразно снижать частоту сердечных сокращений (ЧСС) до купирования симптомов, но оптимальной ЧСС покоя является 55–60 уд/мин [3].

Помимо препаратов, влияющих на гемодинамику, пациентам с АГ экстремально высокого сердечно-сосудистого риска показана высокодозо-

вая статинотерапия, а именно 80 мг аторвастатина или 40 мг розувастатина [7]. Целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) составляет менее 1,8 ммоль/л, или, по меньшей мере, необходимо достигать снижения на 50% от исходного уровня ХС ЛПНП, если он составляет 1,8–3,5 ммоль/л [8].

Пациенты с АГ после перенесенного ОКС в течение минимум одного года должны получать статины, двойную антиагрегантную терапию, ИАПФ, ББ и другие препараты с учетом высокой коморбидности, что снижает приверженность пациентов к лечению [9]. При этом, согласно результатам исследования [10], имеет место недостаточная эффективность лечения АГ и дислипидемии в части достижения целевых значений АД и ХС ЛПНП в реальной клинической практике. Основным недостатком комбинированной терапии — неудобство приема, высокая стоимость лечения и, как следствие, низкая приверженность к фармакотерапии, — частично позволяет преодолеть использование фиксированных комбинаций препаратов [11, 12].

Кроме того, эффективная в отношении стабилизации клинической симптоматики и показателей гемодинамики лекарственная терапия после ОКС и реваскуляризации миокарда позволяет включать пациентов в программу физических тренировок на третьем (амбулаторном) этапе кардиореабилитации. Особенно это важно делать на ранних сроках после ОКС, так как комплексная кардиореабилитация, начатая в первый месяц после индексного события, улучшает клиническое течение и прогноз заболевания, повышает толерантность к физической нагрузке, позитивно воздействует на психологическое состояние пациента [13, 14]. Необходимость своевременного включения пациентов после ОКС

в реабилитационные программы прописана во всех современных клинических руководствах [15–17]. При этом наличие повышенного уровня АД и ЧСС является ограничением для проведения активных физических тренировок, а именно повышение систолического АД (САД) или гипертоническая реакция на физическую нагрузку с повышением АД более 180/100 мм рт. ст. или неадекватная реакция АД и ЧСС на нагрузку [18].

Индивидуальные возможности пациента с диагностированной ХСН по допустимой нагрузке оцениваются, в том числе, по тесту шестиминутной ходьбы (ТШХ) и по приросту ЧСС в ответ на физическую нагрузку [19].

В данной работе в состав комбинированной лекарственной терапии больных, перенесших ОКС со стентированием коронарной артерии, и запланированных для участия в программе физических тренировок на третьем (амбулаторном) этапе кардиореабилитации, была включена новая и единственная фиксированная комбинация ИАПФ (периндоприл) и ББ (бисопролол), которая продемонстрировала эффективность у пациентов со стабильной стенокардией и АГ, в том числе после реваскуляризации миокарда и с ИМ в анамнезе, в течение 1 месяца наблюдения [29].

Работ, посвященных оценке эффективности и переносимости указанной фиксированной комбинации в реальной клинической практике лечения больных, перенесших ОКС и стентирование коронарной артерии, в течение более 1 месяца, а также при включении в программу физических тренировок на третьем (амбулаторном) этапе кардиореабилитации, нет. Это определило актуальность и новизну настоящего исследования.

Цель исследования — изучить эффективность и переносимость фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла при лечении пациентов с АГ после реваскуляризации по поводу ОКС.

Материалы и методы

Исследование, одобренное локальным этическим комитетом бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический кардиологический диспансер», было проведено на базе данной медицинской организации в период с 01.07.2018 по 01.02.2019 г. В этот период 1004 пациента, перенесших ОКС и стентирование коронарной артерии, взяты на ДН врачами-кардиологами в первые 3 дня после выписки из сосудистых отделений стационаров города Омска.

Средний возраст пациентов составил $61,5 \pm 9,7$ года, мужчин было 76,4%. ИМ перенесли 81,1%,

нестабильную стенокардию — 18,9%. В анамнезе у 88,6% пациентов отмечена АГ, у 5,9% — сахарный диабет 2-го типа, у 9,4% — фибрилляция предсердий, у 51,5% — ХСН, у 17,5% — постинфарктная стенокардия.

Все пациенты принимали стандартную терапию (двойная антитромботическая, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ББ). По показаниям — антикоагулянты, антагонисты медленных кальциевых каналов, диуретики и другие. Также все пациенты получали аторвастатин 80 мг в сутки с оценкой его эффективности (ХС ЛПНП) и безопасности (аланинаминотрансфераза) через 8 недель от начала высокодозовой терапии после ОКС, затем индивидуально по показаниям. В случае отсутствия достижения целевого уровня ХС ЛПНП добавлялся эзетимиб в дозе 10 мг в сутки.

Была проведена оценка основных целевых показателей эффективности ДН через 6 месяцев: статус курения, достижение целевых уровней ХС ЛПНП и АД, общая смертность, частота повторных госпитализаций по поводу ОКС, частота госпитализаций по поводу серьезных нежелательных явлений, досрочное прекращение ДН у кардиолога.

Через $31,3 \pm 5,2$ дня 773 пациента (77,0%) были проконсультированы врачом-кардиологом — специалистом по медицинской реабилитации.

Среди всех пациентов 493 человека (63,8% от числа консультированных) не включены в программу физической реабилитации (ПФР) в связи с выявленными абсолютными противопоказаниями: аневризма левого желудочка, сердечная недостаточность IV функционального класса (ФК); желудочковые экстрасистолы и/или желудочковая тахикардия высоких градаций по Лауну; пароксизмальные тахикардии, возникающие при физических нагрузках, синоатриальная и/или атриовентрикулярная блокады 2–3-й степеней; выраженный аортальный стеноз; синкопальные состояния в анамнезе; атеросклероз сосудов нижних конечностей 3-й степени; неконтролируемый сахарный диабет; тромбоэмболия или тромбоз в сроки до 3 месяцев; острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака в сроки до 3 месяцев; стабильная АГ или гипертоническая реакция на физические нагрузки с повышением АД более 180/100 мм рт. ст., снижение САД на 20 мм рт. ст. и более при физических нагрузках [18]. Данные пациенты продолжили ДН у кардиологов. Им были даны индивидуальные рекомендации по допустимой физической активности, проведено обучение самоконтролю своего состояния, оказана психологическая поддержка (консультация врача-психиатра),

а также рекомендовано участие в образовательных школах здоровья.

У остальных 280 человек (36,2% от числа консультированных) кардиолог — специалист по медицинской реабилитации — определял реабилитационный потенциал, учитывая следующие показатели: клиническое течение ИМ; объем и тяжесть повреждения миокарда и другие функциональные нарушения; осложнения, развившиеся при ИМ; психологическое состояние больного, его индивидуальные ресурсы и компенсаторные возможности сердечно-сосудистой системы; факторы окружающей среды, влияющие на жизнеспособность и социальную активность больного на основании Международной классификации функционирования; физическую работоспособность организма в целом и функциональную способность отдельных органов и систем с учетом определения переносимости различных по характеру, объему и интенсивности физических нагрузок в процессе реабилитации. Программа кардиореабилитации на амбулаторном этапе включала: адекватную медикаментозную терапию, физическую реабилитацию (в зале лечебной физкультуры (ЛФК) и/или дома), психологическую реабилитацию, лечебное питание, школы здоровья. Разработка ПФР включала: определение ступени физической активности, режима, форм ЛФК; интенсивность, периодичность занятий; расчет тренировочной ЧСС; темп ходьбы; мощность на тренажерах в зале ЛФК, — под контролем инструктора-методиста. Все перечисленные параметры подбирались индивидуально, также пациентам были даны рекомендации для домашних самоконтролируемых тренировок [18, 20].

Из 280 пациентов у 91 пациента (32,5%; медиана возраста 59,5 ($V_{0,25} = 55,0$; $V_{0,75} = 75,0$) года, мужчин 76,4%) включение в ПФР было временно отложено по причине отсутствия достижения целевого уровня АД (120–129/70–79 мм рт. ст. для большинства пациентов) и неадекватной реакции АД и ЧСС на нагрузку, в том числе у 16 по причине наличия клинических симптомов стенокардии, у 25 по причине наличия клинических симптомов ХСН [3, 4]. Это не являлось абсолютным противопоказанием для включения в программу физической терапии, но ограничивало информативность нагрузочных тестов для разработки индивидуальных программ физических тренировок и, соответственно, потребовало коррекции АД и ЧСС с индивидуальной целью до купирования симптоматики. Все пациенты принимали свободные комбинации ИАПФ и ББ с хорошей переносимостью. Указанные пациенты были включены в открытое, наблюдательное, проспективное исследование при условии подписания добро-

вольного информированного согласия пациентами: им была проведена смена свободной комбинации ИАПФ и ББ на фиксированную комбинацию бисопролола и периндоприла в индивидуально подобранных дозах (5/5, или 5/10, или 10/10 мг; Престилол®, «Лаборатория Сервье Индастри», Франция). Пациенты приобретали Престилол за счет личных средств. На старте и в ходе терапии дозы бисопролола и периндоприла в составе препарата назначались врачом по собственному усмотрению.

При опросе пациентов выявлялись жалобы, отвечающие критериям ХСН и/или стенокардии, согласно клиническим рекомендациям [3, 4], проводился подсчет количества приступов стенокардии в течение последней перед визитом недели согласно дневникам пациентов. Ограничение повседневной активности определялось на основании опроса пациентов врачом как неспособность выполнять ранее привычные дела в ранее привычном темпе [35].

Критерии включения пациента в исследование:

- 1) АГ после реваскуляризации по поводу ОКС;
- 2) отсутствие абсолютных противопоказаний к участию в ПФР;

3) отсутствие достижения целевого уровня АД и неадекватная реакция АД и ЧСС на нагрузку, в сочетании со стенокардией II–III ФК и/или ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка II–III ФК на фоне приема свободной комбинации ИАПФ и ББ при хорошей переносимости.

В исследовании определены три исследовательские точки (ИТ). Первая ИТ — визит включения: определение соответствия пациента критериям включения в исследование; получение добровольного информированного согласия; оценка данных самоконтроля АД (СКАД), офисного АД, суточного мониторирования АД (СМАД), приверженности пациента к лечению; назначение фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла. Вторая ИТ — через 4 недели и третья ИТ — через 12 недель: оценка данных СКАД, офисного АД, СМАД, переносимости терапии, приверженности пациента к лечению.

По мере достижения целевых значений АД и снижения ЧСС до индивидуального уровня (для купирования симптомов ХСН или стенокардии, но не менее 55 уд/мин) ко второй ИТ пациенты включались в ПФР с определением индивидуальной цели и задач реабилитации, оценкой в третьей ИТ динамики результатов исследования, переносимости физических нагрузок при помощи велоэргометрической пробы (ВЭМ-проба) или тредмил-теста (проводились специалистами отделения функциональной диагностики на сертифицированном оборудовании по стандартным методикам и ТШХ [3, 4].

Врач-специалист по медицинской реабилитации (кардиолог) в беседе оценивал желание пациента участвовать в ПФР и психологический статус по шкале HADS [21]. При необходимости пациенты консультировались врачом-психиатром. Данная часть работы не была определена как отдельная задача исследования.

Данные СКАД оценивались как среднее значение всех измерений АД, выполненных в домашних условиях в течение 3 дней подряд перед визитом включения, с показаниями в утренние (с 6:00 до 9:00) и вечерние (с 18:00 до 21:00) часы. Пациентам предварительно объяснялись правила измерения АД дома: после 5 минут отдыха, сидя с опорой на спину и руку, два измерения с интервалом 1–2 минуты. За диагностический порог принималось значение АД более 135/85 мм рт. ст. Офисное АД измерялось по стандартной методике [1].

Для проведения СМАД использовался суточный монитор АД BPLab (Петр Телегин, Россия), типично запрограммированный для записи АД с интервалами 15 минут днем, 30 минут ночью. Оценка результата проводилась при валидности не менее 70 %. Диагностическим порогом АД считались средние значения АД в течение суток 130/80 мм рт. ст. и более, в течение дня 135/85 мм рт. ст. и более, в течение ночи 120/70 мм рт. ст. и более. Проведена оценка вариабельности АД — среднеквадратичное отклонение значений САД и диастолического АД (ДАД) от среднего за день и за ночь. Критическими значениями вариабельности для САД и в дневные, и в ночные часы составляли 15 мм рт. ст., для ДАД — 14 мм рт. ст. днем и 12 мм рт. ст. ночью. Вариабельность считали повышенной при превышении хотя бы одного из 4 критических значений [22, 23].

