

Огорокова Татьяна Олеговна

**ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА СТАРТОВОЙ МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО И
ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА**

3.1.20. – Кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Симферополь – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный руководитель:

Крючкова Ольга Николаевна – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Елисеева Людмила Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Чесникова Анна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 24.2.318.02 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» при Ордена Трудового Красного Знамени Медицинском институте имени С.И. Георгиевского по адресу: 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» по адресу: 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7 и на сайте: <http://cfuv.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.2.318.02
кандидат медицинских наук, доцент

Смуглов Е. П.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и важнейшим модифицируемым фактором риска возникновения и прогрессирования кардиоваскулярной патологии (Williams B. et al., 2018; Кобалава Ж. Д. и др., 2020). От повышенного артериального давления (АД) во всем мире страдает 34% мужского и 32% женского взрослого населения (возраст 30-79 лет) (NCD Risk Factor Collaboration, 2021). В российской популяции частота встречаемости АГ значительно выше, и составляет 45,2% по данным ЭССЕ-РФ-2 (Баланова Ю. А. и др., 2019). По мнению Всемирной организации здравоохранения, АГ является главной причиной смертности во всем мире (World Health Organization, 2022). При этом 8,5 миллионов смертей об ишемической болезни сердца и острого нарушения мозгового кровообращения в год возникает из-за неконтролируемого АД (Williams B. et al., 2018; Zhou B. et al., 2021). Несмотря на то, что проблеме повышенного АД уделяется много внимания, и в последние годы достигнут существенный прогресс в лечении, АГ и ее последствия продолжают играть ведущую роль в структуре причин смертности и инвалидизации населения (Чазова И. Е. и др., 2023).

Основной проблемой в лечении АГ на сегодняшний день принято считать отсутствие достижения целевых уровней АД на фоне проводимой антигипертензивной терапии (Suchard M. A. et al., 2019). По последним общемировым данным, уровень эффективного контроля АД составляет 18% в мужской популяции и 23% – в женской (NCD Risk Factor Collaboration, 2021). В России этот показатель несколько ниже и составляет 14,1% среди мужчин и 21,4% среди женщин (Российское кардиологическое общество, 2022). Европейские рекомендации по ведению пациентов с АГ 2023 года приводят следующие цифры: комбинированная терапия двумя антигипертензивными препаратами позволяет достичь целевых уровней АД примерно у 50-75% пациентов, тремя – у 90% (Mancia G. C. et al., 2023). Рекомендуемая в настоящее время двойная комбинация в качестве начальной стратегии лечения приводит к адекватному контролю АД у небольшого числа больных (Salam A. et al., 2019), что наводит на мысль о необходимости поиска алгоритмов подбора рациональной комбинации антигипертензивных препаратов у пациентов при инициации лечения. Действительно, большинство пациентов нуждается в многокомпонентных схемах для достижения целевого АД, однако их применение в качестве первого шага не рекомендуется (Williams B. et al., 2018; Российское кардиологическое общество, 2022; Mancia G. C. et al., 2023). Основным преимуществом использования начальной многокомпонентной комбинации служит быстрое достижение целевого АД, о чем свидетельствуют результаты ряда исследований, таких как ASCOT-BPLA (Dahlöf B. et al., 2005) и VALUE (Julius S. et al., 2014). Также продемонстрировано снижение смертности от всех причин на 15% в группе ускоренного достижения целевых уровней АД (в течение 1 месяца) по сравнению

с больными, достигшими контроля в традиционных временных рамках (в течение 3 месяцев) (Martín-Fernández M. et al., 2019). Учитывая ориентированность современной медицинской науки на индивидуализированный подход в диагностике и лечении различных патологий, представляется перспективным поиск предикторов неэффективности двойной антигипертензивной терапии, а также разработка прогностических моделей прогнозирования вероятности достижения целевых уровней АД пациентами, получающими двойную медикаментозную комбинацию.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на простоту диагностических критериев АГ, доступность, широкий выбор и высокую эффективность антигипертензивных препаратов, в популяции сохраняется низкий уровень контроля АД. Стандартизированный подход в назначении гипотензивной терапии первого шага в виде двойной комбинации приводит к достижению целевого АД у малого числа больных. С одной стороны, использование данной стратегии приводит к увеличению сроков достижения контроля АГ, с другой стороны – длительная титрация доз и большое количество препаратов снижает приверженность лечению. В настоящее время отсутствуют утвержденные алгоритмы прогнозирования вероятности достижения контроля АГ при применении двойной комбинации. Результаты исследований по выявлению предикторов неэффективности медикаментозной терапии АГ носят противоречивый характер. При этом назначение тройной схемы при инициации лечения не рекомендуется.

Изучение возможности назначения многокомпонентной антигипертензивной терапии как первой ступени в лечении больных АГ представляется перспективным направлением современной кардиологии. И если за рубежом такие исследования уже начинают проводиться, то в отечественной литературе таких данных обнаружить не удалось. Стоит отметить, что для российской популяции этот вопрос особенно актуален с учетом более высокой распространенности АГ, низкого охвата лечением и неудовлетворительного контроля АД на фоне проводимой терапии. Оценка эффективности и безопасности использования стартовой тройной антигипертензивной комбинации, сроков достижения целевых уровней АД, а также динамики показателей КЖ пациентов на фоне экспериментального назначения многокомпонентных схем антигипертензивного лечения в российской популяции ранее не проводилась.

Цель исследования: повышение эффективности лечения артериальной гипертензии у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска на основании патогенетического обоснования выбора антигипертензивной терапии первого шага.

Задачи исследования:

1. Провести анализ эффективности контроля артериального давления при использовании двойной антигипертензивной терапии в качестве терапии первого шага у пациентов с артериальной гипертензией высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

2. Установить предикторы отсутствия эффективного контроля артериального давления у пациентов, получающих стандартную двухкомпонентную антигипертензивную терапию в качестве стратегии первого шага.

3. Разработать прогностическую модель неэффективности двойной антигипертензивной терапии.