Для оценки приверженности пациентов к лечению использован тест Мориски–Грина. Комплаентными считали пациентов, набравших 4 балла, некомплаентными — 3 балла и менее [24].

Статистический анализ осуществлялся с использованием пакетов Excel, Statistica 10. В исследовании применялись методы однофакторного дисперсионного анализа, анализа таблиц сопряженности. При анализе таблиц сопряженности оценивались значения статистики хи-квадрата Пирсона (χ^2), достигнутый уровень значимости. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень р-значения принимался менее 0,05. Проверка нормальности распределения производилась с использованием метода Шапиро–Уилка. Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде медианы ($V_{0,5}$), 25-го перцентиля ($V_{0,25}$) и 75-го перцентиля ($V_{0,75}$). Для про-

верки статистических гипотез применяли непараметрические методы: Т-критерий ранговых знаков Вилкоксона, критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2).

Результаты

В результате оценки основных целевых показателей эффективности ДН через 6 месяцев у 1004 пациентов выявлено, что 12,5 % курящих пациентов отказались от курения, 58,7 % достигли целевого уровня ХС ЛПНП, 95,4 % пациентов достигли целевого уровня АД. Смертность составила 1,1 % (11 человек), частота повторных госпитализаций по поводу ОКС 1,5 % (15 человек), частота госпитализаций по поводу серьезных нежелательных явлений составила менее 1,0 % (6 человек), досрочно прекратили наблюдение у кардиолога по инициативе пациента 3,4 % (34 человека).

При анализе причин отсутствия достижения целевых показателей АД в группе пациентов, временно не включенных в ПФР (91 человек), в 1-й ИТ выявлено, что приверженными к лечению оказались только 23,0 % пациентов, 77,0 % пациентов не выполняли рекомендации по регулярному приему антигипертензивных препаратов.

В 1-й ИТ фиксированную комбинацию бисопролола и периндоприла (Престилол) в дозе 5/5 мг был назначен 45 пациентам, 5/10 мг — 31, 10/10 мг — 14. Во 2-й ИТ препарат в дозе 5/5 мг получали 45 человек, 5/10 мг — 31, 10/10 мг — 15, в 3-й ИТ препарат в дозе 5/5 мг получали 36 человек, 5/10 мг — 36, 10/10 мг — 19. Коррекция в сторону увеличения доз составляющих фиксированной комбинации в ходе наблюдения (во 2-й ИТ) потребовалась у 9 человек (9,8 %), у остальных 82 человек врачи эмпирически подобрали необходимую дозу препарата уже на старте терапии, и назначенная терапия оставалась стабильной до конца исследования.

Динамика уровней САД, ДАД и ЧСС представлена в таблице 1.

Через 4 недели терапии фиксированной комбинацией бисопролола и периндоприла отмечена значимая динамика снижения уровня АД и ЧСС по отношению к исходным значениям: целевых уровней АД достигли 92,0 % респондентов, ЧСС — 95,4 %. В 3-й ИТ на фоне коррекции дозировок составляющих фиксированной комбинации достижение целевых показателей АД и ЧСС отмечено у всех пациентов.

В связи с отсутствием данных в литературе заслуживают внимания результаты анализа особенностей СМАД на фоне приема фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла. Исходно у пациентов, включенных в исследование, нормальные показатели вариабельности САД встречались

у 41,9% и ДАД в 77,4% случаев, в среднем составили $16,8 \pm 4,2$ мм рт. ст. Через 4 недели нормальные значения данного показателя для САД зарегистрированы у 56,3% ($p = 0,27$), для ДАД — у 76,5% респондентов ($p = 0,87$). Через 12 недель терапии нормализация вариабельности САД отмечена у 80,4% и ДАД у 88,1% пациентов (по отношению к исходу для САД и ДАД $p < 0,001$). На начальном этапе исследования нормальный тип суточной кривой АД — “dipper” — по САД и ДАД выявлен у 31,8% и 40,1% респондентов соответственно. Через 12 недель отмечено значимое уменьшение доли респондентов с типом суточной кривой “non-dipper” по САД (с 68,1% в 1-й ИТ до 13,3% в 3-й ИТ, $p < 0,001$) и, соответственно, увеличение доли респондентов с типом суточной кривой “dipper” до 86,6% ($p < 0,001$). По ДАД доля респондентов с нормальным типом суточной кривой в 3-й ИТ составила 91,1%.

У 41 пациента с симптомами ХСН и/или стенокардии в 1-й ИТ наблюдалось отсутствие достижения индивидуальной целевой ЧСС у 91,3% респондентов, во 2-й ИТ — у 18,5%, в 3-й ИТ — у 4,6%. Во 2-й ИТ отмечено значимое улучшение повседневной активности ($p = 0,02$), тенденция к уменьшению симптомов ХСН и симптомов стенокардии. В 3-й ИТ отмечено значимое уменьше-

ние числа пациентов как с симптомами ХСН и/или стенокардии, так и с ограничением повседневной активности (табл. 2).

Уменьшение клинической симптоматики ХСН и стенокардии происходило на фоне стабилизации ЧСС и уровня АД (табл. 1).

В 1-й ИТ частота приступов стенокардии составила $3,3 \pm 2,4$ в неделю, в 3-й ИТ отмечено значимое уменьшение числа приступов стенокардии до $0,5 \pm 0,1$ в неделю ($p < 0,001$).

В ходе терапии фиксированной комбинацией бисопролола и периндоприла ни у одного пациента не отмечались нежелательные явления.

Отмечено увеличение приверженности пациентов к лечению: по отношению к 1-й ИТ во 2-й ИТ — до 73,0% ($p < 0,01$), в 3-й ИТ — до 78,0% ($p < 0,001$). По желанию продолжить прием фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла пациенты распределились следующим образом: «не знаю» — 2,4%, «возможно» — 40,7%, «конечно» — 56,7% респондентов.

В связи с достижением целевых значений АД и ЧСС, улучшением клинической симптоматики во 2-й ИТ 50 человек (54,9%) удалось включить в индивидуальную ПФР. В 3-й ИТ еще 38 (41,7%) пациентов были включены в ПФР. У 3 человек (3,2%) на основании контрольных обследований

Таблица 1

**ДИНАМИКА УРОВНЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ
У ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ ПРИЕМА ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ БИСОПРОЛОЛА И ПЕРИНДОПРИЛА**

Параметр	1-я ИТ	2-я ИТ	3-я ИТ	P_{1-2}	P_{2-3}
САД (СКАД), мм рт. ст.	148,0 (132; 171)	123,5 (114; 128)	120,0 (115; 125)	$p = 0,001$	$p = 0,05$
ДАД (СКАД), мм рт. ст.	90,1 (90; 112)	74,3 (68; 83)	80,5 (75; 85)	$p = 0,024$	$p = 0,032$
САД (офисное), мм рт. ст.	150,2 (140; 165)	130,0 (120; 140)	120,5 (120; 130)	$p < 0,001$	$p < 0,001$
ДАД (офисное), мм рт. ст.	90,0 (90; 95)	80,1 (78; 80)	80,4 (70; 80)	$p < 0,001$	$p = 0,054$
САД день (СМАД), мм рт. ст.	148,0 (140; 156)	127,0 (116; 135)	125,0 (113; 131)	$p = 0,001$	$p = 0,05$
ДАД день (СМАД), мм рт. ст.	93,1 (82; 96)	76,5 (69; 83)	77,5 (71; 84,5)	$p < 0,001$	$p = 0,35$
САД ночь (СМАД), мм рт. ст.	130,5 (121,5; 142,5)	117,0 (109; 125)	113,0 (105; 119)	$p < 0,001$	$p = 0,048$
ДАД ночь (СМАД), мм рт. ст.	76,5 (68; 85)	65,5 (60; 71)	68,5 (62; 75)	$p = 0,1$	$p = 0,59$
Пульсовое АД, мм рт. ст.	62,0 (56; 65)	50,0 (43; 59)	45,5 (40; 50)	$p = 0,006$	$p < 0,001$
ЧСС (офисное), уд/мин	75,5 (68; 80)	64,5 (62; 66)	62,0 (60; 64)	$p < 0,001$	$p < 0,045$

Примечание: ИТ — исследовательская точка; САД — систолическое артериальное давление; СКАД — самоконтроль артериального давления; ДАД — диастолическое артериальное давление; СМАД — суточное мониторирование артериального давления; АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

**ДИНАМИКА ЧИСЛА ПАЦИЕНТОВ С СИМПТОМАМИ ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И СТЕНОКАРДИИ (n = 41)**

Параметр	1-я ИТ		2-я ИТ		3-я ИТ		P ₁₋₂ , df = 1	P ₁₋₃ , df = 1
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Симптомы ХСН, количество, всего, в том числе:	25	61,0	20	48,8	11	26,8	$\chi^2 = 1,23$, p = 0,226	$\chi^2 = 9,71$, p = 0,002
ФК 1	0	0	5	12,2	6	14,6	$\chi^2 = 5,32$, p = 0,021	$\chi^2 = 6,47$, p = 0,011
ФК 2	8	19,5	5	12,2	2	4,9	$\chi^2 = 0,82$, p = 0,367	$\chi^2 = 4,1$, p = 0,044
ФК 3	17	41,5	10	24,4	3	7,3	$\chi^2 = 2,71$, p = 0,1	$\chi^2 = 12,96$, p = 0,0003
Симптомы стенокардии, количество, всего, в том числе:	16	39,0	12	29,3	4	9,8	$\chi^2 = 0,87$, p = 0,351	$\chi^2 = 9,52$, p = 0,002
ФК 1	0	0	2	4,8	1	2,4	$\chi^2 = 2,05$, p = 0,152	$\chi^2 = 1,01$, p = 0,314
ФК 2	10	24,4	6	14,6	1	2,4	$\chi^2 = 1,24$, p = 0,265	$\chi^2 = 8,5$, p = 0,003
ФК 3	6	14,6	4	9,8	2	4,8	$\chi^2 = 0,46$, p = 0,499	$\chi^2 = 2,22$, p = 0,136
Ограничение повседневной активности	41	100	27	65,9	15	36,6	$\chi^2 = 16,88$, p = 0,000	$\chi^2 = 38,0$, p = 0,000

Примечание: ИТ — исследовательская точка; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс.

по визуализации зон ишемии миокарда определены показания к проведению повторной реваскуляризации миокарда.

В группе пациентов, дополнительно включенных в ПФР, в 3-й ИТ по сравнению со 2-й ИТ отмечено повышение доли мотивированных к участию в ПФР с 55,0% до 89,2% (p < 0,05). Увеличение толерантности к нагрузкам имело место у 96,1% респондентов: средний показатель ТШХ во 2-й ИТ составил $380,4 \pm 19,3$ м, в 3-й ИТ — $465,2 \pm 20,1$ м. В 3-й ИТ среднее значение нагрузки по ВЭМ составило $100,2 \pm 25,2$ Вт, по тредмил-тесту — $5,8 \pm 1,2$ МЕТс, что соответствовало средней толерантности к физическим нагрузкам.

У 4 человек по данным оценки амбулаторной шкалы HADS во 2-й ИТ выявлена тревога (12), у 3 человек — депрессия (13), что потребовало консультации и лечения у психиатра, а в 2 случаях — госпитализации в специализированное отделение.

Госпитализаций по поводу повторных сердечно-сосудистых событий или серьезных нежелательных явлений, а также смертей и отказов от наблюдения среди пациентов, дополнительно включенных в ПФР, не было.

Обсуждение

Реальная клиническая практика врачей-кардиологов в ходе ДН и, в частности, комбинированной медикаментозной терапии по поводу АГ

после ОКС, продемонстрированная в настоящем исследовании, соответствовала актуальным клиническим рекомендациям [1–3] и оказалась более эффективной по сравнению с результатами исследований последнего десятилетия под руководством С. А. Шальной, Ю. М. Давидовича и других авторских коллективов [25, 26]. Так, достижение целевых уровней АД в нашем исследовании составило 95,4%, а ХС ЛПНП — 58,7%, тогда как в указанных исследованиях эти показатели не превышали 75,0% и 30,0% соответственно. Такой результат обусловлен внедрением в работу клинического кардиологического диспансера системы внутреннего контроля качества, направленного на соблюдение врачами актуальных клинических рекомендаций, о чем имеются авторские публикации [27]. Это, по нашему мнению, является значимым промежуточным результатом внедрения системы контроля качества ДН, требует оценки в отдаленные сроки после ОКС в рамках продолжающихся научных исследований.

Отсутствие достижения целевого уровня АД по данным СКАД, офисного измерения АД показателей СМАД было обусловлено недостаточной приверженностью пациентов к лечению: 77,0% пациентов не выполняли рекомендации по регулярному приему антигипертензивных препаратов. Полученные данные отличаются от многочисленных исследований по приверженности пациентов

к рекомендациям врачей по приему антигипертензивных препаратов (ЭССЕ РФ, ПЕРСПЕКТИВА и другие), в том числе после ОКС. Так, например, в исследовании РЕЛИФ показано, что 58,2 % больных АГ принимают препараты только при повышении АД. Из них 63,6 % принимают лекарства не каждый день, 39,7 % прекращают лечение после нормализации АД, 32,9 % пропускают прием по забывчивости и только 3,3 % не допускают пропусков приема лекарств [28]. Поэтому коррекция терапии была необходима, в том числе путем назначения фиксированной комбинации, что соответствовало клиническим рекомендациям по диагностике и лечению АГ у пациентов, перенесших ОКС, особенно у пациентов, имеющих в раннем восстановительном периоде симптоматику ХСН и/или стенокардии [1].

В работе на фоне приема фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла (Престилол) продемонстрировано эффективное, оптимальное по срокам (первые 4 недели терапии) достижение целевых уровней САД, ДАД и ЧСС, стабильное сохранение эффекта через 12 недель терапии у пациентов после перенесенного ОКС, получивших рентгенэндоваскулярное вмешательство. Клиническая эффективность фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла заключалась в значительном уменьшении выраженности и частоты проявлений ХСН и/или стенокардии. Полученные данные подтвердили результаты исследования ПРЕСТОЛ в отношении эффективного снижения ЧСС и АД (ЧСС ≤ 70 уд/мин достигли 84,9 %, АД $\leq 140/90$ мм рт. ст. — 86,9 % пациентов), уменьшения количества приступов стенокардии (с 4,4 до 2,6 в неделю), улучшения приверженности к терапии (66,5 % пациентов) [29].

Отсутствие в ходе терапии фиксированной комбинацией бисопролола и периндоприла нежелательных явлений связано, с одной стороны, с тем, что пациенты до включения в исследование уже получали ИАПФ и ББ и не имели побочных эффектов при их приеме. С другой, это свидетельствует о хорошей переносимости именно данной фиксированной комбинации без развития стандартных или каких-либо дополнительных нежелательных явлений.

Интересно отметить, что гибкая система дозирования препарата Престилол и опыт врачей по назначению свободных комбинаций ИАПФ и ББ позволили у большинства пациентов эмпирически подбирать необходимую дозу препарата уже на старте терапии, а назначенная терапия оставалась стабильной до конца исследования. В сочетании с финансовой доступностью препарата это

во многом определило «легкость» включения пациентов в исследование и желание пациентов продолжить прием данной фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла после окончания исследования.

В работе интерес представляют нюансы применения фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла при лечении пациентов с АГ. Так, в настоящее время в гипертензиологии определенное внимание уделяется вариабельности АД [23, 30]. В исследовании ASCOT было установлено, что вариабельность АД в течение суток является независимым предиктором инсульта и коронарных событий у пациентов с АГ [31]. Повышенная вариабельность АД, особенно ночная, коррелирующая с поражением органов-мишеней и рассматриваемая как фактор риска неблагоприятного прогноза в сочетании с повышенными значениями АД на фоне антигипертензивной терапии, дополнительно свидетельствует о нестойком антигипертензивном эффекте препаратов, что показано и в других работах, а маскированная АГ часто ассоциирована с другими факторами риска, бессимптомным поражением органов-мишеней, повышенным риском развития сахарного диабета и стойкой АГ [32–34]. В настоящем исследовании впервые продемонстрирована постепенная нормализация дневной и ночной вариабельности АД у половины пациентов к 12-й неделе терапии.

Впервые в данном исследовании продемонстрировано, что достижение и стабильное сохранение целевых параметров гемодинамики на фоне повышения приверженности пациентов к приему лекарственных препаратов позволили включить в ПФР через 12 недель дополнительно 9 из 10 пациентов. Причем важно, что для каждого второго пациента это стало возможным уже на 4-й неделе терапии, так как непрерывность или своевременное продолжение физической реабилитации после ОКС во многом определяет реабилитационный прогноз [18].

Кроме того, объективным критерием эффективности описанной тактики ведения пациентов в ходе медицинской кардиореабилитации явилось увеличение переносимости физических нагрузок. В течение первых трех месяцев после ОКС 96,1 % пациентов, имеющих средний или высокий реабилитационный потенциал и благоприятный прогноз, определяемый как совокупность клинической картины, класса тяжести заболевания, коморбидности, результатов тестирования по шкалам EQ-5D-5L, Международной классификации функционирования, Мориски–Грина и нагрузочных проб, — вернулись к труду.

Заключение

Использование в составе многокомпонентной терапии пациентов экстремально высокого сердечно-сосудистого риска (АГ после ОКС и реваскуляризации миокарда) фиксированных комбинаций лекарственных средств, в частности бисопролола и периндоприла (Престилол®), привело к достижению целевых значений АД и ЧСС к 4-й неделе терапии, стабильному сохранению эффекта к 12-й неделе лечения, постепенной нормализации дневной и ночной вариабельности АД более чем у половины пациентов, значительному уменьшению проявлений ХСН (на 34,2%) и стенокардии (на 29,2%), улучшению повседневной активности пациентов. В сочетании с отсутствием нежелательных явлений при приеме фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла это позволило улучшить приверженность пациентов к назначенному лечению. Стабилизация основных параметров гемодинамики и клинического течения заболевания определила возможность дополнительного включения 9 из 10 пациентов в ПФР на амбулаторном этапе в первые 3 месяца после ОКС, возврата к труду 96,1% трудоспособных пациентов.

Полученные результаты исследования обуславливают возможность и необходимость широкого внедрения в клиническую практику ведения пациентов с АГ и ИБС и/или ХСН фиксированной комбинацией бисопролола и периндоприла.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья опубликована при поддержке фармацевтической компании «Лаборатория Сервье Индастри» (Франция). / The publication is supported by the pharmaceutical company "Servier Industry Laboratory" (France).

Список литературы / References

1. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021–3104. doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339/
2. Агеев Ф. Т. Рекомендации по диспансерному наблюдению больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиологический вестник.* 2015;4(10):3–15. [Ageev FT. Recommendations on the ambulatory follow-up of patients with cardiovascular diseases. *Kardiologicheskii Vestnik = Cardiology Bulletin.* 2015;4(10):3–15. In Russian].
3. Рекомендации по лечению стабильной ИБС. Европейское общество кардиологов. *Российский кардиологический журнал.* 2014;7(111):7–79. [ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. *European Society of Cardiology. Russian J Cardiology.* 2014;7(111):7–79. In Russian].
4. Рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Европейское общество кардиологов (ESC). *Российский кардиологический журнал.* 2017;1(141):7–81. [ESC Guidelines on the diagnostics and management of acute and chronic heart failure. *European Society of Cardiology. Russian J Cardiology.* 2017;1(141):7–81. In Russian].
5. EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003;362(9386):782–788.
6. Моисеев С. В. Рамиприл в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: от исследования HOPE к новым возможностям. *Клиническая фармакология и терапия.* 2008;17(4):32–37. [Moiseev SV. Ramipril in treatment and prevention of cardiovascular diseases: from HOPE study to novel opportunities. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2008;17(4):32–37. In Russian].
7. Anelius L, Mortensen MB, Nørgaard BL, Abdulla J. Impact of statin therapy on coronary plaque burden and composition assessed by coronary computed tomographic angiography: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 20018;19(8): 850–858.
8. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011;32(14):1769–1818.
9. Сумин А. Н., Корок Е. В., Щеглова А. В., Барбараш О. Л. Коморбидность у больных ишемической болезнью сердца: гендерные особенности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2017;13(5):622–629. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5622-629 [Sumin AN, Korok EV, Scheglova AV, Barbarash OL. Comorbidity in patients with coronary heart disease: gender differences. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017; 13(5):622–629. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5622-629. In Russian].
10. Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Константинов В. В. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал.* 2006;4:45–50. [Shalnova SA, Balanova YuA, Konstantinov VV. Arterial hypertension: prevalence, awareness, antihypertensive pharmaceutical treatment, treatment effectiveness in Russian population. *Russian J Cardiology.* 2006;4: 45–50. In Russian].
11. Трухан Д. И., Павлова Т. В., Ефремушкина А. А. Комбинированная и монотерапия артериальной гипертензии в рамках программы ПЕРСПЕКТИВА. *Consilium Medicum.* 2014;16(10):17–22. [Truhan DI, Pavlova TV, Efremushkina AA. Combined and monotherapy of hypertension in the PERSPEKTIVA program. *Consilium Medicum.* 2014;16(10):17–22. In Russian].
12. Морозова Т. Е., Юдина И. Ю. Современная стратегия улучшения приверженности лечению больных артериальной гипертензией: фиксированные комбинации лекарственных средств. *Consilium Medicum.* 2010;12(1):22–28. [Morozova TE, Yudina IYu. Modern strategy to improve adherence to treatment of patients with arterial hypertension: fixed combinations of drugs. *Consilium Medicum.* 2010;12(1):22–28. In Russian].
13. Аронов Д. М., Бубнова М. Г., Красницкий В. Б. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца после эндоваскулярных вмешательств на постстационарном (диспансерно-поликлиническом) этапе. М.: «Санофи-Авентис групп», 2010. 132 с. [Aronov DM, Bubnova MG, Krasnitskiy VB. Rehabilitation of patients with coronary heart disease after endovascular interventions at post-hospital follow-up. М.: Sanofi-Aventis, 2010. 132 p. In Russian].
14. Аронов Д. М., Бубнова М. Г., Новикова Н. К. Современные методы реабилитации больных ИБС на постстационарном диспансерном поликлиническом этапе. Методические рекомендации. 2012;28–30. [Aronov DM, Bubnova MG,

Novikova NK. Modern methods of rehabilitation of IHD patients on post-hospital outpatient follow-up stage. Methodical recommendation. 2012;28–30. In Russian]. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/Project_reabilit_190514.pdf

15. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7–122. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122> [Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):7–122. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>. In Russian].

16. Бокерия Л. А., Аронов Д. М., Барбараш О. Л., Бубнова М. Г., Князева Т. А., Лямина Н. П. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. КардиоСоматика. 2016;7(3–4):5–71. [Bokeriya LA, Aronov DM, Barbarash OL, Bubnova MG, Knyazeva TA, Lyamina NP et al. Russian clinical guidelines. Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. Cardiosomatics. 2016;7(3–4):5–71. In Russian].

17. Бубнова М. Г., Барбараш О. Л., Долецкий А. А., Красницкий В. Б., Лебедева Е. В., Лямина Н. П. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. Российский кардиологический журнал. 2015;(1):6–52. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-1-6-52> [Bubnova MG, Barbarash OL, Doletsky AA, Krasnitsky VB, Lebedev EV, Lyamina NP et al. Acute st elevation myocardial infarction: aftercare and secondary prevention. National russian guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2015;(1):6–52. In Russian <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-1-6-52>].

18. Реабилитация и вторичная профилактика у больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Российские клинические рекомендации. М., 2014. 95 p. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/Project_reabilit_190514.pdf [Novel methods of rehabilitation of patients with coronary heart disease at post-hospital follow-up. M., 2014. 95 p. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/Project_reabilit_190514.pdf In Russian].