4. Оценить эффективность контроля артериального давления при использовании стратегии назначения тройной антигипертензивной терапии в качестве рестартовой антигипертензивной. Оценить переносимость и безопасность данной стратегии.

5. Обосновать целесообразность использования тактики исходного назначения тройной лекарственной комбинации у пациентов, имеющих предикторы неэффективности двойной антигипертензивной терапии.

6. Оценить динамику показателей качества жизни пациентов, страдающих артериальной гипертензией, на фоне различных режимов антигипертензивной терапии.

Научная новизна исследования

У пациентов с АГ, получающих двойную антигипертензивную терапию в качестве первого шага, выделены маркеры, влияющие на эффективность назначенного лечения.

В работе показано, что при линейных параметрах толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) более 1,3 см, редификации микрососудистого русла в виде снижения линейной плотности капиллярной сети (ЛПКС) менее 7 капилляров/мм и площадной плотности капиллярной сети (ППКС) менее 35 капилляров/мм², уменьшении диаметров артериального отдела (АО) капилляра менее 7,5 мкм, а переходного отдела (ПО) – менее 11 мкм, SDNNi менее 30 мс вероятность неэффективности стартовой двойной комбинации достигала 80%. При величине интегрального коэффициента ремоделирования микроциркуляторного русла более 1,45 – 90%. А при ширине периваскулярной зоны (ПВЗ) более 130 мкм и приближении среднесуточных и средних ночных показателей систолического артериального давления (САД) к значению в 160 мм рт. ст. – почти 100%. Двойная антигипертензивная терапия была неэффективной у всех больных, имевших сочетание трех и более факторов.

Проведена оценка эффективности и безопасности стратегии исходной тройной антигипертензивной терапии у пациентов высокого и очень высокого ССР. Проведен сравнительный анализ тройной терапии в различных режимах (традиционном и рестартовом), рассчитана вероятность достижения целевых уровней АД через 1 и 3 месяца лечения. Обоснована возможность использования тройной антигипертензивной терапии в качестве первой ступени лечения у ряда пациентов, имеющих предикторы неэффективного контроля АД при использовании двойной лекарственной комбинации. Обоснована возможность сокращения сроков первого шага с ранним переходом на тройную антигипертензивную комбинацию с целью достижения эффективного контроля артериального давления в кратчайшее время.

Проведен сравнительный анализ динамики показателей качества жизни (КЖ) пациентов на фоне различных режимов антигипертензивного лечения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведен анализ эффективности двойной антигипертензивной терапии в качестве начальной стратегии лечения пациентов высокого и очень высокого ССР. Проведенная работа позволила создать алгоритм для выявления пациентов, имеющих низкие шансы достижения целевых уровней АД при применении стандартной двойной комбинации в качестве первой ступени в лечении АГ. Продемонстрирована эффективность и безопасность рестартовой тройной лекарственной комбинации. Обоснована методика отбора больных, претендующих на назначение трех гипотензивных лекарственных препаратов при инициации лечения. Показана целесообразность использования метода компьютерной капилляроскопии для оценки состояния микроциркуляции у пациентов с АГ с целью выявления отрицательных прогностических маркеров, влияющих на вероятность достижения целевых уровней АД у пациентов на двойной антигипертензивной комбинации.

Практическая значимость работы состоит в разработке индивидуализированного, патогенетически обоснованного подхода к выбору антигипертензивной терапии первого шага у пациентов с АГ высокого и очень высокого ССР.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, одобрено независимым комитетом по вопросам этики при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», протокол №3 от 19.03.2019. Все испытуемые включались в исследование после подписания письменного информированного добровольного согласия, набор пациентов протоколировался согласно стандартам Этического комитета Российской Федерации.

Наряду со стандартными методиками (общеклинические анализы, инструментальные методы) пациенты проходили дополнительные обследования. Среди них: определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) крови, суточный мониторинг ЭКГ с определением variability сердечного ритма, СМАД, респираторная полиграфия сна, компьютерная капилляроскопия ногтевого ложа, оценка уровня дневной сонливости (шкала Эпфорт) и КЖ (опросник SF-36). Использование указанных методов, прошедших апробацию и широко применяющихся в клинической практике, позволило получить достоверные результаты. Анализ данных проводился с использованием современных методов статистической обработки.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. У пациентов с достаточным ответом на назначение двойной антигипертензивной терапии и больных, нуждающихся в добавлении третьего лекарственного препарата, отмечаются различия в результатах клинико-инструментальных обследований, что необходимо учитывать при выборе

первичной стратегии антигипертензивной терапии в целях повышения ее эффективности.

2. Предложен дифференцированный алгоритм прогнозирования результатов двойной антигипертензивной терапии, основанный на определении предикторов ее неэффективности у пациентов высокого и очень высокого ССР.

3. Компьютерная капилляроскопия ногтевого ложа может использоваться у пациентов с АГ высокого и очень высокого ССР для оценки состояния микрососудистого русла и выявления ранних нарушений микроциркуляции как один из методов, используемых для индивидуализированного подбора исходной антигипертензивной комбинации.

4. Использование рестартовой тройной антигипертензивной терапии позволяет достичь эффективного контроля АД у 70,2% больных через 1 месяц терапии при сопоставимой с традиционной пошаговой схемой назначения гипотензивного лечения частоте нежелательных лекарственных реакций.

5. Достижение целевых уровней АД вне зависимости от используемой стратегии антигипертензивной терапии приводит к значимому улучшению показателей вариабельности АД и ЭКГ, а также улучшению КЖ пациентов с АГ.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

На основании достаточного объема выборки, корректного дизайна исследования, применения методов и принципов, лежащих в основе доказательной медицины, стратификационных критериев, используемых методов рандомизации и статистической обработки полученных данных, можно судить о достоверности результатов исследования. Исследования проводились на сертифицированном оборудовании, методы статистической обработки полученных результатов соответствуют поставленным задачам. Сформулированные выводы и рекомендации к дальнейшему применению результатов исследования научно-обоснованы и являются логическим завершением диссертационной работы. Апробация научной работы состоялась на заседании проблемной комиссии по терапии и внутренней медицине Ордена Трудового Красного Знамени медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского».