19. Лямина Н. П., Котельникова Е. В. Физическая реабилитация больных после чрескожных коронарных вмешательств: новые возможности интегрирования реабилитационных программ в систему амбулаторной помощи. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(8):40–44. [Lyamina NP, Kotelnikova EV. Physical rehabilitation after percutaneous coronary intervention: new perspectives of rehabilitation programme integration into ambulatory healthcare system. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;10(8):40–44 In Russian].

20. Пономаренко Г. Н. Физическая и реабилитационная медицина. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 244–277 с. [Ponomarenko GN. Physical and rehabilitation medicine. National leadership. M.: GEOTAR-Media, 2016. 244–277 p. In Russian].

21. Albus C, Jordan J, Herrmann-Lingen C. Screening for psychosocial risk factors in patients with coronary heart disease: recommendations for clinical practice. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2004;11(1):75–79. <https://doi.org/10.1097/01.hjr.000116823.84388.6c>

22. Чазова И. Е., Ратова Л. Г. Роль суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии (Результаты суточного мониторирования артериального давления в программе КЛИП-АККОРД). Системные гипертензии. 2007;9(1):1–3. [Chazova IYe, Ratova LG. The role of diurnal blood pressure monitoring in evaluation of efficiency of antihypertensive therapy (The results of diurnal blood pressure monitoring in KLIP-AKKORD program). Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertensions. 2007;9(1):1–3. In Russian].

23. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B et al. Prognostic significance of blood-pressure variability. Lancet. 2010;375(9718):895–905.

24. Лукина Ю. В., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П. Шкала Мориски–Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(1):63–65. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-1-63-65 [Lukina YuV, Martsevich SYu, Kutishenko NP. State Research Centre for Preventive Medicine. Petrove The Moriscos-Green scale: the pros and cons of universal test, correction of mistakes. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(1):63–65. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-1-63-65. In Russian].

25. Шальнова С. А., Деев А. Д., Баланова Ю. А. От имени участников исследования «ЭССЕ-РФ». Лечение гипертонии у пациентов высокого риска. Монотерапия или комбинация? Лечащий врач. 2016;7:17–23. [Shal'nova SA, Deev AD, Balanova YA. Treatment of hypertension in high-risk patients. Monotherapy or combination? Lechasshii Vrach. 2016;7:17–23. In Russian].

26. Давидович И. М., Малая Л. Н., Кутишенко Н. П. Отдаленные результаты и приверженность терапии у пациентов после острого инфаркта миокарда: данные регистра (Хабаровск). Клиницист. 2017;11(1):36–44. doi:10.17650/1818-8338-2016-10-4-36-44 [Davidovich IM, Malay LN, Kutishenko NP. The analysis of long-term outcomes and adherent to treatment in patients after myocardial infarction: Khabarovsk register data. Clinician. 2017;11(1):36–44. doi:10.17650/1818-8338-2016-10-4-36-44. In Russian].

27. Подольная С. П., Кореннова О. Ю., Шукиль Л. В., Приходько Е. П., Булахова В. С. Статиноterapia после острого коронарного синдрома: уроки реальной клинической практики. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(4):77–83. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-4-77-83> [Podolnaya SP, Korennova OJ, Shukil LV, Prihodko EP, Bulahova VS. Statin therapy after acute coronary syndrome: lessons of real clinical practice. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018;7(4):77–83. In Russian <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-4-77-83>].

28. Оганов Р. Г., Погосова Г. В. РЕЛИФ — регулярное лечение и профилактика — ключ к улучшению ситуации сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты Российского многоцентрового исследования. Часть III. Кардиология. 2008;48(4):46–53. [Oganov RG, Pogosova GV. RELIEF — regular treatment and prevention — the key to improvement of situation with cardiovascular diseases in Russia: results of a Russian Multicenter Study. Part III. Kardiologiya. 2008;48(4):46–53. In Russian].

29. Лутай М. И. Эффективность лечения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и сопутствующей артериальной гипертензией. Результаты многоцентрового исследования «ПРЕСТОЛ». Украинский кардиологический журнал. 2019;1:13–34. [Lutai MI. Effectiveness of treatment of patients with stable coronary heart disease and concomitant hypertension. Results of the multicenter study “PRESTOL”. Ukrainian Cardiology Journal. 2019;1:13–34 In Russian].

30. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. J Hum Hypertens. 2009;23(10):645–653.

31. Бойцов С. А. Следствия и уроки исследования ASCOT. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007;6(6):91–97. [Boytsov S.A. ASCOT study: consequences and lessons. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2007;6(6):91–97. In Russian].

32. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the night-time blood pressure. Hypertension. 2011;57(1):3–10.

33. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens.* 2007;25(11):2193–2198.

34. Sega R, Corrao G, Bombelli M, Beltrame L, Facchetti R, Grassi G et al. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni). *Hypertension.* 2002;39(2Pt2):710–714.

35. Методические рекомендации для Пилотного проекта «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации» «Практическое применение оценочных шкал в медицинской реабилитации». Союз реабилитологов России. 2015–2016. URL: <https://vrachirf.ru> [Guidelines for the Pilot project “Development of medical rehabilitation system in the Russian Federation” “Practical application of evaluation scales in medical rehabilitation”. Russian Rehabilitation Union. 2015–2016. URL: <https://vrachirf.ru>. In Russian].

Информация об авторах

Кореннова Ольга Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, заместитель главного врача БУЗ Омской области «Клинический кардиологический диспансер»;

Турушева Елена Алексеевна — кандидат медицинских наук, заведующая дневным стационаром БУЗ Омской области «Клинический кардиологический диспансер»;

Подольная Светлана Павловна — врач-кардиолог БУЗ Омской области «Клинический кардиологический диспансер»;

Приходько Екатерина Петровна — заведующая отделением медицинской реабилитации БУЗ Омской области «Клинический кардиологический диспансер»;

Юхина Юлия Евгеньевна — врач-кардиолог БУЗ Омской области «Клинический кардиологический диспансер»;

Савченко Марина Владимировна — врач-кардиолог БУЗ Омской области «Клинический кардиологический диспансер»;

Старинская Снежанна Николаевна — заведующая отделением функциональной диагностики БУЗ Омской области «Клинический кардиологический диспансер»;

Шукиль Людмила Владимировна — доктор физических наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России;

Друк Инна Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России;

Ряполова Елена Александровна — кандидат медицинских наук, доцент, кафедра внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Author information

Olga Yu. Korennova, MD, PhD, Professor, Department of Internal Diseases and Family Medicine, Omsk State Medical University; Deputy Chief Physician, Omsk Clinical Cardiology Dispensary;

Elena A. Turusheva, MD, PhD, Head, Daytime Hospital, Omsk Clinical Cardiology Dispensary;

Svetlana P. Podolnaya, MD, Cardiologist, Omsk Clinical Cardiology Dispensary;

Ekaterina P. Prihodko, MD, Head, Department of Medical Rehabilitation, Omsk Clinical Cardiology Dispensary;

Yulia E. Yuhina, MD, Cardiologist, Omsk Clinical Cardiology Dispensary;

Marina V. Savchenko, MD, Cardiologist, Omsk Clinical Cardiology Dispensary;

Snezhana N. Starinskaya, MD, Head, Functional Diagnostics Department, Omsk Clinical Cardiology Dispensary;

Ludmila V. Schukil, MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology, Omsk State Medical University;

Inna V. Druk, MD, PhD, Professor, Department of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University;

Elena A. Ryapolova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.4

Модификация суточного профиля артериального давления у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2-го типа

Д. О. Драгунов, А. В. Соколова,
Г. П. Арутюнов, Т. В. Латышев
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский
университет имени Н. И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:
Драгунов Дмитрий Олегович,
ФГБОУ ВО
«РНИМУ им. Н. И. Пирогова»
Минздрава России,
ул. Павловская, д. 25, корп. 13, Москва,
Россия, 113093.
E-mail: tamops2211@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
15.04.19 и принята к печати 17.06.19.*

Резюме

Цель исследования — оценить влияние комбинаций препаратов азилсартана медоксомила / хлорталидона (Аз-М/Хл) и периндоприла аргинина / индапамида (Пр/Ин) на способность модифицировать суточный профиль артериального давления (АД) и уровень индекса аугментации (ИА) в аорте у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) 2-й степени, профилем АД “non-dipper” или “night-peaker” и сахарным диабетом (СД) 2-го типа. **Материалы и методы.** В исследование был включен 51 пациент (25 пациентов в группе, получавших Аз-М/Хл, и 26 пациентов в группе, получавших Пр/Ин) с ГБ 2-й степени, неблагоприятным профилем АД “non-dipper” или “night-peaker”, СД 2-го типа в стадии компенсации, находившиеся на стабильной, но неэффективной антигипертензивной терапии в течение 3 месяцев до включения в исследование. Средний возраст пациентов составил $73 \pm 11,7$ года. Группы не отличались по основным клиническим характеристикам. Уровень потребления соли определяли с помощью опросника “Charlton: SaltScreener”. Суточное мониторирование АД определялось с помощью монитора АД BPLab® («Петр Телегин», Россия) с программным обеспечением Vasotens («Петр Телегин», Россия), позволяющим анализировать параметры центральной гемодинамики. Для статистической обработки полученных данных использовали программное обеспечение Statistica 10.0 и программную среду R с использованием пакетов readxl, psych, ggplot2, ggpubr, gridExtra. **Результаты.** Более 6 г соли в сутки употребляло 27 (53 %) пациентов: в группе Аз-М/Хл 14 (56 %) пациентов, в группе Пр/Ин 13 (50 %) пациентов. Среднее дневное АД в среднем в группе Аз-М/Хл $161,2/102 \pm 8,77/9,31$ мм рт. ст., в группе Пр/Ин $158,3/96,7 \pm 10,4/7,21$ мм рт. ст. ($p > 0,05$); среднесуточное систолическое АД (САД) $161,2/102,0 \pm 8,8/9,3$ и $158,3/96,7 \pm 10,4/7,2$ мм рт. ст. соответственно ($p > 0,05$); индекс аугментации в аорте — $4,88 \pm 15,9$ и $2,7 \pm 10,9$ % соответственно ($p > 0,05$). Суточный профиль АД “non-dipper” на момент рандомизации выявлен у 86,3 % ($n = 44$) пациентов, профиль “night-peaker” — у 13,7 % ($n = 7$) пациентов. На момент окончания исследования: целевого уровня АД достигли все пациенты; среднесуточное САД в группе Аз-М/Хл $130,2 \pm 8,8$ мм рт. ст., в группе Пр/Ин $139,9 \pm 8,2$ мм рт. ст. ($W = 140$, $p\text{-value} = 0,000497$); более значимое снижение артериальной жесткости выявлено у пациентов, получавших Аз-М/Хл; в группе Аз-М/Хл изменили профиль АД

на “dipper” 18 (72 %) пациентов, в группе Пр/Ин — только 5 (19 %) пациентов. **Заключение.** Комбинация азилсартана медоксомила/хлорталидона продемонстрировала более значимое по сравнению с комбинацией периндоприла аргинина/индапамида: (1) снижение среднего АД за сутки; (2) влияние на модификацию суточного профиля АД; (3) изменение ИА в аорте.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточный профиль артериального давления, центральная гемодинамика, индекс аугментации, комбинированная антигипертензивная терапия

Для цитирования: Драгунов Д. О., Соколова А. В., Арутюнов Г. П., Латышев Т. В. Модификация суточного профиля артериального давления у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2-го типа. Артериальная гипертензия. 2019;25(3):307–318. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-307-318

Modification of the daily blood pressure profile in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus

D. O. Dragunov, A. V. Sokolova,
G. P. Arutyunov, T. V. Latyshev
Pirogov Russian National Research Medical University
(RNRMU), Moscow, Russia

Corresponding author:

Dmitriy O. Dragunov,
Pirogov Russian National Research
Medical University (RNRMU),
25–13 Pavlovskaya str., Moscow,
113093 Russia.
E-mail: tamops2211@gmail.com

Received 15 April 2019;
accepted 25 June 2019.