Основные положения диссертации были представлены на: 91-й Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Теоретические и практические аспекты современной медицины» (г. Симферополь, 2019 г.); IV научной конференции профессорско-преподавательского состава, аспирантов, студентов и молодых ученых «Дни науки в КФУ им. В. И. Вернадского» (г. Симферополь, 2018 г.); XIV международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов «Научная дискуссия: актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине» (г. Душанбе, 2019 г.); LXXX научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины-2019» (г. Санкт-Петербург, 2019 г.); VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации» (г. Санкт-Петербург, 2019 г.); Российском национальном

конгрессе кардиологов (г. Екатеринбург, 2019 г.); VIII международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения-2019» (г. Санкт-Петербург, 2019 г.); VII международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (г. Санкт-Петербург, 2021 г.); XVI Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия 2020: наука на службе практического здравоохранения» (г. Ярославль, 2020 г.); XXVIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (г. Москва, 2021 г.).

Основные результаты исследования внедрены в практическую работу кардиологического и поликлинического отделений ГБУЗ РК «Симферопольская городская клиническая больница №7», ГБУЗ РК «Керченская больница №1 имени Н.И. Пирогова», ГБУЗ РК «Керченская городская больница №3», ООО «Медицинский центр «Салюс» (г. Керчь). Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе при подготовке ординаторов, а также при повышении квалификации терапевтов, кардиологов и врачей общей врачебной практики (семейной медицины) на кафедре терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского».

Основные результаты, выводы и рекомендации представлены в 16 публикациях. Из них 6 статей опубликовано в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных изданий, утвержденных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (1 статья посвящена литературному обзору, 5 – результатам проведенного исследования). 10 трудов опубликовано в сборниках научно-практических конференций. Опубликованные автором работы целиком отражают содержание проведенного диссертационного исследования.

Личный вклад автора

Автором диссертационной работы определена актуальность и степень разработанности проблемы, проведен патентно-информационный поиск, сформулированы цель и задачи исследования, определена его методология, проведен литературный обзор зарубежных и отечественных источников по теме исследования. Автором самостоятельно проведен набор и обследование пациентов, осуществлен статистический анализ, проведена интерпретация полученных статистических данных, сформулированы основные положения работы, выводы и практические рекомендации, подготовлен материал к публикации.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 252 страницах компьютерного текста, состоит из введения, пяти глав, из которых три посвящены результатам собственных исследований, заключения. В список литературы включены 288 источников (66 кириллицей и 222 латиницей). Диссертационная работа иллюстрирована 24 рисунками и 46 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объект, методы и методология исследования

Набор пациентов и первый (стационарный) этап обследования проводился на базе кардиологического отделения ГБУЗ РК «Симферопольская городская клиническая больница №7». Проведено обследование и наблюдение 165 пациентов, страдающих АГ 2-3 степени и относящихся к категории высокого и очень высокого ССР. Испытуемые разделены на две категории, сопоставимые по возрасту и полу. В первую категорию вошли 96 человек (46 мужчин, 50 женщин, средний возраст $62,12 \pm 1,36$ лет), у которых двухкомпонентная терапия АГ ранее не использовалась. Согласно действующим рекомендациям в качестве терапии первого шага им была назначена двойная антигипертензивная комбинация, включающая препараты из четырех классов первой линии: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК), тиазидные/тиазидоподобные диуретики. Антигипертензивные препараты назначались в дозах, адекватных уровню АД.

Пациенты первой категории разделены на две подкатегории:

1 подкатегория – 29 человек (30,2%), достигшие эффективного контроля АД путем назначения двойной антигипертензивной терапии. В дальнейшем данную когорту именуем «1 группа» (n=29).

2 подкатегория – 67 пациентов (69,8%), не достигшие контроля АД с использованием двойной комбинации и нуждающиеся в добавлении третьего препарата. Тройная антигипертензивная терапия привела к контролю АД у 59 больных, именуемых в дальнейшем «2 группа» (n=59). У 8 пациентов в указанной когорте выявлена резистентная АГ, потребовавшая добавления четвертого препарата. Данные пациенты исключались из дальнейшего анализа. Распределение пациентов представлено на Рисунке 1.

Во вторую категорию включены 69 пациентов (37 мужчин, 32 женщины, средний возраст $60,70 \pm 1,28$ лет), которым при поступлении на стационарное лечение назначены три гипотензивных препарата из вышеуказанных групп в дозах, адекватных степени АГ. У больных данной когорты в ходе сбора анамнеза выявлен факт неэффективного применения двух антигипертензивных препаратов в прошлом (учитывался анамнез назначения ИАПФ / БРА в сочетании с БКК, или диуретиком в дозах адекватных степени АГ). Период отсутствия регулярной антигипертензивной терапии до поступления составил не менее 1 месяца. Шаг титрации лекарственных препаратов составлял 2-4 недели в зависимости от клинической ситуации. У 12 больных из указанной когорты выявлена резистентная АГ, данные пациенты исключались из дальнейшего анализа. Рестартовая тройная антигипертензивная терапия была эффективна у 57 больных, которых в дальнейшем именуем «3 группа» (n=57).

Обследование проводилось по утвержденному исследователем алгоритму и включало комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методик. При первичном осмотре проводился сбор жалоб и анамнеза, оценка факторов

риска ССЗ, проводилось комплексное физикальное обследование. Лабораторно-инструментальная диагностика включала общеклинические анализы, определение уровня уратов и вч-СРБ, рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ, эхоКГ, компьютерную капилляроскопию, респираторную полиграфию сна, суточный мониторинг ЭКГ и АД. Определялся уровень дневной сонливости (шкала Эпфорт) и КЖ (опросник SF-36).

Через 1 месяц проводился повторный объективный осмотр. Через 3 месяца – сбор жалоб, объективный осмотр, суточный мониторинг ЭКГ и АД, оценивалось КЖ. Отдаленные результаты оценивались через 12 месяцев и включали оценку приверженности терапии, число госпитализаций по поводу АГ, фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. С этой целью проводился опрос пациентов и поиск по региональной информационно-аналитической медицинской системе «ПроМед».

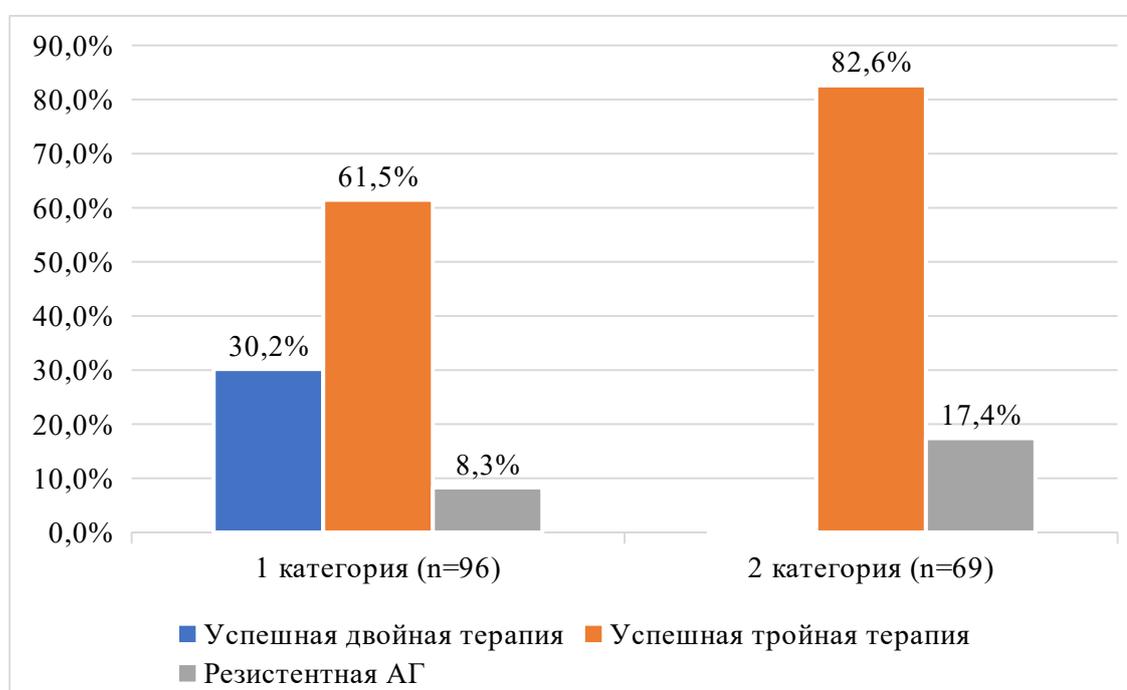


Рисунок 1 – Исходы антигипертензивной терапии при первичном анализе достижения целевых уровней АД

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel MSO (16.0.12026.20312), MedStatv.5.2., Statistica 12.5.192.7 (StatSoft, Inc., США), MedCalc 20.218. Все цифровые данные выражались в единицах международной системы измерений (СИ). Выбор метода анализа основывался на характере распределения данных (нормальное или альтернативное). Первичный поиск предикторов неэффективности двойной антигипертензивной терапии проводился с использованием метода бинарной логистической регрессии. Итоговая модель логистической регрессии построена

путем пошагового включения переменных. Для оценки диагностической значимости бинарного классификатора применялся метод анализа ROC-кривых.

Результаты собственных исследований

Первой задачей нашего исследования являлась оценка эффективности двойной антигипертензивной терапии у пациентов, ранее не получавших адекватного медикаментозного лечения, а также выявление предикторов неэффективности двойной лекарственной комбинации. С этой целью оценивались исходы двойной терапии в 1 когорте больных ($n=96$). Эффективный уровень контроля АД с применением двух лекарственных средств составил 30,2%. У 61,5% удалось добиться адекватного контроля с помощью добавления третьего препарата, резистентная АГ выявлена у 8,3% больных.

Сравнительный анализ эффективной двойной и тройной комбинации позволил выделить ряд характеристик, по которым группы статистически значимо различались ($p<0,05$). Среди факторов ССР в группе тройной терапии достоверно чаще встречался возрастной фактор риска ($p=0,033$), ожирение всех степеней ($p=0,008$), гиперурикемия ($p=0,038$). Пациенты, нуждающиеся в назначении третьего лекарственного препарата, демонстрировали более высокие цифры офисного САД ($p=0,002$) и мочевой кислоты ($p=0,028$), по остальным параметрам группы были сопоставимы ($p>0,05$).

По данным СМАД, больные 2 группы демонстрировали более высокие средние показатели дневного ($p=0,034$), ночного ($p=0,008$) и суточного САД ($p=0,018$), среднего ночного АД ($p=0,010$). В группе тройной комбинации достоверно выше оказался ИНД: для дневного ($p=0,024$) и суточного САД ($p=0,005$). Среди пациентов, получающих тройную терапию, чаще чем в группе успешной двойной комбинации выявлялось патологическое ночное повышение САД (профиль *night-peaker*) ($p=0,031$). Аналогичные результаты получены при анализе динамики ДАД в течение суток: патологическое ночное повышение ДАД чаще наблюдалось в группе не-ответчиков на двойную комбинацию ($p=0,038$).

По данным эхоКГ зарегистрированы большие значения диаметров корня ($p=0,005$) и восходящего отдела аорты ($p=0,004$), толщины МЖП ($p=0,004$) и задней стенки левого желудочка ($p=0,033$), размеров правого предсердия ($p=0,010$) и правого желудочка ($p=0,024$) во 2 группе. Установлены большие значения массы миокарда в группе нон-респондеров ($p=0,049$). Также чаще в группе тройной терапии выявлялась ГЛЖ по данным ЭКГ-критериев ($p=0,016$).