Abstract

Objective. To evaluate the effect of combinations azilsartan medoxomil / chlorthalidone (Az-M/Chl) vs. perindopril / indapamide (Pr / Yn) regarding the modification of the daily blood pressure profile (BP) and augmentation index level in hypertensive patients (hypertension 2nd degree, HTN), the blood pressure profile “non-dipper” or “night-peaker” and type 2 diabetes mellitus (DM). **Design and methods.** The study included 51 HTN (mean age $73 \pm 11,7$ years) patients (25 patients in the group Az-M / Chl and 26 patients in the group Pr / Yn, the groups were comparable by the main clinical parameters) with blood pressure profile “non-dipper” or “night-peaker”, DM (compensation stage). All patients have been receiving stable but ineffective antihypertensive therapy for at least 3 months before inclusion. The level of salt consumption was defined by the questionnaire “Charlton: SaltScreener”. Ambulatory 24-hour blood pressure monitoring (ABPM) was performed using BPLab® device (software Vasotens, Russia) which enables analysis of central hemodynamics. Statistica 10.0 software and software R using readxl, psych, ggplot2, ggpubr, gridExtra packages were used for statistical data processing. **Results.** Twenty-seven (53 %) patients reported consumption of more than 6 g of salt per day: 14 (56 %) patients in the Az-M / Chl group, and 13 (50 %) patients in the Pr / Yn group. Mean daily BP was $161,2 / 102 \pm 8,77 / 9,31$ mm Hg in the Az-M / Chl group, and $158,3 / 96,7 \pm 10,4 / 7,21$ mm Hg in the group Pr / In ($p > 0,05$); mean daily systolic BP (MAP) was $161,2/102,0 \pm 8,8 / 9,3$ mm Hg and $158,3 / 96,7 \pm 10,4 / 7,2$ mm Hg, respectively ($p > 0,05$); aortic augmentation index — $4,88 \pm 15,9\%$ and $2,7 \pm 10,9\%$, respectively ($p > 0,05$). At randomization (baseline), the non-dipping BP profile was found in 86,3 % ($n = 44$) patients, and the night-peaker profile — in 13,7 % ($n = 7$) patients. At the final visit, all patients achieved target BP level; mean daily systolic BP was $130,2 \pm 8,8$ and $139,9 \pm 8,2$ mm Hg in the Az-M/Chl and Pr / In groups, respectively ($W = 140$, p -value = 0.000497). The Az-M / Chl group demonstrated a more significant reduction in arterial stiffness. In addition, in the AZ-M / Chl group, 18 (72 %) patients showed change to a dipping BP profile, while only 5 (19 %) patients demonstrated the change in the Pr / Yin group. **Conclusion.** The combination of azilsartan medoxomil/chlorthalidone showed a

more significant compared with the combination of perindopril/indapamide: (1) a decrease in mean blood pressure per day; (2) the effect on the modification of the daily profile of blood pressure; (3) alteration of GI in aorta.

Key words: hypertension, daily blood pressure profile, central hemodynamics, augmentation index, combined antihypertensive therapy

For citation: Dragunov DO, Sokolova AV, Arutyunov GP, Latyshev TV. Modification of the daily blood pressure profile in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(3):307–318. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-307-318

Введение

Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) на сегодняшний день является существенной проблемой мирового здравоохранения [1]. Известно, что независимыми факторами сердечно-сосудистых событий и смертности являются повышение ночного артериального давления (АД) [2], изменение индекса аугментации (ИА) в аорте [3]. Также стоит отметить, что неблагоприятный профиль АД (“non-dipper”, “night-peaker”) ассоциирован с дополнительным риском поражения органов-мишеней и, в частности, снижением функции почек [4].

На сегодняшний день существует целый ряд стратегий, целью которых является модификация суточного профиля АД (достижение благоприятного профиля АД “dipper”), контроль уровня потребления натрия, применение диуретиков и так далее [5–7]. Одной из таких стратегий является модификация суточного профиля АД путем воздействия на почечные рецепторы ангиотензина II 1-го типа с помощью блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА). В ряде исследований была продемонстрирована значительная способность азилсартана к снижению уровня АД [8]. W. C. Cushman и соавторы (2012) продемонстрировали наибольший антигипертензивный эффект при применении комбинации азилсартана медоксомила / хлорталидона (Аз-М/Хл) с фиксированной дозой по сравнению с максимальной одобренной дозой олмесартана медоксомила / гидрохлортиазида (Ол-М/Гх) [9]: систолическое АД (САД) в течение 24 часов снизилось на $33,9 \pm 0,8$ мм рт. ст. при применении Аз-М/Хл 40/25 мг, на $36,3 \pm 0,8$ при применении Аз-М/Хл 80/25 мг и только на $27,5 \pm 0,8$ мм рт. ст. при применении Ол-М/Гх 40/25 мг. Сравнение Аз-М с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) — рамиприлом (выбран как «эталонный» антигипертензивный препарат [10, 11] — также демонстрирует превосходство антигипертензивного эффекта Аз-М у пациентов с АГ. Так, данные проспективного обсервационного регистра EARLY [12], включающего 3849 пациентов с эссенциальной АГ, показывают эффективность антигипертензивной терапии Аз-М по сравнению с несколькими ИАПФ (рамиприлом, эналаприлом, лизиноприлом, каптоприлом, периндоприлом и другими). Ключевым показателем эф-

фективности стало снижение как САД, так и диастолического АД (ДАД): достижение целевого уровня АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) отмечалось чаще в группе Аз-М (61,1%) по сравнению с группой ИАПФ (56,4%; $p < 0,05$; отношение шансов (ОШ) 1,21; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03–1,42).

Известно, что АГ часто сопряжена с наличием сахарного диабета (СД): более чем у половины больных одновременно регистрируются СД и АГ [13], такое сочетание повышает риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Таким образом, у этой категории пациентов особое значение имеет достаточная эффективность снижения АД. W. B. White и соавторы (2016) показали более выраженный антигипертензивный эффект Аз-М (более эффективно снижал САД) по сравнению с другими БРА (Ол-М, валсартан) у лиц с АГ как с преддиабетом, так и СД 2-го типа [14]. Комбинация БРА Аз-М с хлорталидоном (Аз-М/Хл) в клинических исследованиях также оказалась более эффективна в отношении снижения АД в сравнении с комбинацией БРА (Ол-М, Аз-М) с гидрохлортиазидом [9, 15].

Однако ранее не проводилось прямого сравнения эффективности модификации суточного профиля АД и показателей центральной гемодинамики (ИА в аорте) двух комбинаций периндоприла аргинина / индапамида (Пр/Ин) и азилсартана медоксомила / хлорталидона (Аз-М/Хл) у пациентов с СД и профилем АД “non-dipper” или “night-peaker”. С учетом длительного периода полувыведения тиазидоподобных диуретиков и выраженного влияния на натрийурез сравнительная оценка их эффективности у пациентов с избыточным потреблением соли представляет большой клинический интерес.

Таким образом, **целью** нашего исследования стало оценить влияние комбинаций препаратов Аз-М/Хл и Пр/Ин на способность модифицировать суточный профиль АД и уровень ИА в аорте у пациентов с ГБ 2-й степени, профилем АД “non-dipper” или “night-peaker” и СД 2-го типа.

Материалы и методы

Согласно критериям включения (табл. 1) в исследование были включены женщины в возрасте

от 55 лет и старше, мужчины от 60 лет и старше с ГБ 2-й степени, неблагоприятным профилем АД (“non-dipper” или “night-peaker”), СД 2-го типа в стадии компенсации, находившиеся на стабильной, но неэффективной антигипертензивной терапии в течение 3 месяцев до включения в исследование. Антигипертензивная терапия могла включать монотерапию или комбинированную (свободная или фиксированная комбинация) терапию любым из рекомендованных групп препаратов: ИАПФ, БРА, диуретик, бета-блокатор, блокатор медленных кальциевых каналов.

Дизайн исследования

Было проведено клиническое исследование IV фазы — открытое рандомизированное сравнительное исследование комбинаций Пр/Ин и Аз-М/Хл по оценке влияния на модификацию суточного профиля АД и ИА в аорте у пациентов с ГБ 2-й степени, суточным профилем АД “non-dipper” или “night-peaker”, СД 2-го типа в параллельных группах на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника № 6 Департамента здравоохранения города Москвы», Филиал 2.

Настоящее исследование было одобрено этическим комитетом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиниче-

ская больница № 4 Департамента здравоохранения города Москвы».

Все участники исследования подписали форму информированного согласия пациента на участие в клиническом исследовании.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией, принципами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP).

В исследование были включены пациенты, состоявшие в регистре «Ведение хронических больных с множественными заболеваниями». Регистр на момент проведения исследования включал 970 пациентов.

Исследование включало в себя следующие периоды (рис. 1):

1. Скрининг — оценка соответствия критериям включения/исключения;

2. Период рандомизации — методом случайных чисел пациенты были распределены на 2 группы лечения:

1) оригинальной комбинацией периндоприла аргинина 5 мг / индапамида 1,25 мг (Пр/Ин) с последующей титрацией при недостижении целевого уровня АД до дозы периндоприла аргинина 10 мг / индапамида 2,5 мг;

2) оригинальной комбинацией азилсартана медоксомила 40 мг/хлорталидона 12,5 мг

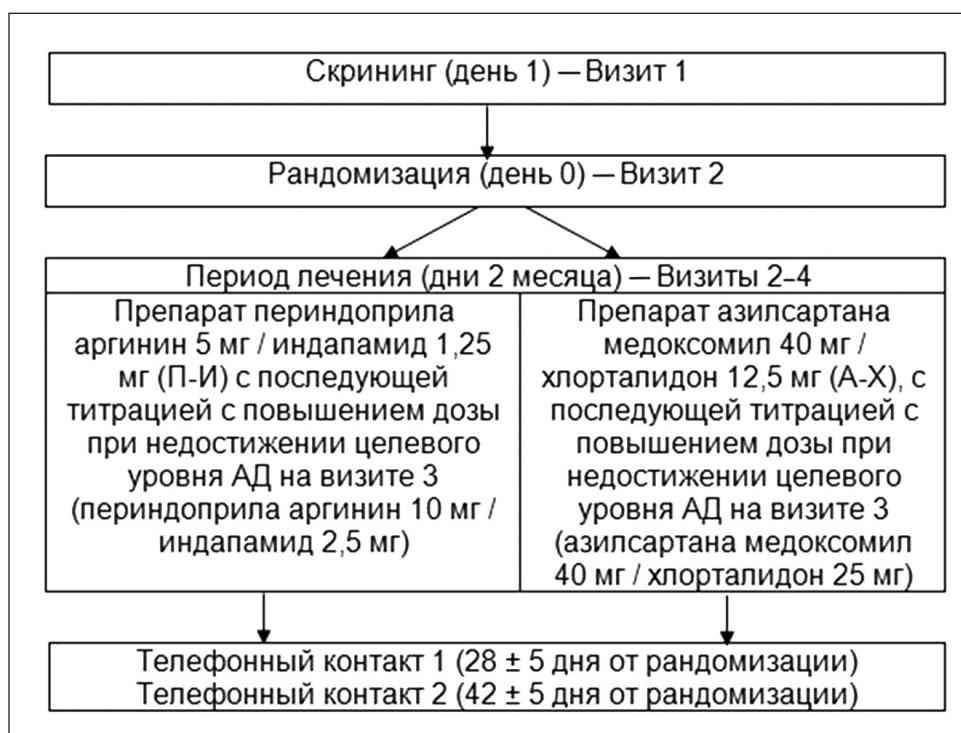
Таблица 1

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ/НЕ ВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Критерии включения	Критерии не включения
1. Женщины в возрасте от 55 лет и старше, мужчины от 60 лет и старше 2. Наличие установленного диагноза ГБ 3. Наличие установленного диагноза СД 4. Суточный профиль АД “non-dipper” или “night-peaker” 5. Уровень «офисного» САД 160–179 мм рт. ст., ДАД 100–109 мм рт. ст. 6. Стабильная терапия в течение 3 месяцев до включения в исследование 7. Уровень гликированного гемоглобина менее 7,0% 8. Наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в клиническом исследовании	1. Маловероятное сотрудничество с пациентом во время исследования, низкая приверженность терапии по социальным, психологическим, экономическим и иным причинам, недееспособность 2. Любые тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания или состояния, которые, по мнению исследователя, угрожают жизни больного или ухудшают прогноз заболевания: пациенты, перенесшие в последние 3 месяца инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, чрескожное коронарное вмешательство, а также имеющие анемию, декомпенсацию СД, аутоиммунные заболевания, онкологические заболевания, тяжелые нарушения ритма сердца, желудочно-кишечные заболевания, влияющие на абсорбцию, заболевания печени, заболевания поджелудочной железы, сильные аллергические реакции, заболевания соединительной ткани и другое 3. Гиперчувствительность к компонентам периндоприла аргинина, индапамида, азилсартана медоксомила, хлорталидона 4. Суточный профиль АД “dipper” 5. СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м ² (вычисленная по формуле CKD-EPI) 6. Уровень альбуминурии ≥ 300 ммоль/л 7. Вторичная АГ 8. Злоупотребление алкоголем или лекарственными средствами 9. Запланированное хирургическое вмешательство на коронарных артериях (например, имплантация стента или аортокоронарное шунтирование), либо какое-нибудь некардиологическое серьезное хирургическое вмешательство

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; СД — сахарный диабет; АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Рисунок 1. Графическая схема дизайна исследования



Примечание: АД — артериальное давление.

(Аз-М/Хл), с последующей титрацией при недостижении целевого уровня АД до дозы азилсартана медоксомила 40 мг / хлорталидона 25 мг.

3. Период открытого лечения — длительность 2 месяца.

Описание процедур на каждом визите:

Визит в центр 1. Скрининг (день 1). Получение письменного информированного согласия. Получение исходной информации о пациенте (демографические данные, медицинский анамнез). Сбор жалоб. Физикальный осмотр. Оценка соответствия критериям включения. Установка суточного монитора АД (СМАД) в случае соответствия критериям включения.

Визит в центр 2. Рандомизация (день 0). Сбор жалоб. Физикальный осмотр. Определение уровня потребления соли по опроснику. Проведение стандартных методов обследования: электрокардиография в 12 отведениях, забор крови для биохимического анализа. Определение альбуминурии. Снятие СМАД и оценка результатов. Оценка соответствия критериям включения. Назначение и учет исследуемого препарата в случае соответствия критериям включения. Даны рекомендации по ведению дневника самоконтроля АД (СКАД).

Визит в центр 3 (14 ± 7 дня от рандомизации). Сбор жалоб. Физикальный осмотр. Оценка наличия и выраженности нежелательных явлений. Оцен-

ка эффективности терапии по результатам СКАД, в случае недостижения целевых уровней АД в обеих группах производилась титрация препаратов с повышением дозы. Назначение и учет исследуемого препарата. Даны рекомендации по ведению дневника СКАД.

Телефонный контакт 1 (28 ± 5 дня от рандомизации). Сбор жалоб. Контроль приема лекарственного препарата, уровня АД, в случае отсутствия контроля (недостижение целевых значений АД) пациент приглашался в центр, исключался из исследования, проводилась коррекция антигипертензивной терапии. Оценка нежелательных явлений на фоне терапии.

Телефонный контакт 2 (42 ± 5 дня от рандомизации). Сбор жалоб. Контроль приема лекарственного препарата, уровня АД. Оценка нежелательных явлений на фоне терапии.

Визит в центр 4. Заключительный визит (60 ± 10 дня от рандомизации). Сбор жалоб. Физикальный осмотр. Оценка наличия и выраженности нежелательных явлений. Оценка терапии. Учет исследуемого препарата. Установка СМАД с последующим визитом в центр на следующий день с целью снятия СМАД.

Конечные точки:

Первичная — модификация профиля АД с переходом от “non-dipper” или “night-peaker” на “dipper”.

Вторичная — процентное снижение ИА в аорте.

Уровень потребления соли определяли с помощью опросника “Charlton: SaltScreener” [16]. Опросник позволяет оценить уровень потребления соли с учетом обычной повседневной пищевой привычки. Был проведен подсчет баллов, полученных по результатам опросника. Количество баллов в опроснике зависит от содержания Na^+ в одном индексе пищи на категорию и частоту потребления [16]. Полученный результат (количество набранных баллов) позволяет классифицировать пациентов в соответствии с уровнем потребления соли выше или ниже максимального рекомендуемого потребления 6 г соли в сутки.

Измерение офисного АД проводилось с использованием одобренного, проверенного и калиброванного осциллирующего измерительного устройства АД (Omron, Япония). Измерения проводились в положении сидя, трижды с интервалами 1–2 минуты после 5-минутного отдыха пациента, и вычислялось среднее арифметическое 3 измерений.

СМАД определялось с помощью монитора АД BPLab® («Петр Телегин», Россия) с программным обеспечением Vasotens («Петр Телегин», Россия), позволяющим анализировать параметры центральной гемодинамики. Были оценены следующие параметры: суточный профиль АД, среднесуточное АД, САД, ДАД, среднее дневное АД, среднее ночное АД, пульсовое АД, ИА в аорте.

Биохимические анализы, проведенные во время скрининга, включали следующие показатели: глюкоза в плазме натощак, общий холестерин в сыворотке крови, холестерин липопротеинов низкой плотности, триглицериды, креатинин, С-реактивный белок, клинический анализ крови и общий анализ мочи (включая альбуминурию и микроскопию осадка мочи).

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) в соответствии с клиническими практическими рекомендациями KDIGO [17].

Статистика

Для статистической обработки полученных данных использовали программное обеспечение Statistica 10.0 и программную среду R с использованием пакетов readxl, psych, ggplot2, ggpubr, gridExtra. Нормальность распределения определялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. При изложении результатов пользовались методами непараметрической статистики. Количественные показатели представлены в форме: среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (S) (если при

построении гистограмм распределения и qqplot вид распределения данных был ближе к унимодальному с умеренными отклонениями асимметрии) или медиана, 25-й и 75-й процентиля (при явной асимметричности или бимодальности распределения). Различия между переменными проверялись с помощью критерия Вилкоксона. Если данные были представлены в номинальной шкале, различия изучались с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для изучения риска и/или шанса возникновения события строились таблицы сопряженности 2×2 и рассчитывались критерии относительного риска (RR) и ОШ (OR). Для проверки взаимосвязи между переменными рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена. При проверке статистических гипотез нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости менее 0,05.

Результаты

В исследование было включено 68 пациентов, соответствовавших критериям включения, однако в дальнейшем несколько человек отказались участвовать в исследовании по разным причинам. Окончательно в исследовании приняло участие 56 человек, которые были распределены в группы, получавшие Аз-М/Хл (28 пациентов) и Пр/Ин (28 пациентов). На 14-й день титрация дозы препарата потребовалась в группе Аз-М/Хл у 14 % ($n = 4$) пациентов, а в группе Пр/Ин — у 29 % ($n = 8$) пациентов ($\chi^2 = 0,955$, степени свободы $df = 1$, $p = 0,33$). Из-за недостаточного контроля АД в группе Аз-М/Хл выбыли 3 пациента, из группы Пр/Ин — 2 пациента ($p = 0,66$). Таким образом, в окончательный анализ включен 51 пациент (25 пациентов в группе Аз-М/Хл и 26 пациентов в группе Пр/Ин).

Средний возраст пациентов составил $73 \pm 11,7$ года. Женщин, включенных в исследование, было в 2 раза больше, чем мужчин (60,6 % против 39,4 %). Группы не отличались по основным клиническим характеристикам (табл. 2). СКФ в среднем в исследуемой группе составила $62,1 \pm 12,6$ мл/мин/1,73 м² (31,6–91,5 мл/мин/1,73 м²). Индекс массы тела в среднем составил $31,38 \pm 6,14$ кг/м², при этом по уровню ожирения было следующее распределение:

- у 4 (7,8 %) пациентов не выявлено признаков ожирения: в группе Аз-М/Хл 1 (4 %) пациент, в группе Пр/Ин 3 (11,5 %) пациента;
- избыточная масса выявлена у 14 (27,5 %) пациентов, в группе Аз-М/Хл — у 4 (16 %) пациентов, в группе Пр/Ин — у 10 (38,5 %) пациентов;
- ожирение 1-й степени выявлено у 9 (17,6 %) пациентов, в группе Аз-М/Хл — у 6 (24 %) пациентов, в группе Пр/Ин — у 3 (11,5 %) пациентов;

Таблица 2

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП НА МОМЕНТ ВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Показатель	Группа пациентов, получавших Аз-М/Хл	Группа пациентов, получавших Пр/Ин	Значение p
Возраст, годы	72,12 ± 7,65	75,6 ± 6,52	p > 0,05
ИМТ, кг/м ²	32,8 ± 6,4	29,8 ± 5,6	p > 0,05
ОТ, см	105,5 ± 15,01	108 ± 13,8	p > 0,05
ХС, ммоль/л	5,3 ± 1,47	5,37 ± 1,2	p > 0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,26 ± 1,22	3,2 ± 1,2	p > 0,05
ТГ, ммоль/л	2,06 ± 1,1	1,91 ± 1,5	p > 0,05
Креатинин, мкмоль/л	85,12 ± 10,5	93,6 ± 26,9	p > 0,05
СКФ (СКД-ЕП), мл/мин/1,73 м ²	66,7 ± 11,4	58,17 ± 12,5	p > 0,05
СРБ, мг/л	14,7 ± 8,56	12,78 ± 9,8	p > 0,05
Уровень потребляемой соли, баллы	25,8 ± 6,96	27,1 ± 10,5	p > 0,05

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ХС — холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ТГ — триглицериды; СКФ (СКД-ЕП) — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-ЕП; СРБ — С-реактивный белок.

■ ожирение 2-й степени выявлено у 6 (11,8%) пациентов только в группе Аз-М/Хл;

■ ожирение 3-й степени диагностировано у 3 (5,9%) пациентов: в группе Аз-М/Хл у 1 (4%) пациента, в группе Пр/Ин у 2 (7,7%) пациентов;

■ абдоминальное ожирение диагностировано у 23 (45%) пациентов, в группе Аз-М/Хл — у 12 (48%) пациентов, в группе Пр/Ин — у 11 (42%) пациентов.

По данным листа уточненных диагнозов в анамнезе стабильная стенокардия имела место у 25 (49%) пациентов (в группе Аз-М/Хл у 13 (52%) пациентов, в группе Пр/Ин у 12 (46,1%) пациентов), постинфарктный кардиосклероз — у 14 (27,4%) пациентов (в группе Аз-М/Хл — у 9 (36%) пациентов, в группе Пр/Ин — у 5 (19,2%) пациентов), острое нарушение мозгового кровообращения — у 6 (11,7%) пациентов (в группе Аз-М/Хл — у 3 (12%) пациентов, в группе Пр/Ин — у 3 (11,5%) пациентов), бронхиальная астма — у 3 (5,8%) пациентов (в группе Аз-М/Хл — у 1 (4%) пациента, в группе Пр/Ин — у 2 (7,7%) пациентов), пароксизмальная форма фибрилляции предсердий — у 2 (3,9%) пациентов только в группе Пр/Ин, постоянная форма — у 4 (7,8%) пациентов (в группе Аз-М/Хл — у 1 (4%) пациента, в группе Пр/Ин — у 3 (11,5%) пациентов).

Изучение уровня потребляемой соли

В среднем количество набранных баллов по опроснику в исследуемой группе составило 26,4 ± 8,73 (минимально 14 баллов, максимально 54 балла), в группе Аз-М/Хл средний балл составил 25,8 ± 6,96, в группе Пр/Ин — 27,1 ± 10,5 (p > 0,05). Таким образом, более 6 г соли в сутки употребляло 27 (53%) пациентов: в группе Аз-М/Хл 14 (56%)

пациентов, в группе Пр/Ин 13 (50%) пациентов. Согласно протоколу исследования, корректировка уровня потребления соли не проводилась, на протяжении исследования все пациенты не изменяли свой пищевой рацион.