По данным компьютерной капилляроскопии группа не-ответчиков на двойную схему лечения характеризовалась более низкими показателями ЛПКС ($p=0,001$) и ППКС ($p<0,001$), большей шириной ПВЗ ($p<0,001$), меньшими диаметрами артериального ($p=0,009$) и переходного ($p=0,006$) отделов капилляра. В группе тройной комбинации наблюдалось большее число агрегатов эритроцитов ($p<0,001$), и увеличение коэффициента ремоделирования ($p<0,001$). Анализ распределения капилляров на типы продемонстрировал тенденцию к уменьшению числа нормальных типов микрососудов в группе, требующей более интенсивного лечения: 1 тип капилляров встречался статистически реже в группе тройной терапии ($p<0,001$), а 2 и 3 тип чаще ($p=0,002$ и $p=0,007$ соответственно).

Выявлены более высокие показатели индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ) ($p=0,002$) и индекса десатурации ($p=0,007$) в группе тройной комбинации. Анализ величины ИАГ привел к обнаружению следующей закономерности: в группе не-ответчиков число больных с нормальными значениями было значительно ниже ($p=0,028$), тогда как СОАС умеренной степени тяжести выявлялся у большего числа испытуемых ($p=0,046$).

С помощью метода бинарной логистической регрессии выделены предикторы неэффективности двойной антигипертензивной терапии: толщина МЖП (ОШ 3,44; $p=0,009$), ЛПКС (ОШ 4,65, $p<0,001$), ППКС (ОШ 3,98; $p<0,001$), ширина ПВЗ (ОШ 6,04; $p=0,002$), диаметр артериального отдела (ОШ 2,86; $p=0,007$), диаметр переходного отдела капилляра (ОШ 3,59; $p=0,005$), коэффициент ремоделирования (ОШ 8,40; $p=0,003$), среднее ночное САД (ОШ 1,94; $p=0,014$), среднее суточное САД (ОШ 2,86; $p=0,014$), SDNNi (ОШ 2,86; $p=0,007$). Дальнейший анализ и проверка прогностических факторов на мультиколлинеарность позволили уменьшить число значимых характеристик, а пошаговое включение переменных привело к созданию прогностической модели, обладающей 83,1% чувствительностью и 69,0% специфичностью. Независимыми предикторами, обладающими наибольшей предсказательной способностью и вошедшими в итоговую модель, оказались ППКС, толщина МЖП и среднее суточное САД.

Итоговая модель логистической регрессии имеет следующие характеристики: коэффициент регрессии (χ^2) 25,742, $p=0,00001$, модель значима на уровне $p=0,050$. Окончательное уравнение регрессии имеет следующий вид:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-12,9718 + 5,352949 * \text{МЖП} - 0,1124 * \text{ППКС} + 0,0883 * \text{СрСАД}_{\text{сутки}})}}$$

где p – вероятность достижения контроля АД с использованием двух антигипертензивных препаратов;

МЖП – толщина МЖП по данным эхоКГ при назначении антигипертензивной терапии (в см);

ППКС – площадная плотность капиллярной сети (капилляров/мм²);

СрСАД сутки – среднее суточное САД (мм рт. ст.);

e – математическая константа, равна 2,7.

ОШ составляет 9,1429, а значит, использование построенной модели логистической регрессии повышает вероятность классификации пациентов на ответчиков и не-ответчиков при назначении двойной антигипертензивной терапии в 9 раз по сравнению со случайным выбором. Доля правильно спрогнозированных результатов составила 77,27%.

Площадь под ROC-кривой, построенной на основании модели множественной бинарной логистической регрессии, составила $0,805 \pm 0,050$ с 95% ДИ: 0,707-0,882. Полученная модель была статистически значима ($p<0,0001$). Пороговое значение вероятности исхода в точке cut-off равно 0,599. При вероятности исхода равном или превышающем данное значение прогнозируется

неэффективность двойной антигипертензивной терапии (Рисунок 2). Чувствительность и специфичность составила 83,1% и 69,0% соответственно.