Наблюдались следующие показатели уровней АД и ИА по результатам СМАД до назначения лечения:

■ уровни среднего дневного САД в группах составили в среднем в группе Аз-М/Хл 161,2 ± 8,77 мм рт. ст., в группе Пр/Ин 158,3 ± 10,4 мм рт. ст. (p > 0,05); уровни среднего дневного ДАД составили в среднем 102 ± 9,31 и 96,7 ± 7,21 мм рт. ст. соответственно (p < 0,05);

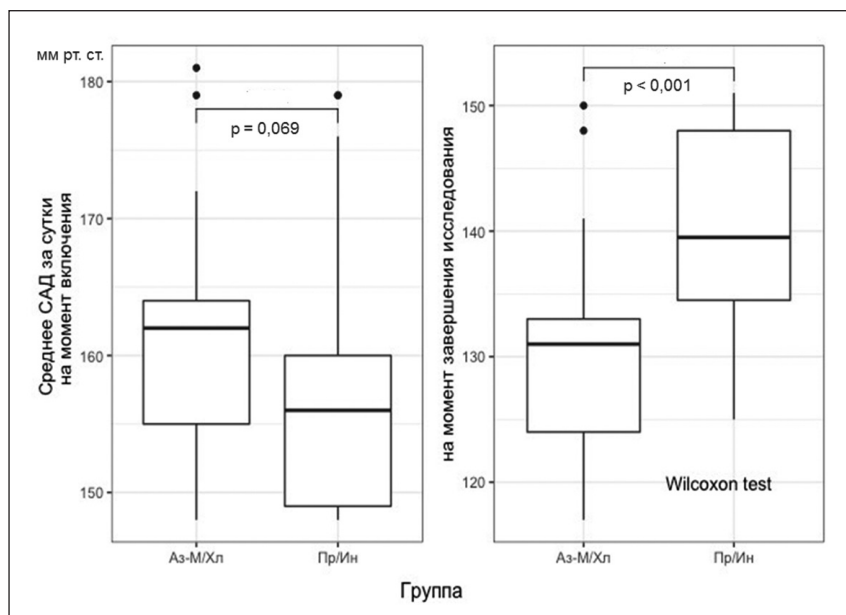
■ среднее ночное САД составило в среднем в группе Аз-М/Хл 155,2 ± 8,77 мм рт. ст., в группе Пр/Ин 152,3 ± 10,40 мм рт. ст. (p > 0,05); среднее ночное ДАД — 101 ± 9,31 и 95,73 ± 7,2 мм рт. ст. соответственно (p < 0,05);

■ среднее пульсовое АД составило в среднем в группе Аз-М/Хл 65 ± 9,3 мм рт. ст., в группе Пр/Ин 59,73 ± 7,2 мм рт. ст. (p > 0,05);

■ среднесуточное САД составило в среднем в группе Аз-М/Хл 161,2 ± 8,8 мм рт. ст., в группе Пр/Ин 158,3 ± 10,4 мм рт. ст. (W = 421,5, p = 0,069) (рис. 2); среднесуточное ДАД — 102,0 ± 9,3 и 96,7 ± 7,2 мм рт. ст. соответственно (W = 435,5, p = 0,037);

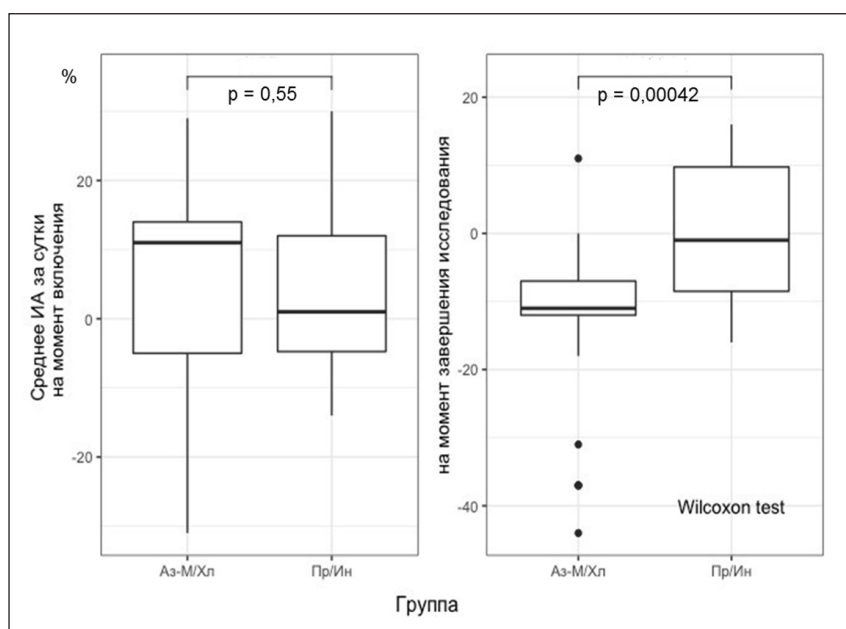
■ среднее значение ИА, приведенное к числу сердечных сокращений (ЧСС) = 75 уд/мин, составило в среднем в группе Аз-М/Хл 11 [–5,0; 14] в группе Пр/Ин — 1 [–4,8; 12] (p > 0,05) (рис. 3). Выявлена корреляция между уровнем потребления соли и сосудистой жесткостью, r = 0,38, p = 0,048 (рис. 4);

Рисунок 2. Среднесуточное систолическое артериальное давление в группах лечения (азилсартана медоксомил / хлорталидон и периндоприла аргинин / индапамид) на момент включения и после завершения лечения



Примечание: Аз-М/Хл — азилсартана медоксомил / хлорталидон; Пр/Ин — периндоприла аргинин / индапамид; САД — систолическое артериальное давление.

Рисунок 3. Среднее значение индекса аугментации в аорте в группах лечения (азилсартана медоксомил / хлорталидон и периндоприла аргинин / индапамид) на момент включения и после завершения лечения



Примечание: Аз-М/Хл — азилсартана медоксомил / хлорталидон; Пр/Ин — периндоприла аргинин / индапамид; ИА — индекс аугментации.

■ суточный профиль АД “non-dipper” выявлен у 86,3% ($n = 44$) из включенных в окончательный анализ пациентов (21 пациент в группе Аз-М/Хл и 23 пациента в группе Пр/Ин), тогда как профиль “night-peaker” — только у 13,7% ($n = 7$) пациентов (4 пациента в группе Аз-М/Хл и 3 пациента в группе Пр/Ин).

Изучение уровня АД и ИА по результатам СМАД на момент окончания позволило выявить:

1) достижение целевого уровня АД в группах лечения, а именно снижение как среднего дневного САД ($130,2 \pm 8,77$ и $135,2 \pm 8,2$ мм рт. ст. в группах Аз-М/Хл и Пр/Ин соответственно, $p < 0,05$) и ДАД ($83,32 \pm 6,2$ и $84,84 \pm 7,4$ мм рт. ст. соответственно, $p > 0,05$), так и среднего ночного САД ($124,2 \pm 8,8$ и $133,9 \pm 8,2$ мм рт. ст. соответственно, $p < 0,05$) и ДАД ($82,32 \pm 6,2$ и $82,84 \pm 7,3$ мм рт. ст. соответственно, $p > 0,05$), и среднего пульсового АД ($49,0 \pm 8,1$ мм рт. ст. и $48,73 \pm 7,2$ мм рт. ст. соответственно, $p > 0,05$);

2) среднесуточное САД составило в среднем $130,2 \pm 8,8$ и $139,9 \pm 8,2$ мм рт. ст. в группах Аз-М/Хл и Пр/Ин соответственно ($W = 140$, $p = 0,0005$) (рис. 2); среднесуточное ДАД — $83,3 \pm 6,2$ и $84,8 \pm 7,4$ мм рт. ст. соответственно ($W = 279$, $p = 0,389$);

3) более значимое снижение артериальной жесткости выявлено у пациентов, получавших Аз-М/Хл, ИА, приведенный к ЧСС = 75 уд/мин, в среднем составил -11 [$-12,0$; $-7,0$] в сравнении с группой, получавшей Пр/Ин -1 [$-8,5$; $9,8$], ($p < 0,05$) (рис. 3).

Была утрачена взаимосвязь между уровнем потребления соли и сосудистой жесткостью ($r = 0,28$, $p = 0,14$) (рис. 4);

4) модификацию суточного профиля АД в группах лечения (рис. 5).

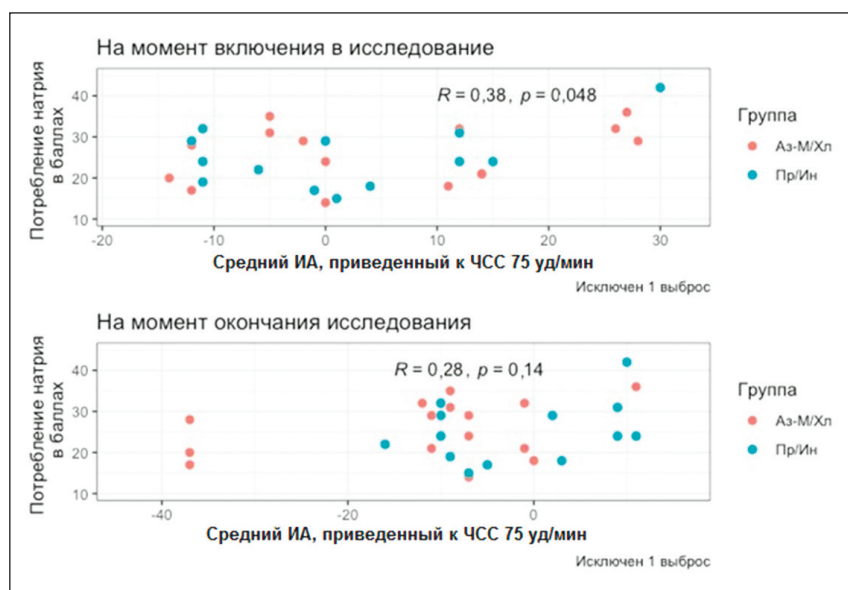
Комбинация Аз-М/Хл показала большую эффективность в отношении модификации суточного профиля АД на благоприятный вариант “dipper”: из 25 пациентов с неблагоприятным профилем АД на момент включения (“non-dipper”/“night-peaker”) в группе Аз-М/Хл 18 (72%) пациентов изменили профиль АД на благоприятный (“dipper”), тогда как в группе Пр/Ин (26 пациентов на момент включения) такие изменения отмечены только у 5 (19%) участников.

Установлены статистически значимые различия ($\chi^2 = 13,046$; $p < 0,05$) по отношению к пациентам с профилем АД “dipper”, “non-dipper”, ОР составил 3,505 (1,557; 7,890). ОШ в группе Аз-М/Хл составил 11,5 (95% ДИ = 2,8; 47,2) по отношению к тому, что профиль “non-dipper” изменится на “dipper”. Число больных, которых необходимо лечить (NNT) комбинацией Аз-М/Хл для изменения профиля АД, составило 1,8 пациента (чувствительность (Se) 76,2%, специфичность (Sp) 78,3%).

Обсуждение

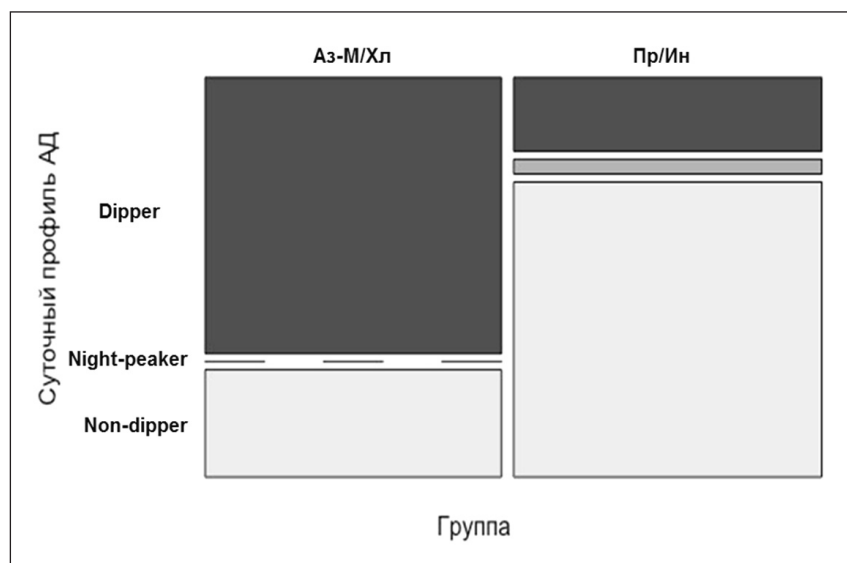
На сегодняшний день представляется достаточно сложной проблемой видоизменение профиля АД у пациентов с ГБ и СД 2-го типа на более благопри-

Рисунок 4. Взаимосвязь уровня потребления соли и индекса аугментации в аорте в группах лечения (азилсартана медоксомил / хлорталидон и периндоприла аргинин / индапамид) на момент включения и после завершения лечения



Примечание: Аз-М/Хл — азилсартана медоксомил / хлорталидон; Пр/Ин — периндоприла аргинин / индапамид; ИА — индекс аугментации; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рисунок 5. Модификация суточного профиля артериального давления в группах лечения (азилсартана медоксомил / хлорталидон и периндоприла аргинин / индапамид) после завершения лечения



Примечание: Аз-М/Хл — азилсартана медоксомил / хлорталидон; Пр/Ин — периндоприла аргинин / индапамид; АД — артериальное давление.

ятный. В этом контексте сравнение комбинаций с тиазидоподобными диуретиками представляет большой интерес. В многочисленных исследованиях показано, что при лечении тиазидными диуретиками САД снижается в среднем на 10–20 мм рт. ст., а ДАД — на 5–15 мм рт. ст. Гидрохлоротиазид и хлорталидон оказывают длительное натрийуретическое и диуретическое действие. Продолжительность антигипертензивного действия этих тиазидных диуретиков превышает длительность их диуретического эффекта, поэтому они способны эффективно контролировать уровень АД на протяжении 24 часов в сутки [18]. Наши данные демонстрируют достижение целевых значений АД (ниже 140/90 мм рт. ст.) у всех пациентов, находившихся на комбинированной терапии Аз-М/Хл и Пр/Ин.

Избыточное потребление соли способствует повышению АД: увеличенная концентрация ангиотензина II в почках приводит к изменению местной гемодинамики, ухудшению функций нефронов и в дальнейшем — к структурным изменениям в клубочковом аппарате [19, 20], возникновению воспаления в этой зоне и нарушению реабсорбции натрия [21]. Ангиотензин II является одним из самых мощных факторов, способствующих задержке натрия в организме, через усиление реабсорбции натрия в почечных канальцах, что также способствует изменению параметров центральной гемодинамики, поскольку ретенция натрия в постдиуретический период приводит к его отложению в стенках сосудов и повышению жесткости последних [22]. Таким образом, наиболее значимыми в формировании

неблагоприятного профиля АД являются функция почек и уровень потребляемого натрия пациентом [23]. В нашем исследовании на высокосолевого диете находилось 53 % пациента, и применение комбинации Аз-М/Хл привело к более значимому изменению ИА в аорте ($-12,96 \pm 13,7\%$ в группе Аз-М/Хл против $0,42 \pm 9,6\%$ в группе Пр/Ин, $p < 0,05$), что в свою очередь привело к снижению артериальной жесткости вне зависимости от уровня потребления соли. По-видимому, это связано с синергизмом влияния как на рецепторы ангиотензина II 1-го типа, так и на реабсорбцию натрия. То есть у данной группы пациентов эффективность применения Аз-М/Хл связана с более эффективным влиянием на натриевый обмен, что соотносится с данными, представленными М. Fukuda в 2004 году [24], который продемонстрировал связь между дневным натрийурезом, фильтрационной функцией почек и суточным профилем АД. Из-за нарушения этого механизма происходит недостаточная экскреция натрия в дневные часы, что приводит к повышению ночного уровня АД. Ранее в исследованиях было показано, что снижение уровня потребления натрия приводит и к изменению профиля АД [5], также эффективны в этом отношении были диуретики [6]. Следующим шагом в попытке изменения профиля АД на более благоприятный стало воздействие на рецепторы ангиотензина II 1-го типа, так как именно эти рецепторы стимулируют натрий-водородные рецепторы в проксимальных канальцах почек. В исследовании М. Fukuda (2008) была продемонстрирована эффективность олмесартана в мо-

дификации профиля АД у пациентов с хронической болезнью почек и неблагоприятным профилем АД [7]. Основным эффектом, к которому привело воздействие на рецепторы ангиотензина II 1-го типа, было увеличение дневного натрийуреза по сравнению с ночным на фоне приема препарата. В небольшом исследовании, проведенном Р. К. Jacobsen (2006), у пациентов с СД изучалась возможность модификации профиля АД на “dipper” с помощью ИАПФ или БРА [25]. В исследовании не было получено положительных результатов в отношении именно модификации профиля АД, однако средний уровень АД снизился в обеих группах. Мы предположили, что неудача данного исследования может быть связана с недостаточным воздействием именно на натрийуретический механизм формирования неблагоприятного профиля АД. В связи с этим применяли сразу комбинацию диуретических препаратов и двух препаратов с различными механизмами, вовлекающими ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. В качестве препарата, воздействующего на рецепторы ангиотензина II 1-го типа, был выбран Аз-М, так как в экспериментальных исследованиях он продемонстрировал значимое воздействие как на натрийурез, так и на суточный профиль АД [26, 27]. Данная тактика оказалась эффективной. Группа, получавшая комбинацию Аз-М/Хл, продемонстрировала более выраженный антигипертензивный эффект: не только статистически значимое снижение среднего САД в течение суток, но и модификацию суточного профиля АД на благоприятный вариант — “dipper”: в группе Аз-М/Хл у 72% пациентов против 19% в группе Пр/Ин.

Полученные результаты представляются достаточно важными, поскольку ряд исследований показал, что даже небольшие изменения АД приведут к линейному снижению заболеваемости и смертности [28].

Ограничения исследования

Уровень потребления соли в исследовании оценивался по опроснику “Charlton: Salt Screener”, заполняемому самим пациентом. Исследование выполнялось на пациентах, проживающих в одном регионе. Продолжительность исследования составила 2 месяца.

Заключение

Впервые выполнено прямое сравнение двух комбинаций, включающих разные тиазидоподобные диуретики.

Комбинация азилсартана медоксомила / хлорталидона продемонстрировала более выраженные

эффекты по сравнению с комбинацией периндоприла аргинина / индапамида, а именно: (1) снижение среднего АД за сутки; (2) влияние на модификацию суточного профиля АД; (3) изменение ИА в аорте.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest regarding this paper.

Список литературы/References

1. Şen S, Demir M, Yiğit Z, Üresin AY. Efficacy and safety of S-Amlodipine 2.5 and 5 mg/d in hypertensive patients who were treatment-naïve or previously received antihypertensive monotherapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018;23(4):318–328.
2. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet.* 2007;370(9594):1219–1229.
3. Nürnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T, Schäfers RF et al. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2002;20(12):2407–2414.
4. Fukuda M, Mizuno M, Yamanaka T, Motokawa M, Shirasawa Y, Nishio T et al. Patients with renal dysfunction require a longer duration until blood pressure dips during the night. *Hypertension.* 2008;52(6):1155–1160.
5. Uzu T, Kazembe FS, Ishikawa K, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. High sodium sensitivity implicates nocturnal hypertension in essential hypertension. *Hypertension.* 1996;28(1):139–142.
6. Uzu T, Kimura G. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation.* 1999;100(15):1635–1638.
7. Fukuda M, Yamanaka T, Mizuno M, Motokawa M, Shirasawa Y, Miyagi S et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker, olmesartan, restores nocturnal blood pressure decline by enhancing daytime natriuresis. *J Hypertens.* 2008;26(3):583–588.
8. Rakugi H, Enya K, Sugiura K, Ikeda Y. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I–II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study. *Hypertens Res.* 2012;35(5):552–558.
9. Cushman WC, Bakris GL, White WB, Weber MA, Sica D, Roberts A et al. Azilsartan medoxomil plus chlorthalidone reduces blood pressure more effectively than olmesartan plus hydrochlorothiazide in stage 2 systolic hypertension. *Hypertension.* 2012;60(2):310–318.
10. Anderson VR, Perry CM, Robinson DM. Ramipril: A Review of its Use in Preventing Cardiovascular Outcomes in High-Risk Patients. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2006;6(6):417–432.
11. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342(3):145–153.
12. Azilsartan compared to ACE inhibitors in anti-hypertensive therapy: one-year outcomes of the observational EARLY registry for the EARLY Registry Group et al. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16(1):56. doi:10.1186/s12872-016-0222-6
13. Sowers JR, Zemel MB. Clinical implications of hypertension in the diabetic patient. *Am J Hypertens.* 1990;3(5 Pt 1):415–424.
14. White WB, Cuadra RH, Lloyd E, Bakris GL, Kupfer S. Effects of azilsartan medoxomil compared with olmesartan

and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with type 2 diabetes and prediabetes. *J Hypertens.* 2016;34(4):788–797.

15. Bakris GL, Sica D, White WB, Cushman WC, Weber MA, Handley A et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil. *Am J Med.* 2012;125(12):1229.e1–1229.e10.

16. Charlton KE, Steyn K, Levitt NS, Jonathan D, Zulu JV, Nel JH. Development and validation of a short questionnaire to assess sodium intake. *Public Health Nutr.* 2008;11(1):83–94.

17. Kidney International Supplements | KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease | ScienceDirect.com [Electronic resource]. URL: <https://www.sciencedirect.com/journal/kidney-international-supplements/vol/3/issue/1> (accessed: 26.01.2018).

18. Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Маренич А. В. Диуретики в лечении артериальной гипертензии. *Consilium-medicum. Consilium Provisorum.* 2002;2 (1):22–24. [Преображенский ДВ, Сидоренко БА, Маренич АВ. Diuretics in treatment of hypertension. *Consilium-medicum. Consilium Provisorum.* 2002;2 (1):22–24. In Russian].

19. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev.* 2006;86(3):747–803.

20. Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev.* 2007;59(3):251–287.

21. Rosón MI, Cavallero S, Della Penna S, Cao G, Gorzalczy S, Pandolfo M et al. Acute sodium overload produces renal tubulo interstitial inflammation in normal rats. *Kidney Int.* 2006;70(8):1439–1446.

22. Chirinos JA, Townsend R. Sodium, potassium, and target organ damage: a case for central hemodynamics. *Hypertension.* 2010;56(4):578–580.

23. Oberleithner H. Two barriers for sodium in vascular endothelium? *Ann Med.* 2012;44(Suppl 1): S143–S148.

24. Fukuda M, Munemura M, Usami T, Nakao N, Takeuchi O, Kamiya Y et al. Nocturnal blood pressure is elevated with natriuresis and proteinuria as renal function deteriorates in nephropathy. *Kidney Int.* 2004;65(2):621–625.

25. Jacobsen PK, Rossing P, Parving HH. Impact of renin angiotensin system blockade on night to day blood pressure ratio in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial. Transplant.* 2006;21(7):2030–2031.

26. Соколова А. В., Драгунов Д. О., Арутюнов Г. П. Кондуктивность мочи как скрининг выявления неблагоприятного суточного профиля артериального давления. *Клиническая нефрология.* 2017;1:36–41. [Sokolova AV, Dragunov DO, Arutyunov GP. Urine conductivity as a screening test to detect an adverse circadian blood pressure profile. *Clinical Nephrology.* 2017;1:36–41. In Russian].

27. Isobe-Sasaki Y, Fukuda M, Ogiyama Y, Sato R, Miura T, Fuwa D et al. Sodium balance, circadian BP rhythm, heart rate variability, and intrarenal renin-angiotensin-aldosterone and dopaminergic systems in acute phase of ARB therapy. *Physiol Rep.* 2017;5(11): e13309.

28. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005;365(9455):217–223.

Информация об авторах

Драгунов Дмитрий Олегович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, e-mail: tamops2211@gmail.com, ORCID ID: 0000–0003–1059–8387;

Соколова Анна Викторовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, e-mail: sokolova2211@gmail.com, ORCID ID: 0000–0003–0823–9190;

Арутюнов Григорий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, e-mail: arut@ossn.ru;

Латышев Тимофей Викторович — старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, e-mail: tima@mail.ru.

Author information

Dmitriy O. Dragunov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine Propaedeutics, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), e-mail: tamops2211@gmail.com, ORCID ID: 0000–0003–1059–8387;

Anna V. Sokolova, MD, PhD, Assistant, Department of Internal Medicine Propedeutics of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), e-mail: soolova2211@gmail.com, ORCID ID: 0000–0003–0823–9190;

Grigoriy P. Arutyunov, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Internal Medicine Propaedeutics of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), e-mail: arut@ossn.ru;

Timofey V. Latyshev, Senior Laboratory Assistant, Department of Internal Medicine Props of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), e-mail: tima@mail.ru.