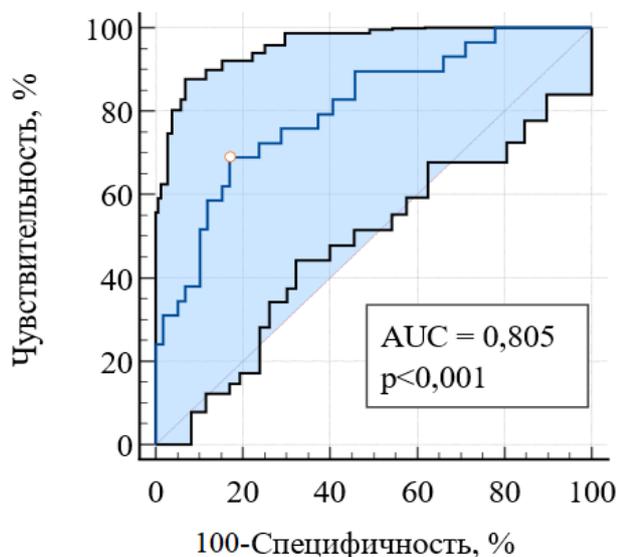


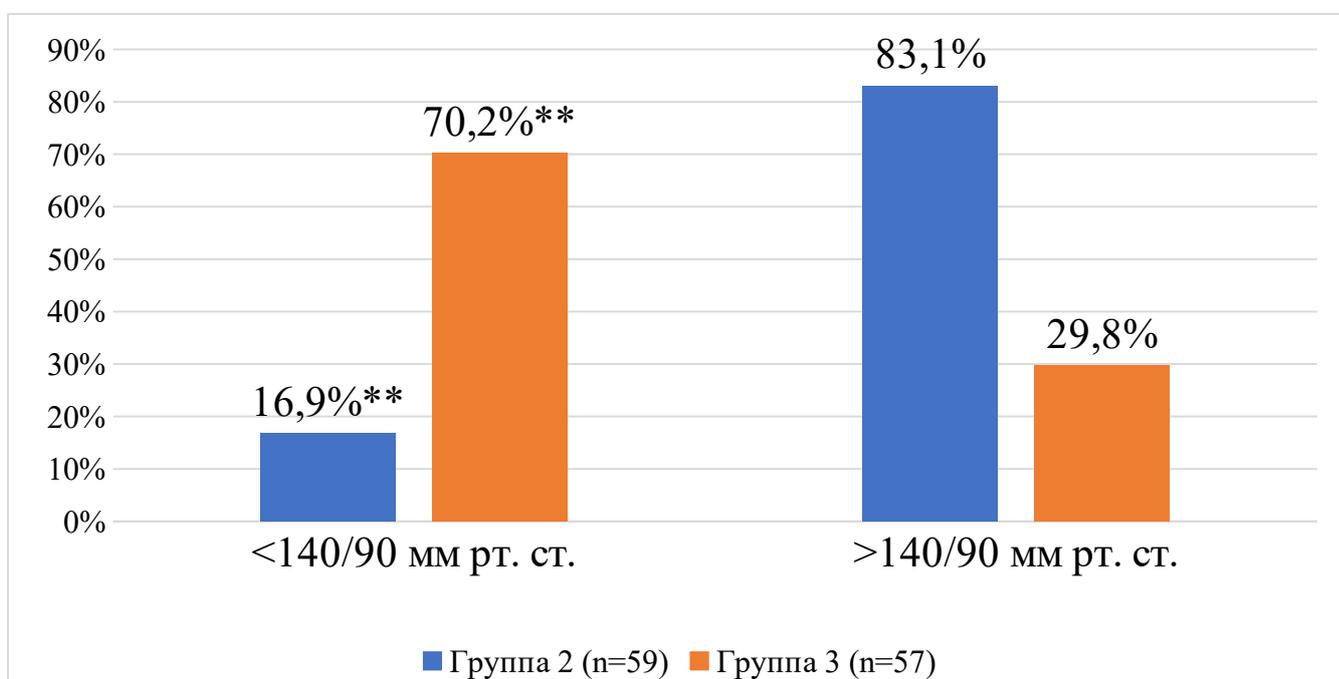
Рисунок 2 – ROC-кривая для оценки эффективности модели прогнозирования отрицательного исхода двойной антигипертензивной терапии

Вторая часть исследования посвящена оценке экспериментальной стратегии ведения пациентов с АГ, а именно, назначению рестартовой тройной антигипертензивной схемы в качестве терапии первого шага у пациентов, ранее без эффекта применявших два лекарственных препарата. Так, группа экспериментальной терапии по большей части параметров была сопоставима с традиционной пошаговой схемой лечения. Однако, выявлены и различия по ряду характеристик. Пациенты на рестартовой тройной комбинации демонстрировали более высокие уровни офисного САД ($p=0,006$) и ДАД ($p=0,001$). Выявлены признаки более выраженного неспецифического воспаления по сравнению как с успешной двойной схемой ($p=0,013$), так и с традиционной тройной терапией ($p=0,031$). По данным СМАД обнаружены более высокие уровни среднего дневного ($p=0,026$), ночного ($p=0,012$) и суточного САД ($p=0,020$), среднего ДАД в ночное время суток ($p=0,012$), среднего АД ночью ($p=0,008$) и за сутки ($p=0,049$). Соответственно, значительно выше оказался ИНД в экспериментальной группе: для среднего ночного САД ($p=0,003$), суточного САД ($p=0,010$), ночного ДАД ($p=0,017$), ночного ($p=0,004$) и суточного АД ($p=0,012$). Выявлены большие значения диаметра легочной артерии при сравнении с группой традиционной тройной комбинации ($p=0,014$).

По данным компьютерной капилляроскопии выявлены более выраженные нарушения микроциркуляторного русла в группе экспериментальной рестартовой терапии при сравнении традиционной пошаговой схемой лечения ($p<0,001$ для ЛПКС, ППКС, наличие агрегатов эритроцитов, ширина ПВЗ, патологические типы капилляров). Коэффициент ремоделирования также был значительно выше при сравнении с классической тройной терапией ($p=0,003$). По данным

респираторной полиграфии сна выявлены более высокие значения ИАГ и индекса десатурации ($p=0,004$ и $p=0,008$ соответственно при сравнении со 2 группой). Тем не менее, по большинству клинических и лабораторно-инструментальных маркеров группы тройной схемы были однородны ($p>0,05$).

В проведенном исследовании частота нежелательных побочных реакций на снижение АД в экспериментальной группе была сопоставима с традиционной пошаговой схемой лечения. На фоне проводимой антигипертензивной терапии наблюдались эпизоды гипотонии со снижением АД ниже индивидуального целевого уровня, не сопровождающиеся клинически значимой симптоматикой и не требующие отмены лечения или снижения дозы гипотензивных препаратов. В группе рестартового назначения трех активных молекул о нежелательных лекарственных реакциях сообщили 7 испытуемых (11,9%), в группе традиционной пошаговой комбинации – 9 (15,8%) ($p=0,732$).



Примечание * – $p<0,001$ при межгрупповом сравнении.

Рисунок 3 – Достижение контроля АД пациентами на тройной антигипертензивной терапии через 1 месяц лечения

Сравнение стратегий тройной антигипертензивной терапии (традиционной и рестартовой) продемонстрировало более низкие показатели САД и ДАД, а также более значимое снижение уровней АД через месяц лечения в экспериментальной группе ($p<0,001$). Более того, через 1 месяц лечения в данной группе целевого уровня АД достигли 70,2% больных, тогда как в группе традиционной пошаговой схемы лечения – 16,9% ($p<0,001$) (Рисунок 3). Таким образом, назначение более агрессивной тактики лечения позволило достичь контроля над гипертензией у большинства больных уже через 1 месяц лечения при сопоставимом числе побочных эффектов (ОШ 11,53; 95% ДИ 4,76–27,96).

Анализ клинической эффективности различных схем лечения (успешной двойной терапии, традиционной пошаговой и рестартовой тройной комбинации) выявил статистически значимое снижение частоты жалоб во всех группах ($p < 0,05$ для тошноты, головной боли, головокружения, общей слабости, шума в голове и звона в ушах). Кроме того, отмечена значительная положительная динамика показателей КЖ ($p < 0,001$ для всех шкал).

На фоне проводимой терапии во всех группах через 3 месяца лечения наблюдалось высоко статистически значимое снижение средних показателей САД, ДАД и АД днем, ночью и в течение суток ($p < 0,001$ для всех показателей). В группе успешной двойной антигипертензивной схемы лечения отмечалось статистически значимое снижение вариабельности САД в дневное время суток ($p < 0,001$), в ночное время суток ($p < 0,001$) и за сутки ($p < 0,001$), ДАД днем и за сутки ($p < 0,001$ в обоих случаях), АД ($p < 0,001$ для дневного и суточного, $p = 0,037$ для ночного АД). Стратегии тройной антигипертензивной терапии были схожи по оцениваемым параметрам. В группах традиционной и рестартовой тройной гипотензивной схемы лечения снизилась вариабельность таких показателей как дневного САД ($p < 0,001$ в обеих группах), суточного САД ($p < 0,001$ в обеих группах), дневного ДАД ($p < 0,001$ в обеих группах), суточного ДАД ($p < 0,001$ в обеих группах), дневного АД ($p < 0,001$ в обеих группах), суточного АД ($p < 0,001$ в обеих группах). Отмечалось снижение вариабельности САД в ночное время суток в группе пошаговой тройной схемы лечения ($p < 0,001$). На фоне лечения наблюдалось статистически значимое снижение как абсолютных величин, так и вариабельности пульсового АД (ПАД) во всех группах. В группе успешной стартовой двойной терапии наблюдалось снижение дневного ($p = 0,01$), ночного ($p < 0,001$) и суточного ПАД ($p < 0,001$), отмечалась положительная динамика в виде снижения его вариабельности днем и в течение суток ($p < 0,001$ в обеих ситуациях). В группах тройной комбинации (традиционной и рестартовой) также отмечалось высоко статистически значимое снижение величин ПАД днем ($p < 0,001$ в обеих группах), ночью ($p < 0,001$ в обеих группах) и в течение суток ($p < 0,001$ в обеих группах). Вариабельность ПАД также имела тенденцию к снижению на уровне значимости $p < 0,001$ в случае оценки дневного и суточного ПАД в обоих случаях. Оценка индекса нагрузки давлением (ИНД) в динамике продемонстрировала значительное улучшение параметров во всех группах анализа на уровне значимости $p < 0,001$.

Анализ показателей вариабельности сердечного ритма в динамике на фоне проводимой антигипертензивной терапии выявил статистически значимое повышение временных показателей ($pNN50$, $SDNNi$, $HRVTI$, $SDNN$, $SDANN$, $rMSSD$) во всех группах ($p < 0,001$ для всех величин).

Анализ отдаленных результатов лечения показал высокий уровень приверженности лечению. О продолжении терапии в полном объеме сообщили 75,9% больных в 1, 81,4% – во 2 и 89,5% – в 3 группе. Оценка числа госпитализаций по поводу АГ, острого коронарного синдрома и нарушения мозгового кровообращения не выявила различий в группах ($p > 0,05$ по всем

параметрам). Фатальных кардиоваскулярных событий за период наблюдения не отмечалось ни в одной из исследуемых групп.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты диссертационного исследования позволили выявить предикторы неэффективности двойной антигипертензивной терапии и разработать алгоритм прогнозирования вероятности достижения контроля артериальной гипертензии при использовании двух антигипертензивных препаратов, что дало возможность сформулировать следующие выводы и рекомендации:

Выводы

1. В проведенном исследовании эффективный контроль артериального давления при использовании двухкомпонентной терапии наблюдался у 30,2% пациентов. Результаты клинико-инструментальных обследований необходимо учитывать при выборе первичной стратегии антигипертензивной терапии в целях повышения ее эффективности.

2. Вероятность неэффективности контроля артериального давления при использовании стартовой двойной комбинации достигала 80% при линейных параметрах межжелудочковой перегородки более 1,3 см, редификации микрососудистого русла в виде снижения линейной плотности менее 7 капилляров/мм и площадной плотности капиллярной сети менее 35 капилляров/мм², уменьшении диаметров артериального менее 7,5 мкм, а переходного отдела менее 11 мкм, SDNNi менее 30 мс. При величине интегрального коэффициента ремоделирования микроциркуляторного русла более 1,45 – 90%. А при ширине периваскулярной зоны более 130 мкм и приближении среднесуточных и средних ночных показателей систолического артериального давления к значению в 160 мм рт. ст. – почти 100%. Двойная антигипертензивная терапия была неэффективна у всех больных, имевших сочетание трех и более из указанных факторов.

3. Факторами, влияющими на эффективность двойной антигипертензивной терапии у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистого риска, выступают: толщина межжелудочковой перегородки (ОШ 3,44; $p=0,009$), линейная (ОШ 4,65, $p<0,001$) и площадная плотность капиллярной сети (ОШ 3,98; $p<0,001$), ширина периваскулярной зоны (ОШ 6,04; $p=0,002$), диаметр артериального отдела (ОШ 2,86; $p=0,007$), диаметр переходного отдела капилляра (ОШ 3,59; $p=0,005$), коэффициент ремоделирования (ОШ 8,40; $p=0,003$), среднее ночное (ОШ 1,94; $p=0,014$) и среднее суточное систолическое артериальное давление (ОШ 2,86; $p=0,014$), SDNNi (ОШ 2,86; $p=0,007$). В итоговую прогностическую модель отрицательного исхода двойной антигипертензивной терапии вошли толщина межжелудочковой перегородки, площадная плотность капиллярной сети, среднее суточное систолическое

артериальное давление. Чувствительность модели составила 83,1%, специфичность – 69,0%. Площадь под ROC-кривой составила $0,805 \pm 0,050$ с 95% ДИ: 0,707-0,882. Полученная модель была статистически значима ($p < 0,0001$). Пороговое значение вероятности исхода в точке cut-off равно 0,599.

4. Использование метода компьютерной капилляроскопии позволяет оценить состояние микрососудистого русла и выявить ранние нарушения микроциркуляции у пациентов с артериальной гипертензией. Показатели капилляроскопии (линейная и площадная плотность капиллярной сети, ширина периваскулярной зоны, диаметр артериального и переходного отделов капилляра, коэффициент ремоделирования) наряду с результатами традиционных обследований (эхокардиографии, суточного мониторинга артериального давления и электрокардиограммы) продемонстрировали прогностическую значимость в отношении прогноза неэффективности двойной антигипертензивной терапии.

5. Использование рестартовой тройной лекарственной комбинации у пациентов, указывающих на отсутствие контроля артериального давления при использовании двух антигипертензивных препаратов в прошлом, продемонстрировало быструю скорость достижения целевых уровней артериального давления: через 1 месяц в группе рестартовой тройной комбинации уровня $< 140/90$ мм рт. ст. достигли 70,2% испытуемых против 16,9% в группе традиционного пошагового усиления схемы лечения ($p < 0,001$). Таким образом, у пациентов, имеющих предикторы неэффективности двойной антигипертензивной терапии, можно рекомендовать сокращение сроков первого шага с ранним переходом на тройную антигипертензивную комбинацию с целью достижения эффективного контроля артериального давления в кратчайшее время.

6. Использование различных режимов антигипертензивной терапии, сопровождающееся достижением целевых уровней артериального давления, привело к сопоставимому значимому снижению частоты жалоб ($p < 0,05$), средних показателей систолического, диастолического и артериального давления днем, ночью и в течение суток ($p < 0,001$ для всех показателей), повышение всех временных показателей вариабельности сердечного ритма ($p < 0,001$), а также улучшению качества жизни пациентов с артериальной гипертензией ($p < 0,001$ для всех шкал).

Рекомендации

1. Перед назначением двойной антигипертензивной терапии пациентам высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска необходимо оценить исходные факторы, влияющие на эффективность контроля АД: толщину межжелудочковой перегородки, линейную и площадную плотность капиллярной сети, ширину периваскулярной зоны, диаметры артериального и переходного отделов капилляра, коэффициент ремоделирования микрососудистого русла, среднее ночное и суточное систолическое артериальное давление, SDNNi.

2. В случае выявления предикторов неэффективности контроля АД при использовании двухкомпонентной медикаментозной терапии рекомендуется сокращение сроков традиционного первого шага терапии до 2 недель с ранним

переходом на тройную антигипертензивную комбинацию с целью сокращения времени достижения целевого артериального давления.

3. Рекомендуются использовать метод компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа у пациентов с артериальной гипертензией для оценки состояния микроциркуляторного русла перед назначением антигипертензивного лечения.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования

Учитывая сохраняющуюся тенденцию к увеличению распространенности АГ в популяции, значительный вклад неконтролируемого АД в возникновение и прогрессирование важнейших кардио- и цереброваскулярных заболеваний, а также низкий уровень эффективного контроля АД, представляет интерес дальнейшее изучение клинического течения АГ, предикторов неэффективности начальной двойной антигипертензивной терапии, а также эффективности и безопасности использования многокомпонентных схем лечения в качестве исходной стратегии. Представляется перспективным применение тройных лекарственных комбинаций у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска с выявленными предикторами неэффективности двойной схемы лечения.

Заслуживают дальнейшей разработки полученные данные о необходимости проведения тщательного обследования пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска до назначения антигипертензивной терапии первого шага. Разработка и внедрение алгоритма прогнозирования неэффективности двойной лекарственной комбинации будет способствовать повышению эффективности антигипертензивной терапии, назначению фиксированных лекарственных комбинаций в целях повышения приверженности лечению, сокращению сроков достижения целевых уровней АД, повышению качества жизни и улучшению сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Крючкова, О. Н. Дискуссионные вопросы диагностики и лечения артериальной гипертензии / О. Н. Крючкова, Т. О. Кот // **Крымский терапевтический журнал.** – 2019. – №3. – С. 358–359.
2. Кот, Т. О. Анализ возможных предикторов неэффективного контроля артериальной гипертензии при использовании двухкомпонентной антигипертензивной терапии / Т. О. Кот, О. Н. Крючкова // **Крымский терапевтический журнал.** – 2021. – № 2. – С. 57–61.
3. Огорокова, Т. О. Прогнозирование исходов двойной антигипертензивной терапии / Т. О. Огорокова, О. Н. Крючкова // **Южно-Российский журнал терапевтической практики.** – 2023. – Т. 4, № 2. – С. 73–79.
4. Огорокова, Т. О. Влияние различных стратегий стартовой антигипертензивной терапии на качество жизни пациентов с артериальной

гипертензией / Т. О. Огорокова, О. Н. Крючкова // **Крымский терапевтический журнал.** – 2023. – №2. – С. 74–79.

5. Огорокова, Т. О. Перспективы использования стартовой тройной антигипертензивной терапии / Т. О. Огорокова, О. Н. Крючкова // **Ульяновский медико-биологический журнал.** – 2023. – №3. – С.67–78.

6. Огорокова, Т. О. Модель логистической регрессии для прогнозирования неэффективности двойной антигипертензивной терапии: проспективное сравнительное нерандомизированное клиническое исследование / Т. О. Огорокова, О. Н. Крючкова // **Кубанский научный медицинский вестник.** – 2023. – Т. 30, №5. – С. 54–63.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

БКК – блокатор кальциевых каналов

БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II

вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ

ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИНД – индекс нагрузки давлением

КЖ – качество жизни

ЛПКС – линейная плотность капиллярной сети

МЖП – межжелудочковая перегородка

ОШ – отношение шансов

ПАД – пульсовое артериальное давление

ПВЗ – периваскулярная зона

ППКС – площадная плотность капиллярной сети

САД – систолическое артериальное давление

СМАД – суточный мониторинг артериального давления

ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание

ССР – сердечно-сосудистый риск

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография