Государственный медицинский университет города Семей

УДК: 616.12-008.331.1 На правах рукописи

**ҚАСЫМҚАН АЙГЕРИМ ЕРКИБҰЛАНҚЫЗЫ**

**Совершенствование медикаментозной терапии артериальной гипертензии в амбулаторных условиях**

6D110100– Медицина

Диссертация на соискание степени

доктора философии (PhD)

Научный руководитель

к.м.н., проф. РАЕ Тулеутаева Р.Е.

Научный консультант

MD., PhD, эксперт ВОЗ по

рациональному использованию

лекарственных средств

Чеботаренко Н.А.

Республика Казахстан

Семей, 2024

**СОДЕРЖАНИЕ**

|  |  |
| --- | --- |
| **НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ** | 3 |
| **ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ** | 4 |
| **ВВЕДЕНИЕ** | 5 |
| **1 ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)** | 8 |
| 1.1 Фармакоэпидемиология и ее роль в системе медикаментозного лечения | 8 |
| 1.2 Современные подходы к лечению артериальной гипертонии и роль медикаментозной терапии | 12 |
| **2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ** | 22 |
| 2.1 Общая характеристика работы | 22 |
| 2.2 Объем исследования и характеристика пациентов | 23 |
| 2.3 Методы исследования | 29 |
| **3 МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ Г.СЕМЕЙ** | 32 |
| 3.1 Структура медикаментозного лечения | 32 |
| 3.2 Риски одновременного назначения антигипертензивных препаратов и антиагрегантов | 56 |
| 3.3 Приверженность больных к медикаментозному лечению | 59 |
| 3.4 Фармакоэпидемиология антигипертензивных препаратов и приверженность к лечению у больных молодого и старшего возраста | 66 |
| **ЗАКЛЮЧЕНИЕ** | 82 |
| **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ** | 90 |
| **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ** | 91 |
| **ПРИЛОЖЕНИЯ** | 105 |

**НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ**

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ 7.32-2001 – (Межгосударственный стандарт) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ 15.101-98 – (Межгосударственный стандарт) Система разработки и постановки продукции на производство. Порядок выполнения научно-исследовательских работ.

ГОСТ 7.1-84 – Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила.

ГОСТ 7.9-95 (ИСО 214-76) – Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила.

ГОСТ 7.54-88 – Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление численных данных о свойствах веществ и материалов в научно-технических документах. Общие требования.

**ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ**

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

ГОБМП – гарантированный объем бесплатной медицинской помощи

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИБМ – ишемическая болезнь мозга

ИМ – инфаркт миокарда

ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертензия

ЛЖ – левый желудочек (сердца)

ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПМСП – первичная медико-санитарная помощь

ПНМК – преходящее нарушение мозгового кровообращения

ПСП – поражение сосудов почек

СРБ – С-реактивный белок

ФР – фактор риска

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиография

Эхо-КГ – эхокардиография

**ВВЕДЕНИЕ**

Исследования в области фармакоэпидемиологии остаются наименее распространенными в числе работ, посвященных терапии артериальной гипертензии. Тем не менее, это направление в популяционном плане является едва ли не самым важным, поскольку структура проводимого лечения, степень приверженности больных к терапии может быть существенным фактором, определяющим исход лечения, чем различия в антигипертензивной эффективности и безопасности отдельных препаратов одних и тех же групп [1-3].

Роль артериальной гипертензии (АГ) в структуре сердечно-сосудистой патологии трудно охарактеризовать иным термином, нежели ключевая. Это – самое распространенное сердечно-сосудистое заболевание у взрослых лиц, причина развития осложнений, непосредственно приводящих к смерти (на втором месте после ИБС), и основной патогенетический фактор всех прочих приобретенных невоспалительных заболеваний системы кровообращения [4-8].

Фармакоэпидемиологический подход к больным АГ позволяет в наибольшей степени оценить особенности их лечения в условиях различных этапов оказания медицинской помощи [9,10]. Очень важным моментом является возможность пролонгированного анализа структуры лечения у лиц одной и той же категории, выявление приверженности пациентов препаратам тех или иных групп или конкретным средствам в условиях конкретной национальной системы здравоохранения.

Основным фактором, обеспечивающим эффективность лечения артериальной гипертонии, является медикаментозная терапия на уровне системы ПМСП. В то же время, именно в условиях ПМСП осуществляется наиболее частое необоснованное использование устаревших и малоэффективных лекарственных препаратов, за счет отсутствия целенаправленных действий медицинских работников, преемственности в лечении наблюдается снижение приверженности пациентов к назначенной терапии [11, 12].

Особой проблемой остаётся лечение артериальной гипертензии у пациентов пожилого и старческого возраста. Оно затрудняется наличием множества сопутствующих заболеваний, требующих фармакотерапии, и соответственно различных лекарственных взаимодействий [13].

В условиях отечественного здравоохранения практически не проводились работы, направленные на анализ фармакоэпидемиологических аспектов артериальной гипертензии и соответствия результатов ее лечения в различных гендерных и возрастных группах, что определяет актуальность проведенного исследования.

**Цель работы**

Анализ фармакотерапии артериальной гипертензии и приверженности пациентов для повышения эффективности и безопасности лечения в условиях амбулаторной помощи в Республике Казахстан.

**Задачи**

1. Изучить структуру медикаментозного лечения артериальной гипертензии в амбулаторной практике.

2. Оценить степень безопасности сочетаний антигипертензивных и антиагрегантных препаратов и дать рекомендации по ее повышению.

3. Определить уровень приверженности пациентов к проводимой антигипертензивной терапии в зависимости от степени артериальной гипертензии и вариантов антигипертензивной медикаментозной терапии.

4. Выявить влияние вариантов антигипертензивной медикаментозной терапии на приверженность и достижение целевого уровня АД, в том числе у лиц молодого и пожилого возраста.

**Научная новизна**

В работе изучена структура врачебных назначений антигипертензивной терапии на амбулаторно-поликлиническом уровне. Определены наличие и частота назначения препаратов с недоказанной эффективностью или самовольной замены препаратов пациентами; выявлена недостаточная приверженность больных артериальной гипертензией I-III ст. и ИСАГ к медикаментозной терапии, впервые определен ее уровень в региональных условиях, достигающий 41,5%; впервые выявлены особенности фармакотерапии, отклонения от действующих клинических Протоколов и рекомендаций в отдельных группах пациентов, выделенных в зависимости от возраста.

Выявлено наличие повышенного риска негативного влияния сочетания антигипертензивных препаратов из группы ИАПФ и аспирина на состояние почек, выражающееся в снижении почечной функции.

Определен вклад основных факторов (повышение АД, вариант фармакотерапии, источник препаратов и др.) в формирование приверженности к лечению.

Впервые проведен анализ структуры фармакотерапии, приверженности и факторов, влияющих на ее формирование в отдельных возрастных группах.

Впервые выявлено влияние структуры фармакотерапии на достижение целевого АД в условиях амбулаторного лечения в отечественном здравоохранении.

**Практическая значимость**

1. В рамках настоящего исследования разработан и апробирован к использованию клинико-организационный алгоритм мероприятий, направленных на улучшение качества помощи больным и снижение вероятности развития побочных эффектов сочетаний препаратов .

2. Данные о потенциальном неблагоприятном эффекте сочетаний ИАПФ с ацетилсалициловой кислотой могут способствовать изменениям в структуре антигипертензивной терапии для его предотвращения. Результаты диссертационной работы внедрены в работу Медицинское Учреждение Поликлиника №6 смешанного типа г.Семей, ГУ «Госпиталь с поликлиникой Департамента полиции области Абай», КГКП ЦПМСП №12 «Способ повышения безопасности использования антигипертензивных лекарственных препаратов». Акт внедрения №1,2,3(Приложение).

3. Результаты исследования используются в учебном процессе Южно-Казахстанской медицинской Академии на кафедре Фармакологии, фармакотерапии и клинической фармакологии на всех образовательных уровнях при изучении дисциплин клиническая фармакология, фармакология, фармакотерапия, взаимодействие и взаимозаменяемость лекарственных средств, а также в учебном процессе на кафедре Фармакологии имени д.м.н., профессора М.Н.Мусина НАО «МУС» по дисциплине «Клиническая фармакология» на всех образовательных уровнях при изучении темы «Лекарственные средства, влияющие на сосудистый тонус».

4. Комплекс сведений о приверженности пациентов к медикаментозной терапии и влияющих факторов можно использовать в рамках повышения квалификации профильных специалистов и для уточнения протоколов лечения артериальной гипертензии.

5. Полученные данные будут способствовать рационализации подходов к закупкам фармацевтических препаратов лечебно-профилактическими учреждениями и организациями аптечной сети.

**Основные положения, выносимые на защиту**

1. На уровне амбулаторного звена системы здравоохранения в структуре фармакотерапии АГ определено преобладание монотерапии препаратами из классов ИАПФ, антагонистов кальциевых каналов, β-адреноблокаторов. Наблюдается снижение частоты приёма препаратов, зависящей от назначений.

2. Имеется превышение частоты развития функциональных признаков поражения почек при одновременном применении ингибиторов АПФ и ацетилсалициловой кислоты в обследованной группе пациентов.

3. Выявлены низкие значения приверженности к антигипертензивной терапии в группах пациентов с I и II степенью АГ.

4. Определено влияние класса антигипертензивных средств на приверженность и результаты терапии артериальной гипертензии с более высокими результатами применения фиксированных комбинированных препаратов для всех клинических групп. У лиц старшего возраста большую роль играет фактор источника препаратов.

**Апробация работы**

Основные результаты диссертации были доложены на Международной научно-практической конференции молодых ученых «Наука и здоровье» (Семей, 2016); IV Международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (Шымкент, 2016); International scientific conference «World Science» (Карловы Вары-Москва, 2016); International Conference and Exhibition on Pharmaceutical Science and Pharmacognosy (Barcelona, Spain, 2017), 10th Asian Conference on Pharmacoepidemiology (Brisbane, Australia), I Конгресс Клинических фармакологов Казахстана (2021), III Конгресс Клинических фармакологов Казахстана (2023).

**Публикации по теме диссертации**

По теме исследования опубликовано 12 работ, из них: 1 статья в журнале Вестник Российской Академии Медицинских Наук/Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk, 2017, 72(6) Scopus 35% CiteScore 1.0; 4 (3 2017г, 1-2023 г) в журналах, рекомендованных ККСОН, 2 статьи и 5 тезисов - в материалах международных конференций (Казахстан, Россия, Чехия, Испания, Австралия), из них 2 выступления с устным (Россия,2016) и постерными докладами (Австралия, 2017). Получено 1 авторское свидетельство. Подготовлены методические рекомендации для врачей, резидентов. Студентов.

**Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературных источников, 3 разделов, посвященных выполненным исследованиям, заключения и списка использованных источников, включающего 174 наименования. Диссертация составляет 117 страниц компьютерного набора, включает 35 таблиц и 17 диаграмм.

**1 ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**1.1 Фармакоэпидемиология и ее роль в системе медикаментозного лечения**

В современном мире артериальная АГ может считаться важным фактором риска, связанным с высокой вероятностью развития осложнений и наносящим большой социально-экономический ущерб [13,с. 5]. Показатели мониторинга АГ в нашей стране, как и в РФ, свидетельствует о ее недостаточной первичной профилактике (как в популяции в целом, так и среди лиц с повышенным риском), кроме того, о наличии резерва повышения контроля уже возникшего заболевания [14]. Например, распространение данной нозологии в российской популяции остается достаточно стабильным — на уровне 40%, в Казахстане, по данным исследований последних лет – 15,2-27% [15]. Также не определяется существенной динамики эффективности лечения АГ (с 23,9% до 26,7% среди всех пациентов с данным диагнозом в 2009–2010 гг. и 2018–2019 гг., соответственно) [16].

Известно, что показатель эффективности терапии гипертензии в нашей стране находится на уровне, значительно более низком, чем в развитых странах (46,5% — в США [17], 66,2% — в Канаде [18]).

Результативность контроля артериальной гипертензии в значительной степени зависит от проводимой фармакотерапии.

Подходы к фармакотерапии гипертензии изучаются в рамках научного направления фармакоэпидемиологии. Имеется два базисных подхода к осуществлению фармакоэпидемиологических исследований — анализ медикаментозной терапии в реальной клинической практике (тогда в исследование включают только больных, получающих лечение у того или иного врача-специалиста, и получают данные либо от врача, либо от пациента, либо у обоих участников лечебного процесса). Другой основной подход заключается в исследовании использования антигипертензивных препаратов в популяции (в этом случае частота эффективного лечения трактуется в отношении лиц с повышением АД в популяции). При применении первого подхода определяемый уровень контроля АГ всегда выше, поскольку рассчитывается только от числа пациентов, находящихся под наблюдением врача. Поэтому второй подход является более адекватным с точки зрения выявления степени контроля АГ в популяции и формирования комплекса мероприятий по его улучшению [19].

Наиболее близкой в отношении структуры системы здравоохранения и подходов к фармакотерапии распространенных хронических заболеваний к Казахстану является Российская Федерация. Поэтому при анализе аналогичных работ мы сосредоточились на поиске российских исследований. Первое фармакоэпидемиологическое исследование ПИФАГОР в РФ было начато в 2002 г. Был осуществлен опрос 530 врачей терапевтического и кардиологического профиля в ряде различных ЛПУ [20]. Данные анализа показали, что наиболее часто при лечении АГ врачи назначали 4 основных класса антигипертензивных средств: ингибиторы АПФ (процент в структуре назначенных препаратов достигал 32%), β-адреноблокаторы (27%), мочегонные препараты (22%), блокаторы кальциевых каналов (15%) [20,с. 49]. Препараты всех классов в виде монотерапии врачи назначали с одинаковой частотой с комбинированным лечением [20,с. 50].

Вторая фаза исследования ПИФАГОР (ПИФАГОР II), проведенная в 2003 г., основывалась на осуществлении анкетирования больных АГ, обратившихся к врачам терапевтического (кардиологического) профиля ЛПУ [21] (всего 3605 пациентов).

В общем по результатам исследования была выявлена низкая эффективность терапии АГ — целевой уровень АД определялся только в 42,3% случаев лечения в ЛПУ. На прием антигипертензивных препаратов указали 93,6% респондентов, однако достаточную приверженность имели только 62,1%. Частота применения комбинаций препаратов увеличилась до 82%. При этом отчасти изменилась структура принимаемых препаратов. Ингибиторы АПФ, как и в предшествующем исследовании, находились на первом месте с частотой 40%. Напротив, частота рекомендации β-адреноблокаторов снизилась до 18% и оказалась сравнимой с частотой применения диуретиков и блокаторов кальциевых каналов.

В связи с 2-кратным пересмотром российских национальных рекомендаций по лечению пациентов с повышением АД после окончания первых проектов ПИФАГОР, в 2008 г. был начат новый этап анализа фармакоэпидемиологической ситуации по АГ в ЛПУ РФ (ПИФАГОР III), использующий анкетирование как врачей, так и пациентов [21,с. 9].

Данные, полученные при опросе врачей (n=961) свидетельствовали, что большинство из них (около 70%) были сторонниками использования комбинированного лечения, тогда как монотерапию назначали 28%, тогда как в 2002 г. этот вид лечения рекомендовали в 50% случаев. Сравнение результатов анкетирования врачей в 2008 г. с результатами 2002г. показало, что чаще всего назначали ингибиторы АПФ, как и в предшествующем периоде, притом показатель имел тенденцию к росту (95,8% против 88,7% в 2002 г.). Назначения диуретиков и β-адреноблокаторов остались на том же уровне (85% против 88% и 82% против 86%). Для группы блокаторов кальциевых каналов прослеживалась тенденция к снижению частоты их рекомендации (68,2% против 80,1% в 2002 г.), а для антагонистов рецепторов к ангиотензину II, напротив, существенное увеличение их назначений пациентам (30,2% против 17,9%) [21,с. 11].

Анкетный опрос пациентов позволил обнаружить увеличение эффективности антигипертензивной терапии (целевой уровень АД согласно полученным данным достигался в 69% случаев), что было связано с повышением приверженности к терапии у обследованных больных в отношении к предыдущему периоду [22].

Еще одну возможность для изучения медикаментозной терапии АГ служит анализ амбулаторных карт больных для определения соответствия качества медикаментозной терапии АГ, осуществляемой на уровне ПМСП, действующим на момент проведения терапии клиническим рекомендациям. В 2011 г. был осуществлен анализ амбулаторных карт за 2007 г. больных АГ, проживающих в 13 регионах РФ, включенных в регистр АГ [23]. Определено, что почти у 2/3 (64%) из общего числа включенных в анализ 12604 человек не было выявлено записей о назначении им антигипертензивных препаратов. В трети случаев (31%) у респондентов достоверно имелись показания для проведения лечения артериальной гипертензии. И лишь у 6,5% от общего объема исследуемой группы пациентов с АГ рекомендованная схема антигипертензивной терапии была адекватна действующим на период исследования рекомендациям [24] и результатам клинического обследования.

Крупномасштабное фармакоэпидемиологическое исследование на популяционном уровне, разделенное на 4 этапа (2003-2004 гг., 2005-2006, 2007-2008 и 2009-2010 гг.), позволило оценить фармакоэпидемиологическую ситуацию по АГ в России как на уровне страны, так и в отдельных ее регионах [25]. Это исследование осуществлялось с формированием представительных выборок по различным регионам страны. Полное число обследованных постепенно снижалось от первого к четвертому этапу и составило 30834, 20654, 11365 и 11340 респондентов соответственно. Результаты анализа продемонстрировали, во-первых, стабильность распространенности АГ в популяции взрослых лиц на протяжении периода исследования (39,5% — в 2003-2004 гг., 39,3% — в 2005- 2006 гг., 39,2% — в 2007-2008 гг. и 39,7% — в 2009-2010 гг.). Частота применения антигипертензивных препаратов в исследованной популяции увеличилась несущественно – с 62,6% (на 1 этапе) до 66,1% (на 4 этапе). Рост приверженности к лечению фактически не отразилось на уровне контроля АГ: в сроки первого обследования клинический эффект достигался у 23,1% лиц с повышенным АД, в сроки четвертого периода — практически в том же числе случаев – 23,9% [15,с. 12]. Кроме того, в исследовании были выявлены определенные различия эффективности контроля АГ по регионам.

В структуре используемых антигипертензивных препаратов за период исследования определены некоторые различия по частоте назначения различных классов лекарственных средств. Они были статистически значимыми между отдельными классами, но не свидетельствовали о динамике структуры лечения, так как последняя находилась на уровне 1–3% [15,с. 13]. По результатам мониторинга АГ в 2009-2010 гг., первое место среди антигипертензивных препаратов занимали ингибиторы АПФ, которые были использованы в 63,1% случаев лечения АГ, тогда как в 2003–2004 гг. — в 62,2% Диуретики получали 37,3% пациентов в период четвертого мониторинга по сравнению с 39,4% - при первом. На третьем месте оказались β-адреноблокаторы, причем прослеживалась некоторое увеличение частоты лечения ими: с 27,8% в 2003-2004 гг. до 30,8% — в 2009-2010 гг. Динамика использования препаратов отдельных фармакологических групп по результатам мониторинга существенно отличается от данных клинических исследований, где были выявлены изменения, отсутствовавшие на популяционном уровне [6,с. 10]. Так, по результатам мониторинга [15,с. 13] блокаторы кальциевых каналов были использованы приблизительно с равной частотой, не превышающей 15%, в течение всего исследования, что отличается от выявленной динамики к снижению частоты их применения (на 11,9%) по результатам исследований ПИФАГОР I и ПИФАГОР III [20,с. 23]. Для блокаторов ангиотензиновых рецепторов на популяционном уровне определено менее существенное повышение частоты их использования в качестве антигипертензивных препаратов (с 1,6% на первом этапе мониторинга до 5,4% на четвертом) [15,с. 12] по сравнению с результатами клинических исследований (превышение на 12,3%).

Эта разница, как представляется, связана с особенностями дизайна: в исследование ПИФАГОР включали пациентов не просто находящихся под контролем специалистов, а, наиболее вероятно, под постоянным наблюдением. Поэтому изменения структуры применяемых препаратов в этой группе могла нивелироваться в популяции, где в исследование включались больные, редко посещающие врача или занимающиеся лечением самостоятельно.

Представляется существенным, что по результатам мониторинга [15,с. 12], подавляющее большинство (85%) больных АГ получали антигипертензивные препараты из 5 фармацевтических групп, включенных в действующие рекомендации по лечению этой патологии (2010) [27].

Региональные фармакоэпидемиологические исследования, проведенные в РФ, обеспечили выявление особенностей антигипертензивной терапии в различных регионах и в разные временные периоды. Так, результаты исследования, проведенного в Вологодской области, свидетельствуют, что в этой локации эффективность антигипертензивной терапии оказалась существенно ниже, чем по РФ [28]. Так, только 60,8% лиц с увеличением АД, проживающих в данном регионе, принимают антигипертензивные препараты, а целевой уровень АД был определен только у 5,4% участников исследования, что является очень низким показателем. Также результаты региональных фармакоэпидемиологических исследований различного дизайна свидетельствуют, что в Санкт-Петербурге (где осуществлён анкетный опрос амбулаторных больных) [29], Новосибирской области (опрос пациентов на уровне клиник и аптечной сети) [30], Ульяновской области (анализ амбулаторных карт больных) [31] и Томской области (анализ в структуре мониторинга АГ с формированием представительной популяционной выборки) [32] в структуре антигипертензивной терапии лидерами являются ингибиторы АПФ, на втором месте в структуре назначений и/или приема находятся диуретики. В Москве и области по данным анкетирования врачей отмечалась наибольшая приверженность к применению ингибиторов АПФ (35%) и β-адреноблокаторов (29%) [33]. Определение структуры назначений по амбулаторным картам больных АГ в условиях Ульяновской области показало невысокий процент применения антигипертензивных препаратов пролонгированного действия [31,с. 39]. В 23,7% случаев пациенты, получающие монотерапию, использовали препараты короткого действия. Исследователи объясняют это проведением исследования не только в городской, но и в сельской местности. Определение особенностей амбулаторной практики терапии АГ было осуществлено также в Ярославской области [34]. Респонденты – врачи (154 терапевта и 26 кардиологов) заполняли анкеты по обращавшимся к ним больным АГ (всего 1794 пациента). В ходе осуществления анализа антигипертензивную терапию получали 97% нуждающихся. Комбинированные схемы были применены у 87% больных, в 23% случаев назначались фиксированные комбинации. Особенностью данного региона оказалось преимущественное назначение β-адреноблокаторов, частота использования которых умеренно превосходила ингибиторы АПФ (50% случаев против 49%). Препараты таких классов как диуретики, блокаторы кальциевых каналов и ангиотензиновых рецепторов использовались в составе антигипертензивной терапии существенно реже (40%, 26% и 16% соответственно).

Данные ретроспективного исследования, осуществленного в Самаре (1999-2003 г. (включено 182 000 человек), показали относительно низкую частоту применения таких групп препаратов, как β-адреноблокаторы и диуретики. Частота назначения фиксированных комбинаций была ниже 3,6% [35].

В целом проведенные в начале XXI века в РФ фармакоэпидемиологические исследования установили повышение относительного числа пациентов, получающих антигипертензивную терапию. Однако, несмотря на улучшение контроля заболевания, частота достижения целевого уровня АД среди больных остается невысокой. Структура назначения и применения в лечении антигипертензивных препаратов различных классов значимо не изменилась, и были выявлены отчетливые региональные особенности.

Поэтому проведение аналогичного регионального исследования в Республике Казахстан может быть существенным в плане получения данных значимых для клинических и организационных механизмов отечественного здравоохранения.

**1.2 Современные подходы к лечению артериальной гипертензии и роль медикаментозной терапии**

В состав лечения артериальной гипертензии в обязательном порядке включают немедикаментозные и медикаментозные компоненты. К числу первых относят ограничение действия регулируемых факторов риска, в основном курения, избыточного потребления поваренной соли, гиподинамии, отчасти – стрессорных факторов [36].

К сожалению, в практической работе немедикаментозные подходы к лечению АГ до настоящего времени не применяются так же широко, как медикаменты, хотя врачи стационарного и амбулаторного звена осведомлены об их наличии и эффективности [37, 38]. Кроме того, недостаточное количество убедительных данных, представляющих соотношение медикаментозных и немедикаментозных подходов к лечению, а также результативности последних у пациентов с АГ, препятствует осуществлению достаточных немедикаментозных мероприятий по профилактике заболевания [39].

Поэтому основные результаты, касающиеся терапии вторичной профилактики гипертензии, основаны на использовании медикаментов.

Доказательные результаты по уменьшению шанса развития негативных сердечно-сосудистых исходов (фатального и нефатального инсульта, ИМ, острой и хронической недостаточности кровообращения и других сердечно-сосудистых осложнений) у больных АГ при проведении антигипертензивной терапии были представлены во многих рандомизированных клинических исследованиях (в большинстве своем – плацебо-контролируемых), проведенных в 1965-1995 гг. Мета-анализ данных работ [40] лег в основу рекомендаций ESH/ESC (2003) [41]. Результативность антигипертензивной терапии подтверждается тем, что предотвращение или снижение степени вызванного повышенным АГ повреждения органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка, повреждение почек) может обеспечивать уменьшение частоты негативных исходов [42, 43], хотя доказательства данных результатов являются косвенными и определены в ходе не предусмотренного протоколами корреляционного анализа полученных данных.

В рекомендациях ESH/ESC 2007 г. [44], как и в других клинических рекомендациях [45, 46], содержалось указание на необходимость применения антигипертензивных препаратов у пациентов с АГ 1 степени даже в случае отсутствия иных факторов риска или повреждения органов-мишеней, однако при условии, что немедикаментозные методы не дали существенного результата. Эта рекомендация была отнесена также и к пациентам с АГ старшего возраста. Кроме того, в рекомендациях 2007 г. [44,с. 80] был установлен более низкий порог для применения антигипертензивной фармакотерапии у больных сахарным диабетом, с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической болезнью почек. Кроме того, имеется указание на то, что эти пациенты требуют лечения, даже если АД определяется на уровне в высокого нормального (130–139/85–89 мм рт. ст.). Эти рекомендации были пересмотрены в ходе анализа рабочей группы ESH за 2009 г. [47], а также далее, в результате многосторонней оценки полученных в исследованиях результатов [48].

Основные рекомендации по медикаментозной терапии АГ основаны на назначении антигипертензивных средств 5 базисных классов, включая ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, антагонисты ионов кальция, β-адреноблокаторы и мочегонные. Для вышеперечисленных классов препаратов возможность предотвращать сердечно-сосудистые осложнения показана в ряде рандомизированых клинических исследований [49-53]. Медикаменты вышеуказанных классов применимы как для начальной, так и для поддерживающей терапии, притом в качестве монотерапии, и как компоненты фиксированных и нефиксированных комбинаций препаратов [54-56].К дополнительным антигипертензивным препаратам, используемым главным образом в структуре сочетанной терапии входят агонисты I1-имидазолиновых рецепторов, β-адреноблокаторы, прямые ингибиторы ренина. Отличием данных классов антигипертензивных средств заключается в том, что для них не осуществлено больших рандомизированных исследований, ставящих целью определение их воздействия на фиксированные конечные точки. Результаты их приема были определены в обсервационных исследованиях, которые формулировали показания для их адекватного применения [57, 58].

Хороший эффект применения выявлен также у антигипертензивных препаратов центрального действия, но их назначение, особенно продолжительное, лимитируется высокой частотой клинически значимых побочных действий [59].

Подбор препарата определяется наличием влияния ряда факторов, включая:

- наличием факторов риска [60,61];

- поражением органов-мишеней;

- наличием сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, поражения сосудов головного мозга и хронической болезни почек [62];

- сопутствующими патологиями, обуславливающими преимущественное использование или ограничивающими назначение антигипертензивных средств отдельных классов [63];

- предшествующим опытом антигипертензивной терапии у конкретного пациента;

- возможностью межлекарственного взаимодействия с препаратами, назначенными по поводу сопутствующей патологии [64];

- социально-экономическими факторами (стоимость лечения для пациента) [65].

У каждого конкретного больного нужно учитывать характеристики классов антигипертензивных средств, установленные в рандомизированных клинических исследованиях.

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина относятся к числу мощных и используемых с наибольшей частотой классов препаратов для терапии АГ. У них имеется значительная доказательная база в отношении кардиопротекции, нефропротекции и уменьшения шансов сердечно-сосудистых осложнений [66]. В значительном числе рандомизированных клинических исследований выявлена их способность снижать скорость возникновения и прогрессирования повреждения органов-мишеней (в частности гипертрофии левого желудочка, включая ее фиброзный компонент, выраженности микроальбуминурии и протеинурии, уменьшения почечных функций) [67, 68].

У ингибиторов АПФ выявлена способность уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных атеросклерозом. К добавочным качествам ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов относят возможность улучшения прогноза течения хронической сердечной недостаточности. Максимальное антигипертензивное действие ингибиторы АПФ оказывают на больных с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Однако ингибиторы АПФ не могут полностью подавить избыточную активность этой системы, поскольку до 70-80% ангиотензина II образуется в организме посредством активности других ферментов (химаза, катепсин и др.).Кроме того, в ходе терапии ингибиторами АПФ синтез ангиотензина II может переходить с АПФ-зависимого пути на химазный. Это определяет возможность развития «ускользания» антигипертензивного эффекта в ходе длительной терапии ингибиторами АПФ, вероятность чего выше при высокоосолевой диете. Это послужило основанием для синтеза и производства веществ, подавляющих эффекты ангиотензина II, а не его синтез [69].

Кроме того, ингибиторы АПФ оказывают воздействие на деградацию брадикинина, что способствует усилению их антигипертензивного эффекта, но одновременно приводит к возникновению побочных эффектов (сухой кашель и ангионевротический отек).

Отсутствует зависимость антигипертензивного эффекта блокаторов рецепторов ангиотензина от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, пола и возраста больного. У препаратов данного класса также отсутствует явление «ускользания» антигипертензивного эффекта, поскольку их воздействие не зависит от механизма синтеза ангиотензина II. Для данного класса по результатам ряда исследований выявлена наиболее высокая приверженность больных к терапии за счет хорошей эффективности и небольшой встречаемости побочных эффектов (ограничиваются кашлем). Препараты обоих вышеуказанных классов абсолютно противопоказаны у беременных, при наличии выраженной гиперкалиемии, двустороннем сужении почечных артерий и анамнестических данных о развитии ангионевротического отека при их приеме [70, 71].

Антигипертензивное действие блокаторов кальциевых каналов связано с замедлением тока Са2+ через α1 и α2-адренергические пути и кальциевые каналы периферических сосудов, уменьшением реакции артериальных сосудов на влияния эндогенных прессорных аминов, что обеспечивает уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления и АД [72].

Препараты данной группы подразделяют на 3 подгруппы по химической структуре:

- дигидропиридины;

- фенилаалкиламины;

- бензодиазепины [73].

Выявлены существенные особенности, связанные с химической структурой, во влияниях препаратов данной группы на сердце, сосудистую стенку и внутрисердечную проводимость. Так, дигидропиридины имеют значимое селективное влияние на мышечные клетки сосудов, обеспечивая тем самым дилятацию периферических артерий, не воздействуют на проводящую систему сердца и не дают существенного понижения сократительной функции миокарда. Для фенилалкиламинов и бензодиазепинов свойственно отрицательное инотропное и дромотропное действие.

Препараты данного класса не оказывают негативного воздействия на углеводный, липидный и пуриновый метаболизм. Кроме антигипертензивного они обладают антиангинальным и органопротективным эффектом, замедляют агрегацию кровяных пластинок, значимо снижают вероятность инсульта (с большей эффективностью, чем β-адреноблокаторы) и могут служить препаратами первого выбора у пациентов с изолированной систолической артериальной гипертензией. Блокаторы кальциевых каналов показали высокие результаты в плане торможения развития каротидного атеросклероза и левожелудочковой гипертрофии [74, 75].

Абсолютными противопоказаниями для применения недигидроперидиновых блокаторов кальциевых каналов служат атриовентрикулярная блокада II-III степени, хроническая сердечная недостаточность, уменьшении фракции выброса левого желудочка. Для Блокаторы кальциевых каналов из группы дигидропиридиновых производных не имеют абсолютных противопоказаний к применению [76].

Среди диуретиков в качестве антигипертензивных препаратов чаще всего используются тиазидные и тиазидоподные. Последние обладают значительным антигипертензивным действием, сравнимым с ингибиторами АПФ, блокаторами ангиотензиновых рецепторов, блокаторами кальциевых каналов и β-адреноблокаторами [77]. Антигипертензивное действие тиазидных диуретиков связано с их способностью к ингибиции транспортного белка, осуществляющего перенос Na+ и Cl- в клетки эпителия почечных канальцев. В результате усиливается выведение этих ионов с мочой, что сопровождается увеличением диуреза и уменьшением ОЦК [78]. Эффективность терапии диуретиками в плане контроля АД и снижения сердечно-сосудистой смертности показана в большом числе рандомизированных клинических исследований. Препараты из данной группы, применяемые в высоких дозах, оказывают негативное воздействие на углеводный, липидный, пуриновый обмен и снижают содержание К+ в плазме крови. Применение низких доз тиазидных диуретиков не оказывает существенного влияния на метаболизм и не приводит к превышению частоты развития сахарного диабета в сравнении с плацебо. Низкие дозировки препаратов данной группы активно применяются в составе комбинированной терапии вместе с блокаторами ангиотензиновых рецепторов или ингибиторами АПФ, что обеспечивает повышение антигипертензивного эффекта и частоты достижения целевого АД, в том числе у пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом [79]. Подагра считается практически единственным абсолютным противопоказанием к назначению диуретиков тиазидного ряда [80].

Для лечения артериальной гипертензии при наличии определенных показаний применяются также другие диуретики.

Антигипертензивное действие антагонистов альдостероновых рецепторов, обусловлено тем, что они конкурентно связываются с рецепторами альдостерона, блокируя его биологические эффекты. Как и блокаторы Na+ каналов, антагонисты альдостероновых рецепторов увеличивают экскрецию Na и Cl и задерживают экскрецию K, H, Ca и Mg. Эти препараты дают позитивный клинический результат при сердечной недостаточности и рефрактерной гипертензии. Рандимизированные клинические исследования в отношении эффективности спиронолактона проводилось в основном при резистентной артериальной гипертензии, однако, его можно назначать как препарат третьей или четвертой линии антигипертензивной терапии. В качестве альтернативы спиронолактону может использоваться препарат из той же группы эплеренон. Абсолютным противопоказанием к назначению этих препаратов служит острая и хроническая почечная недостаточность [81].

Антигипертензивное действие β-адреноблокаторов связано с их способностью блокировать β1- и β2-адренергические рецепторы и снижать соответствующие влияние на сердце, что обеспечивает уменьшение частоты и силы сердечных сокращений, а также подавлять секрецию ренина посредством блокады β1-рецепторов юкстагломерулярного аппарата. Основными показаниями для их применения у больных АГ служат стабильная стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе, а также умеренно выраженная хроническая сердечная недостаточность и аритмии с тахисистолией [82-84].

Определены негативные метаболические влияния β-адреноблокаторов в отношении обменов углеводов, липидов, возможность увеличения массы тела, в результате их не желательно применять у лиц с метаболическим синдромом и высоким риском сахарного диабета, особенно в сочетании с тиазидными диуретиками (за исключением высокоселективных β-адреноблокаторов и β-адреноблокаторов с вазодилятирующим эффектом) [85, 86].

В рандомизированных исследованиях была выявлена меньшая эффективность β-адреноблокаторов в отношении профилактики острых нарушений мозгового кровообращения в сравнении рядом антигипертензивных средств [87]. Однако эти результаты были получены при применении атенолола и не могут быть непосредственно перенесены на β-адреноблокаторы, имеющие плеотропные свойства (небиволол и карведилол) [88], и высокоселективные β-адреноблокаторы (бисопролол и метопролола сукцинат замедленного высвобождения). Атриовентрикулярная блокада II-III степени и бронхиальная астма служат абсолютными противопоказаниями для применения β-адреноблокаторов [89].

Агонисты I2-имидазолиновых рецепторов активируют имидазолиновые рецепторы, локализованные в вентролатеральном отделе продолговатого мозга [90]. Моксонидин снижает активность симпатического отдела вегетативной нервной системы и тем самым обеспечивает уменьшение уровня АД. Существенным преимуществом моксонидина может служить позитивное влияние на метаболизм углеводов и липидов [91]. Моксонидин увеличивает тканевую чувствительность к инсулину посредством улучшения инсулинзависимого трансмембранного транспорта глюкозы, уменьшает содержание в крови инсулина, лептина и глюкозы, а также триглицеридов и свободных жирных кислот, способствует переносу холестерина в липопротеиды высокой плотности. У больных с ожирением применение агонистов I2-имидазолиновых рецепторов позволяет добиться снижению массы тела [92]. Моксонидин имеет органопротективное действие, которое заключается в снижении степени гипертрофии сердца, улучшении диастолической функции, повышении когнитивных функций, уменьшении микроальбуминрии. Этот препарат может быть использован для терапии АГ у пациентов с метаболическим синдромом или с сахарным диабетом 2 типа в том числе в комбинации с ингибиторами АПФ или блокаторами ангиотензиновых рецепторов, антагонистами кальция. Абсолютными противопоказаниями к использованию моксонидина служат синдром слабости синусового узла, брадикардия <50 ударов в минуту, хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, острый коронарный синдром [93].

Класс прямых ингибиторов ренина в настоящее время представлен единственным лекарственным средством – алискиреном [94]. Этот препарат увеличивает содержание и активность проренина и ренина в результате блокады рениновых рецепторов, но снижает уровень АПФ, ангиотензина-І, ангиотензина-ІІ в плазме и, вероятно, тканевого ангиотензина-ІІ. Прямые ингибиторы ренина подавляют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему в исходной точке, влияя на стадию, определяющую темп остальных реакций. При этом препарат обеспечивает значимое снижение секреции ренина в невысоких дозах и при сниженной биодоступности. В осуществленных клинических исследованиях выявлена способность препарата обеспечивать антигипертензивный эффект, кардиопротекцию и нефропротекцию, а в экспериментальных работах дополнительное вазопротективное действие [95]. Алискирен используют в комплексе с тиазидными диуретиками, блокаторами кальциевых каналов, β-адреноблокаторами. Осторожность надлежит соблюдать при комбинации алискирена с ингибиторами АПФ и блокаторами ангиотензиновых рецепторов. Противопоказано назначение алискирена совместно с ингибиторами АПФ, блокаторами ангиотензиновых рецепторов у больных с сопутствующим сахарным диабетом или сниженной почечной функцией [95,р. 343].

α-адреноблокаторы (доксазозин, празозин) применяют в лечении АГ, как правило, в составе комбинированной терапии третьим или четвертым препаратом. Препараты данной группы улучшают углеводный и липидный обмены, увеличивают инсулиночувствительность тканей, оптимизируют ренальную гемодинамику. У больных с диабетической нейропатией имеются относительные противопоказания, связанные с возможностью постуральной гипотензии [96].

Во множестве рандомизированных клинических исследований содержатся данные об ограниченной эффективности монотерапии в отношении снижения АД у пациентов с АГ, обычно для эффективного контроля АД требуется комбинация из двух препаратов и более [97]. Монотерапия в начале лечения может быть рекомендована у больных с низким или средним риском [98]. Комбинированное лечение должно быть рекомендовано у лиц с высоким или очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [99].

При осуществлении монотерапии подбирается оптимальный для больного препарат на основании уровня АД, индивидуальной характеристики заболевания и сопутствующей патологии. При отсутствии или недостаточной эффективности монотерапии адекватным является переход на комбинированное лечение. Неэффективность применения одного препарата с последующими изменениями схемы лечения может усилить свойственную пациентам данной категории недостаточность приверженности к лечению. Это особенно существенно для пациентов с относительно невысоким уровнем повышения АД и без осложнений, у которых АГ может протекать практически бессимптомно [100, 101].

Мета-анализ более 40 исследований показал, что комбинация двух препаратов из любых 2 классов антигипертензивных средств усиливает степень снижения АД в намного большей степени, чем повышение дозы одного препарата [102]. Еще одно преимущество комбинированной терапии – возможность физиологического и фармакологического синергизма между препаратами разных классов, что может не только лежать в основе более выраженного снижения АД, но вызывать меньше побочных эффектов и давать более выраженные преимущества, чем один препарат [103].

Комбинированная терапия позволяет также подавить контррегуляторные механизмы повышения АД [104].

Применение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов в одной таблетке способствует росту приверженностипациентов к лечению. Пациентам с АД ≥ 160/100 мм рт.ст., имеющим высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, полнодозовая комбинированная терапия может быть назначена первично, при выявлении.

У 15-20% пациентов контроль АД может не достигаться при использовании двух препаратов. В этом случае используются сочетания трех препаратов и более. Однако в случаях рефрактерной АГ при добавлении каждого нового препарата необходимо контролировать их эффективность и очевидно неэффективные антигипертензивные препараты следует отменять, а не сохранять в рамках постепенного усиления многокомпонентной антигипертензивной терапии [105].

Для длительной антигипертензивной терапии желательно использовать препараты пролонгированного действия, обеспечивающие суточный контроль АД при однократном приеме. Преимущества таких препаратов – в большей приверженности больных лечению, меньшей вариабельности АД и, как следствие, более стабильном его контроле. При сохранении повышенного АД в ночные часы на фоне проводимой антигипертензивной терапии (у больных с сахарным диабетом, метаболическим синдромом, синдром обструктивного апноэ во время сна и т.д.), целесообразно изменить режим назначения препаратов и рекомендовать их прием дважды в сутки [106].

Применение препаратов в виде комбинированной терапии следует назначать с учетом следующих условий: взаимодополняющего действия; доказательное улучшение результата при их совместном применении; препараты должны иметь сходные фармакодинамические и фармакокинетические показатели, что особенно важно для фиксированных комбинаций [107-109].

Комбинации двух антигипертензивных препаратов делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные. Все преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям препаратов. К ним относятся: ингибитор АПФ + диуретик; блокатор ангиотензиновыхрецепторов + диуретик; ингибитор АПФ + блокатор кальциевых каналов; блокатор ангиотензиновых рецепторов + блокатор кальциевых каналов, дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов+ β-адреноблокатор, блокатор кальциевых каналов+ диуретик, β-адреноблокатор+ диуретик. При выборе комбинации β-адреноблокатора с диуретиком необходимо использовать сочетание небиволола, карведилола или бисопролола с гидрохлоротиазидом в дозе не более 6,25 мг в сутки или индапамидом, и избегать назначения этой комбинации у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом [110].

Для комбинированной терапии АГ могут использоваться как нефиксированные, так и фиксированные комбинации препаратов. Однако предпочтение должно отдаваться фиксированным комбинациям антигипертензивных препаратов, содержащим два препарата в одной таблетке. Так как показано, что приверженность к лечению у больных принимающих фиксированные комбинации выше по сравнению с больными использующими свободные комбинации препаратов. К возможным комбинациям относятся сочетание дигидропиридинового и недигидропиридинового блокатора кальциевых каналов, ингибитор АПФ + β-адреноблокатор, блокатор ангиотензиновых рецепторов + β-адреноблокатор [111].

Применение этих комбинаций в виде двухкомпонентной АГТ в настоящее время не является абсолютно рекомендованным, но и не запрещено. На практике больным АГ, имеющим ИБС и/или ХСН, одновременно назначаются ингибитор АПФ и β-адреноблокатор. Однако, как правило, в таких ситуациях назначение β-адреноблокаторов происходит главным образом из-за наличия ИБС или хронической сердечной недостаточности, т.е. по самостоятельному показанию. К нерациональным комбинациям, при использовании которых усиливаются побочные эффекты при их совместном применении, относятся: сочетания разных лекарственных средств, относящихся к одному классу антигипертензивных препаратов, β-адреноблокатор + недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов, ингибитор АПФ + калийсберегающий диуретик, β-адреноблокатор + препарат центрального действия, сочетание двух разных блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибитор АПФ, блокатор ангиотензиновых рецепторов). К рекомендуемым комбинациям трех антигипертензивных препаратов относятся: ингибитор АПФ + дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов + β-адреноблокатор; блокатор ангиотензиновых рецепторов + дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов + β-адреноблокатор; ингибитор АПФ + блокатор кальциевых каналов + диуретик; блокатор ангиотензиновых рецепторов + блокатор кальциевых каналов + диуретик; ингибитор АПФ + диуретик + β-адреноблокатор; блокатор ангиотензиновых рецепторов + диуретик + β-адреноблокатор; дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов + диуретик + β-адреноблокатор [112-113].

В будущем структура комбинированной антигипертензивной терапии наверняка будет дополняться и изменяться на основании результатов новых доказательных клинических исследований.

В целом по данным обзора литературы показана существенная роль фармакоэпидемиологических исследований в развитии современной фармакотерапии. Они служат для проверки адекватности использования отдельных препаратов и их комбинаций, выявления и предотвращения назначения нецелесообразных или опасных сочетаний медикаментов, определения направления деятельности системы здравоохранения для повышения эффективности лечения. Артериальная гипертензия является одним из наиболее важных направлений в фармакоэпидемиологии, по двум основным причинам – высокой распространённости и медико-социальной значимости заболевания и преимущественной роли медикаментозной терапии в современном лечении заболевания. Региональные фармакоэпидемиологические исследования АГ регулярно проводятся в различных странах по мере развития клинической практики и отражают изменения в мировой и национальной ситуации с лечением АГ.

Особенности казахстанской популяции и практическое отсутствие исследований, проведенных в отношении фармакоэпидемиологии антигипертензивной терапии в ней могут представлять проблемы в отношении оценки соотношений структуры и эффективности лечения. Осуществляемая работа является одним из возможных элементов необходимого анализа.

**2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**2.1 Общая характеристика работы**

Исследование выполнено на базе НАО «Медицинский университет Семей» за период 2015-2022 гг. Клиническими базами исследования послужили медицинские учреждения амбулаторно-поликлинического уровня г. Семей (Поликлиника №1, №6, № 2, №12, Смотровая Поликлиника г.Семей, Поликлиника УВД г.Семей ).

Дизайн исследования: поперечное фармакоэпидемиологическое исследование с включением одноцентрового проспективного обсервационного клинического исследования.

Структура исследования представлена на рисунке 1.

Формулировка гипотезы исследования (2015)

Определение необходимого объема и структуры исследования (2015)

Выбор объектов исследования (2015)

Анализ архивных материалов Анкетирование и опрос пациентов

(n=2346) (2015-2021) (n=2346) (2016-2022)

Определение достижения

целевого АД (n=2346) (2016-2022)

Сравнительный анализ полученных данных

(2021-2022)

Научный анализ данных, определение степени

подтверждения гипотезы исследования (2021-2022)

Рисунок 1 – Структура исследования

1 этап - эпидемиологический.

*Дизайн исследования*: поперечное фармакоэпидемиологическое исследование.

*Методы исследования* - анкетирование, клинико-фармакологический, статистический.

*Предметом исследования* были клинико-фармакологические характеристики фармакотерапии АГ и определение приверженности к данной терапии.

*Объект исследования* - амбулаторные пациенты, получавшие антигипертензивную терапию.

2 этап – клинический.

*Дизайн исследования* – проспективное исследование.

*Методы исследования*: клинико-лабораторный, статистический методы.

*Предмет исследования* - оценка функциональных особенностей почек пациентов с АГ, получавших сочетанную терапию

*Объектом исследования* были пациенты амбулаторного профиля, получавшие сочетанную фармакотерапию АГ (ИАПФ и ацетилсалициловую кислоту).

**2.2 Объем исследования и характеристика пациентов**

Всего в исследование включены 2346 больных артериальной гипертензией в возрасте от 25 до 80 лет, в том числе 1281 мужчин (54,6%) и 1065 женщин (45,4%). Средний возраст 55,2±1,1 года, в том числе мужчин – 54,7±1,0, женщин – 55,8±0,9 года.

Распределение обследованных в зависимости от возраста и пола представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Поло-возрастное распределение пациентов

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Возрастная категория | Мужчины | | Женщины | | Всего | |
| абс. число | % | абс. число | % | абс. число | % |
| 25-30 лет | 46 | 3,6 | 11 | 1,0 | 57 | 2,4 |
| 31-35 лет | 79 | 6,2 | 29 | 2,7 | 108 | 4,6 |
| 36-40 лет | 112 | 8,7 | 42 | 3,9 | 154 | 6,6 |
| 41-45 лет | 122 | 9,5 | 73 | 6,9 | 195 | 8,3 |
| 46-50 лет | 157 | 12,3 | 114 | 10,7 | 271 | 11,6 |
| 51-55 лет | 165 | 12,9 | 147 | 13,8 | 312 | 13,3 |
| 56-60 лет | 172 | 13,4 | 163 | 15,3 | 335 | 14,3 |
| 61-65 лет | 183 | 14,3 | 175 | 16,4 | 358 | 15,3 |
| 66-70 лет | 165 | 12,9 | 180 | 16,9 | 345 | 14,7 |
| 71-80 лет | 80 | 6,2 | 131 | 12,3 | 211 | 9,0 |
| Примечание – В колонках «%» представлены процентные показатели от численности групп, распределенных по полу | | | | | | |

Критерии включения в исследование:

- наличие верифицированного в соответствии с критериями ВОЗ/МОГ (2006) диагноза первичной (эссенциальной) артериальной гипертензии (от I степени);

- назначение медикаментозной терапии;

- наличие информированного согласия больного на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- возраст моложе 25 лет и старше 80 лет;

- наличие признаков вторичной артериальной гипертензии (реноваскулярной, надпочечниковой, при клинически манифестированном гипотиреозе, после травм ЦНС);

- наличие тяжелых сопутствующих соматических заболеваний (в том числе сосудистых, системных, онкологических) в стадии субкомпенсации и декомпенсации, препятствующих обследованию и/или использованию отдельных групп антигипертензивных препаратов;

- ХПН II ст. и выше;

- наличие психической патологии, препятствующей полноценному обследованию;

- неполнота данных, полученных при обследовании;

- отказ от участия в исследовании на любом этапе до завершения обработки полученных данных.

Всего было подвергнуто анализу 9384 единицы первичной информации за 2014-2017 гг., в том числе:

- амбулаторные карты пациентов с АГ, включенных в исследование – 2346;

- комплексные карты исследования пациентов – 2346;

- анкеты пациентов по приверженности к медикаментозной терапии АГ (Мориски-Грина) – 2346.

В таблице 2 представлено распределение больных в зависимости от диагноза.

Таблица 2 - Распределение больных в зависимости от диагноза (степени и формы) артериальной гипертензии

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Диагноз АГ | Абс. число | % |
| АГ I степени | 512 | 21,8 |
| АГ II степени | 987 | 42,1 |
| АГ III степени | 618 | 26,3 |
| ИСАГ | 229 | 9,8 |

При распределении по степени повышения АД 21,8% обследованных было включено в группу АГ I ст., 42,1% - АГ II ст. и 26,3% - АГ III ст. Кроме того, 9,8% пациентов отнесены в группу изолированной систолической АГ.

На рисунке 2 представлена структура форм и степеней АГ в зависимости от возрастных групп.

Рисунок 2 – Структура АГ по форме и степени в зависимости от возраста респондентов

Важным аспектом, влияющим на риск развития сердечно-сосудистых осложнений и модифицирующим проводимое лечение артериальной гипертензии, является наличие стратифицируемых факторов риска. Их структура представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Структура факторов риска у больных в зависимости от степени и формы АГ

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Факторы риска | АГ I степени, n=512 | | АГ II степени, n=987 | | АГ III степени, n=618 | | ИСАГ, n=229 | |
| абс. число | % | абс. число | % | абс. число | % | абс. число | % |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| Возраст | 89 | 17,4 | 349 | 35,4 | 277 | 44,8 | 200 | 87,3 |
| Курение | 67 | 13,1 | 279 | 28,3 | 132 | 21,4 | 57 | 24,9 |
| Семейный анамнез | 244 | 47,7 | 501 | 50,8 | 495 | 80,1 | 106 | 46,3 |
| Гиподинамия | 360 | 70,3 | 593 | 60,1 | 428 | 69,3 | 163 | 71,2 |
| Абдоминальное ожирение | 96 | 18,8 | 126 | 12,8 | 99 | 16,0 | 49 | 21,4 |
| Дислипидемия | 285 | 55,7 | 532 | 53,9 | 416 | 67,3 | 131 | 57,2 |
| Сахарный диабет | 33 | 6,4 | 125 | 12,7 | 98 | 15,9 | 33 | 14,4 |

Продолжение таблицы 3

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| Нарушение толерантности к глюкозе | 177 | 34,6 | 351 | 35,6 | 205 | 33,2 | 90 | 39,3 |

Лица старше граничного возраста (принятого для целей исследования старше 65 лет) составили в подгруппе пациентов с АГ I степени только 15,0%. В подгруппе АГ II степени этот показатель составил 66,6%, III степени – 52,5%. Изолированная систолическая АГ наблюдалась у лиц пожилого возраста в 65,9% случаев.

Данные о курении позволяют считать этот фактор риска достаточно распространенным, но не ведущим. По результатам анкетирования при АГ I степени он имел место только в 13,1%, чаще всего – у пациентов с АГ II степени – 28,3% и несколько реже, вероятно, в результате выполнения требований к изменению образа жизни, при АГ III степени и ИСАГ.

Семейный анамнез АГ оценивался по наличию АГ у родителей и ближайших родственников 1 поколения по результатам анкетирования. Очень высоким данный показатель был у пациентов с АГ III степени – 80,1%. В остальных подгруппах сведения о наличии АГ в семейном анамнезе имели место примерно в половине случаев.

Гиподинамия – один из самых распространенных факторов риска в обследованной популяции. Ее частота в соответствии с принятыми критериями составила от 60% до 71%, причем, как и ожидалось, была максимальной в подгруппе ИСАГ, у лиц наиболее пожилого возраста.

Средняя частота абдоминального ожирения I степени и выше составила 15,8%. По подгруппам показатель находился в пределах от 12,8% до 21,4%, последний – у пациентов с ИСАГ.

Весьма высокой была распространенность дислипидемии. Наиболее характерной она оказалась для больных с АГ III степени – 67,3%.

Частота сахарного диабета оказалась прямо ассоциирована с тяжестью АГ. Минимальной она была в группе с I степенью повышения АД – 6,4% и максимальной – при АГ III степени – 15,9%, превышая даже показатель в подгруппе главным образом пожилых пациентов с ИСАГ.

В то же время, частота нарушений толерантности к глюкозе в данной подгруппе оказалась наименьшей – 33,2% по сравнению с 39,3% в подгруппе ИСАГ.

В целом уровень стратифицированного риска по подгруппам представлен на рисунке 3.

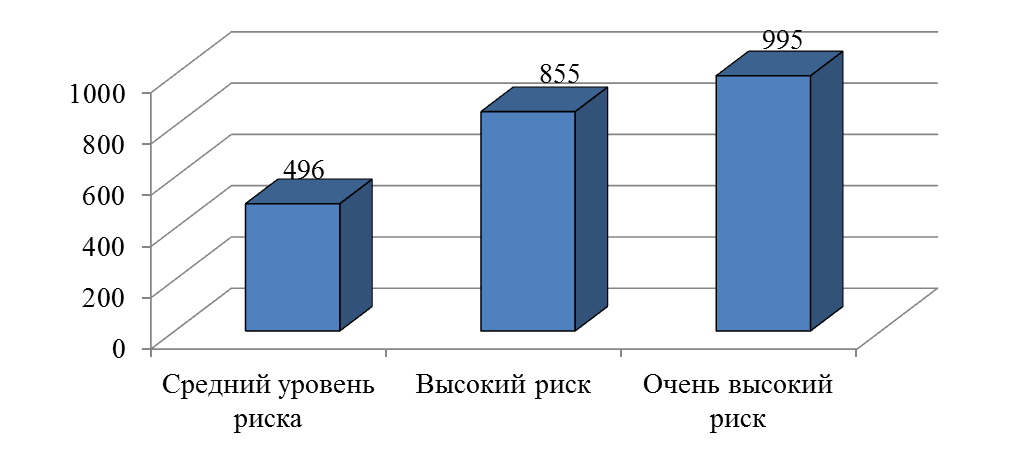


Рисунок 3- Структура обследованных в зависимости от степени АГ и уровня стратифицированного риска

В таблице 4 показана частота и структура выявленных поражений органов-мишеней у обследованных больных на момент включения их в исследование.

Таблица 4 - Поражение органов-мишеней у больных АГ в зависимости от степени и формы

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Поражение | АГ I степени, n=512 | | АГ II степени, n=987 | | АГ III степени, n=618 | | ИСАГ, n=229 | |
| абс. число | % | абс. число | % | абс. число | % | абс. число | % |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| Гипертрофия ЛЖ | 27 | 5,3 | 585 | 59,3 | 614 | 99,4 | 208 | 90,8 |
| ИБС | 18 | 3,5 | 111 | 11,2 | 107 | 17,3 | 99 | 43,2 |
| в т.ч. стабильная стенокардия | 17 | 3,3 | 92 | 9,3 | 90 | 14,6 | 80 | 34,9 |
| - ИМ в анамнезе | 2 | 0,4 | 29 | 2,9 | 37 | 6,0 | 21 | 9,2 |
| ХСН | 3 | 0,6 | 44 | 4,5 | 153 | 24,8 | 180 | 78,6 |
| Инсульт:  ишемический | 0 | 0,0 | 6 | 0,6 | 20 | 3,2 | 10 | 4,4 |
| геморрагический | 0 | 0,0 | 1 | 0,1 | 9 | 1,5 | 1 | 0,4 |
| ПНМК | 2 | 0,4 | 15 | 1,5 | 33 | 5,3 | 18 | 7,9 |
| Микроальбуминурия | 1 | 0,2 | 28 | 2,8 | 155 | 25,1 | 147 | 64,2 |

Продолжение таблицы 4

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| ПСП: протеинурия | 0 | 0,0 | 10 | 1,0 | 25 | 4,0 | 19 | 8,3 |
| ХПН I ст. | 0 | 0,0 | 2 | 0,2 | 98 | 15,9 | 135 | 54,6 |
| Заболевание периферических артерий | 3 | 0,6 | 15 | 1,5 | 24 | 3,9 | 9 | 3,9 |
| Гипертоническая ретинопатия | 2 | 0,4 | 92 | 9,3 | 153 | 24,8 | 47 | 20,5 |

Основным проявлением поражения органов-мишеней являлась гипертрофия левого желудочка. Число случаев ее выявления было минимальным при АГ I степени, в то время как при III степени повышения АД и при ИСАГ количество больных с увеличением массы миокарда левого желудочка было почти абсолютным.

Существенное место по частоте осложнений занимала ишемическая болезнь сердца. Стабильная стенокардия напряжения на момент первичного обследования была диагностирована всего у 279 пациентов (11,9% от общего числа включенных в исследование). В то же время у больных АГ III степени ее частота доходила до 14,6%, а у пациентов с ИСАГ – до 34,9%.

Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе имелся у 89 пациентов (3,8%), также чаще при АГ III степени и ИСАГ, хотя единичные случаи этого грозного осложнения имелись и у больных с АГ I степени.

В ряде случаев у пациентов в анамнезе имелись инвазивные вмешательства на коронарных артериях (86 человек – 3,7%).

Хроническая сердечная недостаточность, развившаяся как в результате прогрессирования АГ, так и наличия ИБС, в том числе перенесенных острых форм, наблюдалась у 380 пациентов (16,2%). При этом у больных с АГ III степени она наблюдалась почти в четверти случаев, а при ИСАГ – более чем в 3/4 наблюдений.

У ряда пациентов в анамнезе имелись случаи нарушений мозгового кровообращения, чаще всего в виде ПНМК, но также ишемического и геморрагического инсультов. Всего эти анамнестические данные имелись у 115 больных (4,9%), в том числе 68 эпизодов ПНМК и 36 – ишемического инсульта. Следует учитывать, что наличие выраженного неврологического дефицита являлось препятствием для включения пациента в исследование, и, как мы полагаем, популяционная частота ОНМК выше, чем представленная в обследованной группе.

Признаки гипертензивного поражения почек были выявлены у 610 больных (26,0%). При этом нефропатия на уровне микроальбуминурии определялась наиболее часто (в 14,1% случаев), изолированная протеинурия – только в 2,3%, а хроническая почечная недостаточность согласно критериям K/DOQI - в 9,6%, причем главным образом при ИСАГ (54,6%).

Дополнительно был проведен анализ безопасности применения ИАПФ в сочетании с ацетилсалициловой кислотой, в котором участвовало 344 пациента. Их клинические характеристики представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Сравнительный анализ частоты факторов риска по группам пациентов

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Фактор риска | Приём ИАПФ, n=197 | | Без ИАПФ, n=146 | |
| число б-х | % | число б-х | % |
| Возраст | 64 | 32,5 | 53 | 36,3 |
| Курение | 55 | 27,9 | 45 | 30,8 |
| Семейный анамнез | 99 | 50,3 | 75 | 51,4 |
| Гиподинамия | 120 | 60,9 | 89 | 61,0 |
| Абдоминальное ожирение | 29 | 14,7 | 17 | 11,6 |
| Дислипидемия | 104 | 52,8 | 75 | 51,4 |
| Сахарный диабет | 23 | 11,7 | 22 | 15,1 |
| Нарушение толерантности к глюкозе | 75 | 38,1 | 56 | 38,4 |

Не было определено различий по данным факторам между группами с применением и без применения ИАПФ: по возрасту (χ2=0,543, р=0,462); по отношению к курению (χ2=0,342, р=0,559); по семейному анамнезу (χ2=0,042, р=0,839); по гиподинамии (χ2=0,011, р=0,918); по частоте ожирения (χ2=2,559, р=0,107); по дислипидемии (χ2=0,068, р=0,795); при частоте сахарного диабета (χ2=0,993, р=0,320) и нарушений толерантности к глюкозе (χ2=0,003, р=0,958).

Не было определено различий по данным факторам между группами с применением и без применения ИАПФ (χ2=1,112, р=0,673).

В качестве антиагрегантного препарата во всех случаях была использована ацетилсалициловая кислота в дозировке от 0,25 г до 0,375 г.

Критериями оценки ренального риска в исследовании служили показатели почечной фильтрации, концентрации креатинина и развития почечной недостаточности или динамика ее степени при наличии при первичном обследовании. Повторные исследования параметров проводились через 6, 12 и 24 месяца.

**2.3 Методы исследования**

Степень и форму АГ определяли на основании комплексного обследования (тонометрия в соответствии с клиническими рекомендациями ESC (2013), по показаниям суточное мониторирование АД, эхо-КГ, ЭКГ).

На каждого обследованного заполнялась индивидуальная анкета с указанием социально-демографических данных (возраст, пол, наличие группы инвалидности),

Все пациенты были распределены:

- по возрасту на следующие категории: 25-40 лет (319 пациентов – 13,6%), 41-50 лет (466 – 19,9%), 51-60 лет (647 – 27,6%) и 61 год и старше (914 – 38,9%).

- в зависимости от экономического статуса (с градациями неудовлетворительный-удовлетворительный-хороший, определенными на основании методики Евростат, 2015),

- в зависимости от формы и степени АГ,

- в зависимости от наличия осложнений (острые нарушения мозгового кровообращения и/или инфаркт миокарда в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность, поражения почек с развитием ХПН),

- в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний (ИБС, ИБМ, сахарный диабет);

- в зависимости от назначенной лечащим врачом медикаментозной терапии АГ.

Подробно представлены в анкете показатели антигипертензивной терапии (препарат, назначенный врачом, дозировка и режим приема, препарат, принимаемый пациентом и режим приема).

Приверженность к лечению оценивалась с использованием двух подходов – опросника Мориски-Грина [114] (варианты – «есть приверженность – нет приверженности» и при прямом опросе пациентов исследователем или лечащими врачами в соответствии с вариантами: «нет»; «частичная»; «полная». В последнем случае отсутствию приверженности соответствовало отсутствие приема антигипертензивных препаратов либо периодический их прием в связи с клинически манифестированным повышением АД. Частичная приверженность определялась в случае регулярного приема антигипертензивных препаратов, назначенных лечащим врачом или альтернативных, с наличием нечастых (не более 3 раз в месяц) нарушений режима приема и/или дозировки. Полная приверженность соответствовала регулярному приему назначенных врачом препаратов без нарушений дозировки. Соответственно, при анализе по методике Мориски-Грина доля пациентов с наличием приверженности рассчитывалась как частное от положительного результата и общего числа включенных в исследование, при опросе каждая из долей – аналогичным образом.

**Статистический анализ**

Формирование репрезентативной группы осуществлялось путем случайного выбора данных из архивов (метод Монте-Карло).

Определение минимального объема репрезентативной группы пациентов осуществлено с использованием формулы:

N = (g2 \* z2) / d2

где: N — искомый объем выборки; g — дисперсия признака, ожидаемое среднее отклонение получаемых результатов от ожидаемого среднего значения; z — коэффициент уровня достоверности (2 — для 0,95, 3 — для 0,99); d — уровень точности.

При этом дополнительно учитывалось наличие большего, чем 2, количества степеней свободы при распределении пациентов по возрасту, полу и степени повышения АД. Оценочный минимальный объём репрезентативной группы по каждому из параметров составил 230 человек. Для гарантированного обеспечения репрезентативности группы генеральной совокупности число участников исследования было увеличено в 10 раз относительно этой величины.

Анализ статистической значимости различий между выделенными в зависимости от основных факторов группами осуществлялся с использованием критерия Пирсона (χ2), при численности любой сформированной подгруппы n<10 – с использованием точного критерия Фишера (t).

Анализ числовых рядов осуществлялся с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни.

Для определения взаимосвязей показателей осуществлялся расчет коэффициентов ранговой корреляции Кендала (τ). Проводился разведочный факторный анализ (закрытый вариант метода главных компонентов с варимаксным вращением факторной матрицы).

Статистический анализ в разные сроки исследования проводился с использованием ПО MS Excel, MS Axes, SPSS, а также профильных online-ресурсов.

Опровержение нулевой гипотезы об отсутствии значимости различий принималось при p<0,05 [115, 116].

**3 МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ Г.СЕМЕЙ**

Амбулаторно-поликлиническое звено ПМСП является ключевым в плане лечения большинства хронических соматических заболеваний, в том числе АГ. Медикаментозное лечение последней в большей части случаев назначается на уровне ПМСП, и контроль за выполнением врачебных назначений, обеспечение достижения комплаенса полностью осуществляется медицинскими работниками амбулаторно-поликлинического звена.

**3.1 Структура медикаментозного лечения**

Сведения о номенклатуре препаратов, назначаемых для лечения артериальной гипертензии в условиях исследованных ЛПУ амбулаторного звена, представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Номенклатура медикаментозных препаратов, используемых для лечения АГ в условиях амбулаторной помощи

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Класс препаратов | Препарат | | Назначение (сведения врачей), n=2346 | | Применение (сведения пациентов), n=1710\* | |
| абс. число | % | абс. число | % |
| 1 | 2 | | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 1) средства, влияющие на сосудодвигательные (вазомоторные) центры головного мозга | клонидин | | 1 | 0,04 | 25 | 1,06 |
| метилдопа | | 4 | 0,17 | 5 | 0,21 |
| 2) средства, блокирующие проведение на уровне вегетативных ганглиев | | азаметония бромид | 0 | 0,0 | 2 | 0,09 |
| 3) средства, блокирующие пресинаптические окончания адренергических нейронов | | бретилия тозилат | 0 | 0,0 | 1 | 0,03 |
| октадин | 0 | 0,0 | 3 | 0,13 |
| раунатин | 0 | 0,0 | 14 | 0,60 |
| резерпин | 0 | 0,0 | 49 | 2,09 |

Продолжение таблицы 6

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 4) адреноблокаторы |  |  |  |  |  |
| 4.1) альфа-адреноблокаторы | доксазозин | 6 | 0,26 | 5 | 0,21 |
| празозин | 15 | 0,64 | 11 | 0,47 |
| урадипил | 4 | 0,17 | 2 | 0,09 |
| 4.2) β-адреноблокаторы | пропранолол | 26 | 1,11 | 27 | 1,15 |
| бисопролол | 82 | 3,50 | 50 | 2,13 |
| атенолол | 23 | 0,98 | 14 | 0,59 |
| метопролол | 39 | 1,66 | 28 | 1,19 |
| небиволол | 36 | 1,53 | 26 | 1,11 |
| надолол | 22 | 0,94 | 14 | 0,60 |
| пиндолол | 8 | 0,34 | 5 | 0,22 |
| талинолол | 6 | 0,26 | 3 | 0,12 |
| ацебуталол | 2 | 0,09 | 2 | 0,09 |
| окспренолол | 3 | 0,13 | 2 | 0,09 |
| соталол | 5 | 0,21 | 1 | 0,04 |
| 5) миотропные препараты гипотензивного действия | папаверин | 4 | 0,17 | 67 | 2,86 |
| дротаверин | 3 | 0,13 | 50 | 2,13 |
| бендазол | 0 | 0,00 | 2 | 0,09 |
| гидралазин | 0 | 0,00 | 5 | 0,22 |
| 6) блокаторы кальциевых каналов | нифедипин | 35 | 1,49 | 21 | 0,90 |
| верапамил | 47 | 2,00 | 31 | 1,32 |
| амлодипин | 103 | 4,39 | 66 | 2,81 |
| дилтиазем | 28 | 1,19 | 19 | 0,81 |
| лацидипин | 7 | 0,30 | 5 | 0,21 |
| леркандипин | 5 | 0,21 | 4 | 0,17 |
| нимодипин | 19 | 0,81 | 12 | 0,50 |
| циннаризин | 20 | 0,85 | 12 | 0,50 |
| 7) ингибиторы АПФ | каптоприл | 7 | 0,30 | 4 | 0,17 |
| лизиноприл | 178 | 7,59 | 125 | 5,32 |
| эналоприл | 375 | 15,98 | 297 | 12,66 |
| рамиприл | 32 | 1,36 | 21 | 0,90 |
| цилазаприл | 6 | 0,26 | 4 | 0,19 |
| периндоприл | 17 | 0,72 | 8 | 0,34 |
| 8) антагонисты рецепторов ангиотензина | лозартан | 59 | 2,51 | 27 | 1,15 |
| валсартан | 23 | 0,98 | 9 | 0,40 |
| эпросартан | 4 | 0,17 | 2 | 0,09 |
| 9) диуретические средства | ацетазоламид | 11 | 0,47 | 7 | 0,28 |
| гидрохлортиазид | 64 | 2,73 | 33 | 1,40 |
| индапамид | 36 | 1,53 | 20 | 0,84 |

Продолжение таблицы 6

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | | 6 |
|  | клопамид | 7 | 0,30 | 4 | | 0,16 |
| спиронолактон | 35 | 1,49 | 15 | | 0,62 |
| фуросемид | 11 | 0,47 | 6 | | 0,25 |
| 10) агонисты I1-имидазолиновых рецепторов | моксонидин | 138 | 5,88 | 91 | 3,89 | |
| Сочетания нескольких антигипертензивных препаратов | | 369 | 15,73 | 217 | 9,25 | |
| Фиксированные комбинации | | 421 | 17,95 | 238 | 10,14 | |
| \* - у остальных пациентов приверженность к антигипертензивной терапии была недостаточной для определения структуры.  Сравнительный частотный анализ по общему массиву применяемых препаратов не проводился в связи с его бесперспективностью. | | | | | | |

В соответствии с существующей классификацией были выделены 10 классов антигипертензивных препаратов, применявшихся для лечения больных с АГ. Кроме того, учитывались варианты сочетаний препаратов в виде отдельных медикаментозных форм и фиксированных комбинаций.

Следует сразу указать на тот факт, что в 26,5% случаев приверженность опрошенных пациентов к антигипертензивной терапии была недостаточной для определения структуры (категории «отсутствие лечения» и «прием препаратов в единичных случаях»).

Препараты I класса - средства, влияющие на сосудодвигательные (вазомоторные) центры головного мозга, назначались весьма редко. Однако пациентами они применялись чаще. Если всего они были назначены в 0,2% случаев, то употреблялись – в 1,3%, в основном клонидин (клофелин).

Препараты II класса - средства, блокирующие проведение на уровне вегетативных ганглиев, не назначались вовсе, однако 2 пациента указали на их применение (0,1%).

Не рекомендовались врачами также средства, блокирующие пресинаптические окончания адренергических нейронов. В ряде случаев больные использовали их как альтернативу назначенным. Обычно это был резерпин, принимавшийся в 2,1% случаев, всего же препараты этой группы использовались в 2,9%.

К IV классу были отнесены адреноблокаторы. Среди них альфа-адреноблокаторы использовались нечасто. Они были назначены у 1,1% пациентов. Реально применялись у 0,8% опрошенных.

Назначение β-адреноблокаторов осуществлялось в 10,7% случаев. Реально их употребляли 7,3% опрошенных больных. В среднем по группе приверженность составила 0,68. Наиболее часто был назначен бисопролол (3,5% от общей группы). Приверженность к его приему составила 0,61. На втором месте в группе по частоте назначения находился метопролол – 1,66%. Приверженность к его приему составила 0,72. Обращает на себя внимание более частое использование больными пропранолола по отношению к назначениям. Данным препаратом в нескольких случаях пациенты заменяли более дорогие β-адреноблокаторы.

Миотропные препараты гипотензивного действия назначались предельно редко (0,3% случаев). Частота их приема была существенно выше – 5,3%. Чаще пациенты с гипотензивной целью принимали папаверин (2,86%) и дротаверин (2,13%). Препараты VI класса – блокаторы кальциевых каналов – находились на втором месте в структуре антигипертензивной монотерапии. Они были назначены в 264 случаях (11,3%), а принимались больными только в 169 случаях (7,2%). Средний показатель приверженности оказался довольно низким и составил 0,64.

Наиболее часто был использован амлодипин – 4,39%. Реально применялся он в 2,81% случаев, показатель приверженности – 0,64. На втором месте по частоте применения оказался верапамил – 2,0%. Показатель приверженности – 0,66. Достаточно часто применялись также нифедипин и дилтазем.

Ингибиторы АПФ наиболее часто применялись у больных артериальной гипертензией в качестве монотерапии, а также, как будет показано ниже, – и в комбинациях с другими препаратами. Всего вне сочетаний и фиксированных комбинаций они были назначены у 615 больных (26,2%). По данным пациентов прием препаратов осуществлялся в 459 случаев (19,6%). Приверженность, таким образом, составила 0,75 и была самой высокой среди всех основных групп. Однако нужно отметить, что наиболее часто назначавшийся (15,98% от общей численности группы) и характеризующийся наибольшей приверженностью (0,79) препарат (эналаприл) также оказался весьма частым в плане замены на него других антигипертензивных средств того же класса или даже других классов. Это, вероятно, связано с большой распространенностью, известностью и невысокой стоимостью генериков эналаприла.

На втором месте по частоте назначения в данном классе препаратов находился лизиноприл (назначен у 7,59% пациентов, принимался 5,32%, приверженность – 0,70). Остальные препараты данного класса назначались относительно редко и показали меньший уровень приверженности к приему.

Препараты класса антагонистов рецепторов ангиотензина были назначены в 86 случаях (3,7%), реально применялись больными всего в 38 (1,6%). Показатель приверженности был наиболее низким и составил 0,44. Основным препаратом этого класса был лозартан, примененный в 2,51% случаев, приверженность к его приему достигала 0,46. Из класса диуретиков в качестве монотерапии были назначены 6 различных препаратов, всего у 164 больных (7,0%). Применялись они по данным пациентов в 83 случаях (3,5%). Приверженность достигала 0,51. Чаще всего назначался гидрохлортиазид (2,73% от общей группы), применялся он в 1,40%, показатель приверженности 0,51. На втором месте по частоте назначений и приема находился индапамид (1,53% и 0,84% соответственно), приверженность – 0,55. В аналогичном числе случаев назначался спиронолактон. Показатель приверженности к его применению составил 0,41. В классе агонистов I1-имидазолиновых рецепторов применялся моксонидин, который был назначен у 138 пациентов (5,88%). Прием препарата осуществлялся в 91 случае (3,89%), показатель приверженности 0,66.

В целом сочетания двух и более антигипертензивных препаратов были назначены в 369 случаях (15,73%). Применялись они по данным пациентов в 217 случаях (9,25%). Степень приверженности составила 0,59.

Фиксированные комбинации оказались наиболее частыми среди всех вариантов лечения (17,95%), реальное их применение было подтверждено пациентами в 10,19% от общей численности обследованных, приверженность составила 0,57. При анализе различий частоты приверженности статистической значимости определено не было [117-119].

Данные по применению отдельных классов антигипертензивных препаратов обобщены на рисунке 4.

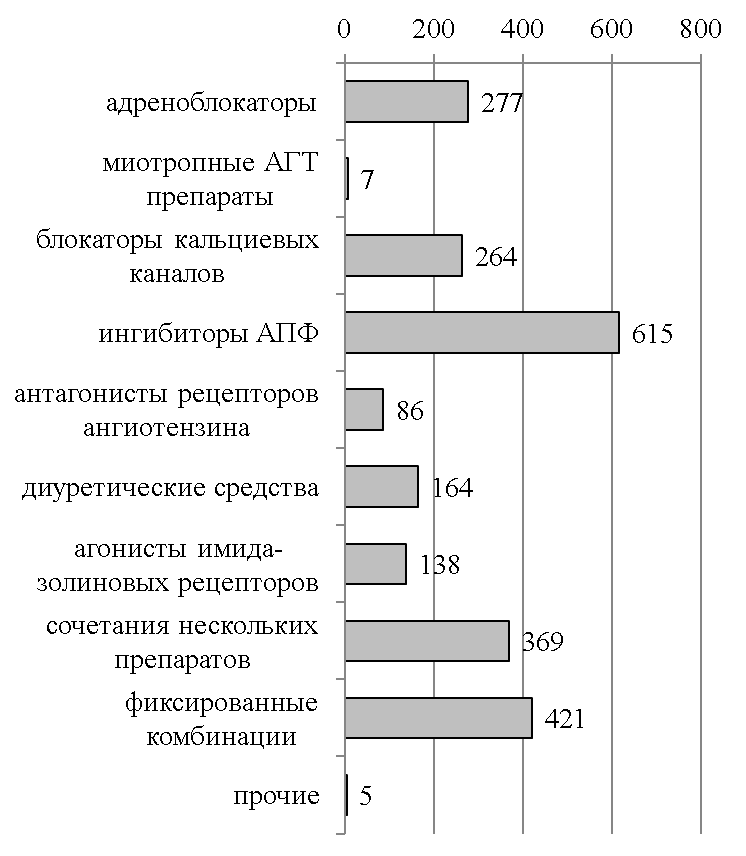


Рисунок 4 – Применение отдельных групп антигипертензивных препаратов при лечении артериальной гипертензии

В таблицах 7-9 представлено распределение классов антигипертензивных препаратов в зависимости от степени АГ у пациентов.

Для лечения артериальной гипертензии I ст. врачами назначались препараты главным образом основных классов: β-адреноблокаторы; блокаторы кальциевых каналов; ингибиторы АПФ; диуретики. На долю этих групп пришлось 94,5% назначений, в том числе на ИАПФ в виде монотерапии – 59,8%. По данным опроса пациентов ИАПФ применяли 38,3% от общего числа больных. Показатель приверженности к приему препаратов данного класса равнялся 64,1%.

На втором месте по частоте применения находились диуретики, назначенные в 17,0% случаев. Приверженность к их применению была весьма низкой и составила только 42,5%.

В 12,1% случаев были назначены блокаторы кальциевых каналов. Приверженность к их применению была также невысокой и достигала лишь 45,1%.

Монотерапия β-адреноблокаторами назначалась в 5,7% случаев, а приверженность к их приему составила 65,5%.

В небольшом числе случаев были назначены фиксированные комбинации препаратов, включающие обычно ИАПФ и тиазидный диуретик. К сожалению, и частота назначения таких комбинаций была очень невелика (2,3%), и приверженность пациентов оказалась очень низкой (33,3%). В нескольких случаях (по 1,2%) также были назначены антагонисты рецепторов ангиотензина, применявшиеся реально только в 33,3% случаев и агонисты I1-имидазолиновых рецепторов – принимались в 16,7% от числа назначений.

Таблица 7 - Номенклатура и частота применения медикаментозных препаратов, используемых для лечения АГ I ст. в условиях амбулаторной помощи

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Класс препаратов | Назначение (сведения врачей), n=512 | | Применение (сведения пациентов), n=307 | |
| абс. число | % | абс. число | % |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1) средства, влияющие на сосудодвигательные (вазомоторные) центры головного мозга | 0 | 0,0 | 3 | 0,6 |
| 2) средства, блокирующие проведение на уровне вегетативных ганглиев | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| 3) средства, блокирующие пресинаптические окончания адренергических нейронов | 0 | 0,0 | 6 | 1,2 |
| 4) адреноблокаторы |  |  |  |  |
| 4.1) альфа-адреноблокаторы | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| 4.2) β-адреноблокаторы | 29 | 5,7 | 19 | 3,7 |
| 5) миотропные препараты гипотензивного действия | 4 | 0,8 | 11 | 2,1 |
| 6) блокаторы кальциевых каналов | 62 | 12,1 | 28 | 5,5 |
| 7) ингибиторы АПФ | 306 | 59,8 | 196 | 38,3 |
| 8) антагонисты рецепторов ангиотензина | 6 | 1,2 | 2 | 0,4 |
| 9) диуретические средства | 87 | 17,0 | 37 | 7,2 |
| 10) агонисты I1-имидазолиновых рецепторов | 6 | 1,2 | 1 | 0,2 |
| Фиксированные комбинации | 12 | 2,3 | 4 | 0,8 |

Для лечения артериальной гипертензии I ст. врачами назначались препараты главным образом основных классов: β-адреноблокаторы; блокаторы кальциевых каналов; ингибиторы АПФ; диуретики. На долю этих групп пришлось 94,5% назначений, в том числе на ИАПФ в виде монотерапии – 59,8%. По данным опроса пациентов ИАПФ применяли 38,3% от общего числа больных. Показатель приверженности к приему препаратов данного класса равнялся 0,64.

На втором месте по частоте применения находились диуретики, назначенные в 17,0% случаев. Приверженность к их применению была весьма низкой и составила только 0,43.

В 12,1% случаев были назначены блокаторы кальциевых каналов. Приверженность к их применению была также невысокой и достигала лишь 0,45.

Монотерапия β-адреноблокаторами назначалась в 5,7% случаев, а приверженность к их приему составила 0,66.

В небольшом числе случаев были назначены фиксированные комбинации препаратов, включающие обычно ИАПФ и тиазидный диуретик. К сожалению, и частота назначения таких комбинаций была очень невелика (2,3%), и приверженность пациентов оказалась очень низкой (0,33). В нескольких случаях (по 1,2%) также были назначены антагонисты рецепторов ангиотензина, применявшиеся реально с уровнем приверженности 0,33 и агонисты I1-имидазолиновых рецепторов, приверженность – 0,17 от числа назначений.

Несколько пациентов самовольно заменили назначенные им препараты на средства из других фармакологических групп (3,1%).

В среднем показатель приверженности к антигипертензивной терапии по данной группе составил только 59,9%, и он был наиболее низким среди всех групп, выделенных в зависимости от течения АГ.

В таблице 8 представлены наиболее часто назначаемые медикаментозные препараты по фармакологическим классам и их дозировки.

Таблица 8 - Медикаментозные препараты, наиболее часто назначаемые в лечении АГ I ст. в условиях амбулаторной помощи режимы дозирования

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Класс препаратов | Препарат | Режим дозирования | Абс. число случаев | % |
| β-адреноблокаторы | бисопролол | 2,5 мг/сут. | 10 | 2,0 |
| 5,0 мг/сут. | 3 | 0,6 |
| метопролол | 50 мг/сут. | 4 | 0,8 |
| 100 мг/сут. | 1 | 0,2 |
| Блокаторы кальциевых каналов | амлодипин | 2,5 мг/сут. | 33 | 6,4 |
| 5,0 мг/сут. | 4 | 0,8 |
| дилтиазем | 120 мг/сут. | 10 | 2,0 |
| 180 мг/сут. | 3 | 0,6 |
| нифедипин | 30 мг/сут. | 11 | 2,1 |
| 60 мг/ст. | 1 | 0,2 |
| Ингибиторы АПФ | эналаприл | 5,0 мг/сут. | 178 | 34,8 |
| 10,0 мг/сут. | 11 | 2,1 |
| 15,0 мг/сут. | 1 | 0,2 |
| лизиноприл | 10,0 мг/сут. | 49 | 9,6 |
| Диуретические средства | гидрохлортиазид | 25 мг/сут.\* | 45 | 8,8 |
| 50 мг/сут.\* | 4 | 0,8 |
| спиронолактон | 50 мг/сут. | 16 | 3,1 |
| \* - при длительном приеме рекомендовался переход на применение через день | | | | |

У больных с АГ I ст. в большинстве случаев, как и следовало ожидать, назначались минимальные терапевтические дозировки препаратов всех классов. Так, среди наиболее распространенных β-адреноблокаторов минимальная терапевтическая дозировка назначалась в 14 случаях, более высокая – только в 4, для блокаторов кальциевых каналов это соотношение составило 54:8, ИАПФ – 227:12, диуретиков 61:4, учитывая только наиболее распространенные препараты. Применение более высоких дозировок обычно не предусматривало анализа оснований для этого.

Особый интерес представляли клинические результаты применения антигипертензивных препаратов основных классов и их сочетаний. Для анализа в поперечном одномоментном эпидемиологическом исследовании мы могли использовать фактически лишь один показатель – величину АД, измеряемую в стандартных условиях (т.н. «офисное» АД). При этом усредненные значения или медиана данного показателя имело заведомо меньшее значение, чем частота достижения целевого АД. Данный параметр и был избран для анализа.

Этот анализ был проведен для каждой из выделенных групп пациентов. У больных АД I ст. полученные данные представлены на рисунке 5.

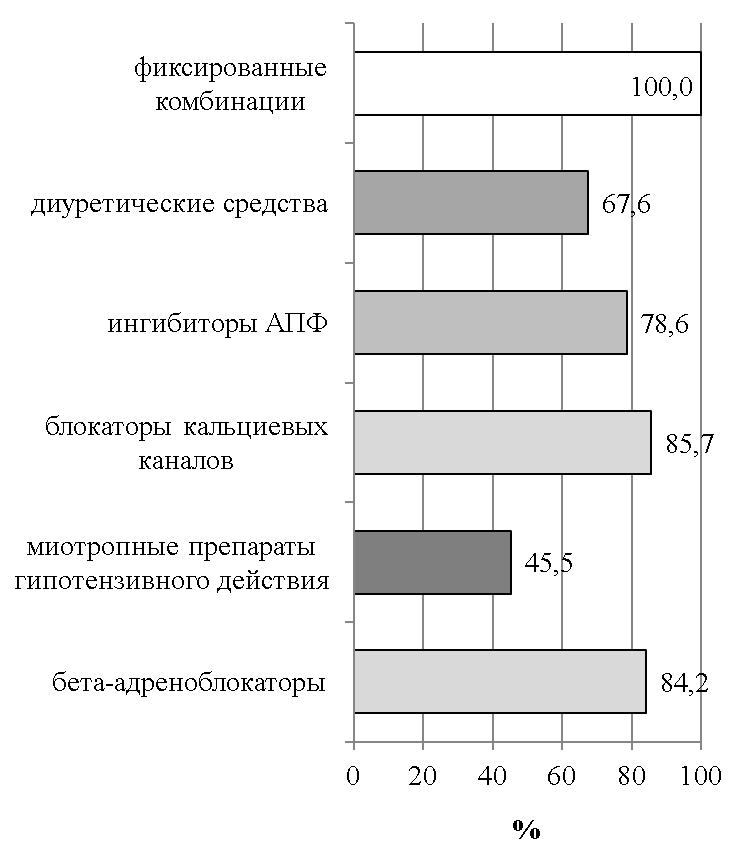


Рисунок 5 – Частота достижения целевого АД у больных АГ I ст. в зависимости от применяемой фармакотерапии

Наиболее высокие показатели достижения целевого АД были определены у больных с АГ I ст. при применении фиксированных комбинаций и блокаторов кальциевых каналов, самые низкие – при приеме миотропных препаратов гипотензивного действия и диуретиков. Имелись значимые различия по данному показателю в парах: фиксированные комбинации-миотропные препараты; блокаторы кальциевых каналов-миотропные препараты; β-адреноблокаторы-миотропные препараты; блокаторы кальциевых каналов-диуретические средства. Однако значимых различий между группами в результате анализа степени сопряженности по критерию Пирсона выявлено не было (χ2=1,621, критическое значение для p<0,05 = 11,07).

Аналогичные данные для АГ II ст. представлены в таблицах 9, 10 и на рисунках 5 и 6.

В лечении артериальной гипертензии II ст. использовались как препараты основных классов: β-адреноблокаторы; блокаторы кальциевых каналов; ингибиторы АПФ; диуретики, так и их сочетания. В структуре на эти группы пришлось 85,3% назначений, в том числе на ИАПФ в виде монотерапии – 25,8%, фиксированные комбинации – 18,3%. По данным опроса пациентов ИАПФ применяли 27,5% от общего числа больных. Показатель приверженности к приему препаратов данного класса равнялся 0,74.

В плане применения в качестве монотерапии на втором месте по частоте находились β-адреноблокаторы, назначенные в 15,3% случаев. Приверженность к их применению составила только 0,68.

В 12,1% случаев были назначены блокаторы кальциевых каналов. Приверженность к их применению была также невысокой и достигала лишь 0,45.

Монотерапия β-адреноблокаторами назначалась в 5,7% случаев, а приверженность к их приему составила 0,66.

Таблица 9 - Номенклатура и частота применения медикаментозных препаратов, используемых для лечения АГ II ст. в условиях амбулаторной помощи

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Класс препаратов | Назначение (сведения врачей), n=987 | | Применение (сведения пациентов), n=688 | |
| абс. число | % | абс. число | % |
| 1) средства, влияющие на сосудодвигательные (вазомоторные) центры головного мозга | 2 | 0,2 | 9 | 0,9 |
| 3) средства, блокирующие пресинаптические окончания адренергических нейронов | 0 | 0,0 | 42 | 4,3 |
| 4) адреноблокаторы |  |  |  |  |
| 4.1) альфа-адреноблокаторы | 5 | 0,5 | 4 | 0,4 |
| 4.2) β-адреноблокаторы | 151 | 15,3 | 103 | 10,4 |
| 5) миотропные препараты гипотензивного действия | 3 | 0,3 | 61 | 6,2 |
| 6) блокаторы кальциевых каналов | 148 | 15,0 | 81 | 8,2 |
| 7) ингибиторы АПФ | 255 | 25,8 | 189 | 19,1 |
| 8) антагонисты рецепторов ангиотензина | 52 | 5,3 | 20 | 2,0 |
| 9) диуретические средства | 61 | 6,2 | 35 | 3,5 |
| 10) агонисты I1-имидазолиновых рецепторов | 83 | 8,4 | 46 | 4,7 |
| Сочетания нескольких антигипертензивных препаратов | 47 | 4,8 | 26 | 2,6 |
| Фиксированные комбинации | 180 | 18,2 | 72 | 7,3 |

Назначения фиксированных комбинаций препаратов, включающих ИАПФ или антагонист кальция и тиазидный диуретик были осуществлены в 18,3% случаев, приверженность составила всего 0,4.

Часть пациентов самовольно заменила назначенные им препараты на средства из других фармакологических групп. Так, средства, блокирующие пресинаптические окончания адренергических нейронов, не назначались вовсе, однако реально принимались пациентами в 4,3% случаев. Это, вероятно, связано с недостаточной работой по обучению больных практике антигипертензивной терапии.

В среднем показатель приверженности к антигипертензивной терапии по данной группе составил только 69,7%.

В таблице 10 представлены данные о назначенном режиме дозирования препаратов.

Таблица 10 - Режимы дозирования наиболее часто применяемых медикаментозных препаратов в лечении АГ II ст. в условиях амбулаторной помощи.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Класс препаратов | Препарат | Режим дозирования | Абс. число случаев | % |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Β-адреноблокаторы | бисопролол | 5,0 мг/сут. | 11 | 1,1 |
| 10,0 мг/сут. | 37 | 3,7 |
| метопролол | 100 мг/сут. | 14 | 1,4 |
| 150 мг/сут. | 10 | 1,0 |
| небиволол | 5,0 мг/сут. | 23 | 2,3 |
| 10,0 мг/сут. | 6 | 0,6 |
| Блокаторы кальциевых каналов | нифедипин | 60 мг/сут. | 5 | 0,5 |
| 90 мг/сут. | 11 | 1,1 |
| 120 мг/сут. | 2 | 0,2 |
| верапамил | 80 мг/сут. | 3 | 0,3 |
| 120 мг/сут. | 15 | 1,5 |
| 160 мг/сут. | 4 | 0,4 |
|  | амлодипин | 2,5 мг/сут. | 7 | 0,7 |
|  |  | 5,0 мг/сут. | 42 | 4,3 |
|  |  | 10,0 мг/сут. | 10 | 1,0 |

Продолжение таблицы 10

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Ингибиторы АПФ | эналаприл | 5,0 мг/сут. | 39 | 4,0 |
| 10,0 мг/сут. | 102 | 10,3 |
| 15,0 мг/сут. | 15 | 1,5 |
| 20,0 мг/сут. | 9 | 0,9 |
| лизиноприл | 10,0 мг/сут. | 18 | 1,8 |
| 20,0 мг/сут. | 42 | 4,3 |
| 40,0 мг/сут. | 15 | 1,5 |
| рамиприл | 2,5 мг/сут. | 6 | 0,6 |
| 5,0 мг/сут. | 10 | 1,0 |
| Антагонисты рецепторов ангиотензина | лозартан | 50 мг/сут. | 19 | 1,9 |
| 100 мг/сут. | 15 | 1,5 |
| валсартан | 40 мг/сут. | 3 | 0,3 |
| 80 мг/сут. | 10 | 1,0 |
| 160 мг/сут. | 2 | 0,2 |
| Диуретические средства | гидрохлортиазид | 25 мг/сут.\* | 4 | 0,4 |
| 50 мг/сут.\* | 11 | 1,1 |
| индапамид | 1,5 мг/сут. | 13 | 1,3 |
| 3,0 мг/сут. | 19 | 1,9 |
| спиронолактон | 50 мг/сут. | 18 | 1,8 |
| Агонисты I1-имидазолиновых рецепторов | моксонидин | 20 мг/сут. | 15 | 1,5 |
| 40 мг/сут. | 55 | 5,6 |
| 60 мг/сут. | 13 | 1,3 |
| \* - при длительном приеме рекомендовался переход на применение через день | | | | |

Среди наиболее распространенных β-адреноблокаторов несколько преобладали повышенные относительно минимальной терапевтической дозировки за счет биспролола. Напротив, небиволол в большинстве случаев назначался по 5 мг в сутки. Дозировка блокаторов кальциевых каналов в подавляющем большинстве случаев была средней терапевтической, высокие дозы препаратов, применяемых в виде монотерапии, назначались примерно в 10% случаев.

Сходными были характеристики применения ингибиторов АПФ. Так, наиболее распространенной дозировкой эналаприла оказалась 10 мг/сут. Данный режим был наиболее частым в целом по группе (10,3%). Антагонисты рецепторов ангиотензина назначались в равном числе случаев в невысоких дозах и средних терапевтических.

Применение диуретиков чаще осуществлялось в дозировках выше минимальной терапевтической, хотя в значительном числе случаев применялось и последнее, что является заведомо недостаточным для лечения АГ II ст.

Агонисты I1-имидазолиновых рецепторов применялись чаще в средней терапевтической дозировке и примерно с равной частотой в невысоких и высоких дозах [120].

На рисунке 6 представлены данные о частоте нарушений режима дозирования препаратов у больных с наличием неполной приверженности к лечению.

Чаще всего нарушения дозировки в данной группе наблюдались при применении сочетаний антигипертензивных препаратов, в основном, по одному из них. Примерно в равном числе случаев наблюдалось самовольное снижение дозировки ингибиторов АПФ и блокаторов кальциевых каналов. Также более чем в 25% случаев пациенты меняли дозировку диуретиков и агонистов I1-имидазолиновых рецепторов. Несколько лучше была ситуация с приемом β-адреноблокаторов и агонистов рецепторов ангиотензина и в минимальном проценте случаев пациенты нарушали режим приема фиксированных комбинаций препаратов.

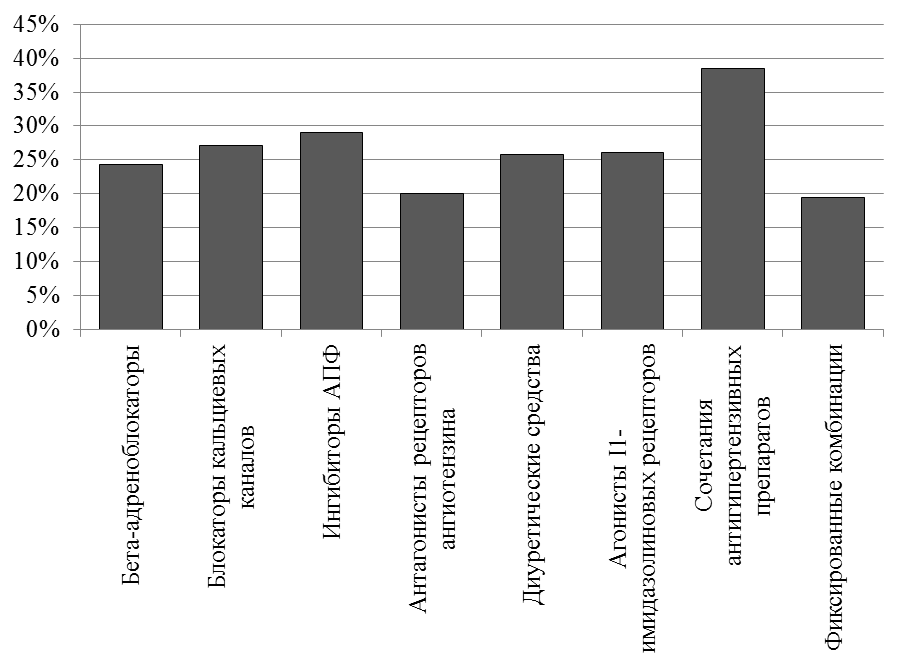


Рисунок 6 – Частота нарушений назначенного режима приема фармакопрепаратов больными АГ II ст. в зависимости от класса

Показатель частоты достижения целевого АД представлен на рисунке 7.

Наиболее высокая частота достижения целевого АД была определена при использовании фиксированных комбинаций, причем она достигала 86,1%. Несколько меньший результат наблюдался при применении сочетаний нескольких отдельных лекарственных форм (84,6%). Значимые различия были определены только при сравнении двух групп – фиксированных комбинаций и монотерапии диуретиками (χ2=14,401, критическое значение для p=0,05 составляет 14,067).

Среди монотерапии лучшие результаты были достигнуты при приеме антагонистов рецепторов ангиотензина (80,0%) и β-адреноблокаторов (73,8%). Ниже оказалась эффективность агонистов I1-имидазолиновых рецепторов (69,6%), ингибиторов АПФ (60,3%). Наихудшие результаты оказались при изолированном приеме диуретиков (31,4%) и использовании миотропных антигипертензивных препаратов (32,8%), которые достаточно часто применялись пациентами данной категории без назначения врачей.

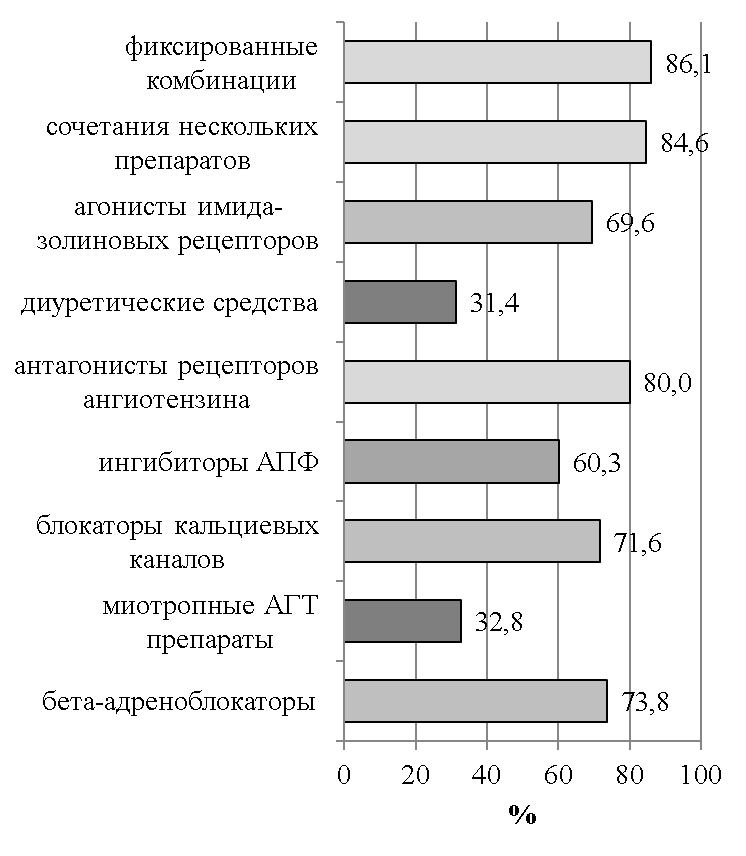


Рисунок 7 – Частота достижения целевого АД в зависимости

от применяемой фармакотерапии у больных АГ II ст.

В таблицах 11,12 и на рисунках 6, 7 представлены данные об антигипертензивной фармакотерапии больных АГ III ст.

В структуре фармакотерапии преобладали сочетания нескольких антигипертензивных препаратов, назначаемых в виде отдельных лекарственных форм. По данным врачей они должны были применяться в 46,0% случаев от общего числа обследованных.

По данным опроса пациентов, эти сочетания принимали только 26,9% больных. Приверженность больных к приему препаратов, назначаемых по данной схеме, оказалась очень низкой (58,5%).

На втором месте в структуре назначений и приема оказались фиксированные комбинации. Назначались они в 29,0% случаев, а по сведениям больных использовались в 22,8%. Приверженность составила 78,6% и значимо превышала показатель, определенный для сочетаний нескольких лекарственных форм (χ2=20,29, p<0,001).

Таблица 11 - Номенклатура и частота применения медикаментозных препаратов для лечения АГ III ст. в условиях амбулаторной помощи

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Класс препаратов | Назначение (сведения врачей), n=618 | | Применение (сведения пациентов), n=556 | |
| абс. число | % | абс. число | % |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1) средства, влияющие на сосудодвигательные (вазомоторные) центры головного мозга | 0 | 0,0 | 8 | 1,3 |
| 2) средства, блокирующие проведение на уровне вегетативных ганглиев | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| 3) средства, блокирующие пресинаптические окончания адренергических нейронов | 0 | 0,0 | 7 | 1,1 |
| 4) адреноблокаторы |  |  |  |  |
| 4.1) α-адреноблокаторы | 6 | 1,0 | 5 | 0,8 |
| 4.2) β-адреноблокаторы | 35 | 5,7 | 30 | 4,9 |
| 5) миотропные препараты гипотензивного действия | 0 | 0,0 | 36 | 5,8 |
| 6) блокаторы кальциевых каналов | 37 | 6,0 | 51 | 8,3 |
| 7) ингибиторы АПФ | 33 | 5,3 | 63 | 10,2 |
| 8) антагонисты АТ-рецепторов | 13 | 2,1 | 9 | 1,5 |
| 9) диуретические средства | 2 | 0,3 | 7 | 1,1 |
| 10) агонисты I1-имидазолиновых рецепторов | 29 | 4,7 | 33 | 5,3 |

Продолжение таблицы 11

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Сочетания нескольких антигипертензивных препаратов | 284 | 46,0 | 166 | 26,9 |
| Фиксированные комбинации | 179 | 29,0 | 141 | 22,8 |

На третьем месте оказались назначаемые в виде монотерапии блокаторы кальциевых каналов. Однако несмотря на то, что они были назначены в 6,0% случаев, реальная частота приема их в виде монотерапии составила 8,3%. Аналогично назначенные в 5,3% случаев ингибиторы АПФ применялись по данным больных в 10,2%, а агонисты I1-имидозолиновых рецепторов в 4,7% и 5,3% соответственно.

Это было связано с назначением этих препаратов в составе сочетания, при том, что пациенты принимали из его состава только 1 препарат.

β-адреноблокаторы назначались в 5,7% случаев и принимались больными в 4,9%. При этом у нескольких пациентов отмечалась та же версия приема одного препарата из назначенного сочетания. Приверженность к приему антагонистов рецепторов ангиотензина составила 71,4% и не имела существенных различий с остальными группами.

Явной ошибкой можно счесть назначение у больных с тяжелой АГ монотерапии диуретиками. В то же время, часть пациентов принимали их из состава сочетания (1,1%).

Имелся ряд случаев применения препаратов, не назначавшихся лечащими врачами и заместивших рекомендованную терапию. В их числе средства центрального действия (1,3%), препараты, блокирующие пресиноптические окончания адренергических нейронов (1,1%), миотропные препараты гипотензивного действия (5,8%).

Таблица 12 - Медикаментозные препараты, наиболее часто назначаемые в лечении АГ III ст. в условиях амбулаторной помощи и режимы дозирования

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Класс препаратов | Препарат | Режим дозирования | Абс. число случаев | % |
| Β-адреноблокаторы | бисопролол | 10 мг/сут. | 11 | 1,8 |
| 15 мг/сут. | 9 | 1,5 |
| 20 мг/сут. | 4 | 0,6 |
| Блокаторы кальциевых каналов | верапамил | 160 мг/сут. | 3 | 0,5 |
| 240 мг/сут. | 15 | 2,4 |
| 280 мг/сут. | 2 | 0,3 |
| 360 мг/сут. | 5 | 0,8 |
| Ингибиторы АПФ | лизиноприл | 20 мг/сут. | 23 | 3,7 |
| 40 мг/сут. | 31 | 5,0 |
| эналаприл | 20 мг/сут. | 8 | 1,3 |
| 40 мг/сут. | 12 | 1,9 |
| Антагонисты рецепторов ангиотензина | лозартан | 50 мг/сут. | 7 | 1,1 |
| 100 мг/сут. | 12 | 1,9 |
| Агонисты I1-имидазолиновых рецепторов | моксонидин | 40 мг/сут. | 27 | 4,4 |
| 60 мг/сут. | 22 | 3,6 |

В среднем показатель приверженности к антигипертензивной терапии составил 90,0%, однако, учитывая нарушения врачебных назначений и режима приема препаратов, он был значительно ниже и достигал только 64,4%.

Среди β-адреноблокаторов в достаточно большом для анализа числе случаев назначался только бисапролол, причем чаще в относительно невысокой дозировке (10 мг/сут). Максимальные дозы препарата были назначены только у четырех пациентов. Среди блокаторов кальциевых каналов проанализировано назначение верапамила. В 60% случаев он рекомендовался в дозе 240 мг/сут и ни в одном случае не была назначена максимальная терапевтическая дозировка.

Напротив, ингибиторы АПФ (лизиноприл и эналаприл) чаще назначались в максимальной дозе. У больных данной категории не было попыток использовать ИАПФ в небольших дозировках. Также в максимальной дозировке чаще назначался лозартан.

Применение агониста I1-имидазолиновых рецепторов моксонидина осуществлялось в большем проценте случаев в дозировке 40 мг/сут., применялась также доза 60 мг/сут., соответствующая максимальной.

Таким образом, монотерапия антигипертензивными перапаратами основных классов при АГ III ст. осуществлялось в половине случаев в максимальных терапевтических дозировках. Остальные пациенты получали субмаксимальные дозы препаратов.

Ещё одним фактором, потенциально влияющим на эффективность антигипертензивной фармакотерапии, является соблюдение режима дозирования препаратов. Особенно это актуально именно для пациентов с тяжелой АГ, у которых назначаются высокие дозы антигипертензивных средств [121]. На рисунке 8 представлены данные о частоте нарушений режима дозирования антигипертензивных препаратов пациентами обследованной группы.

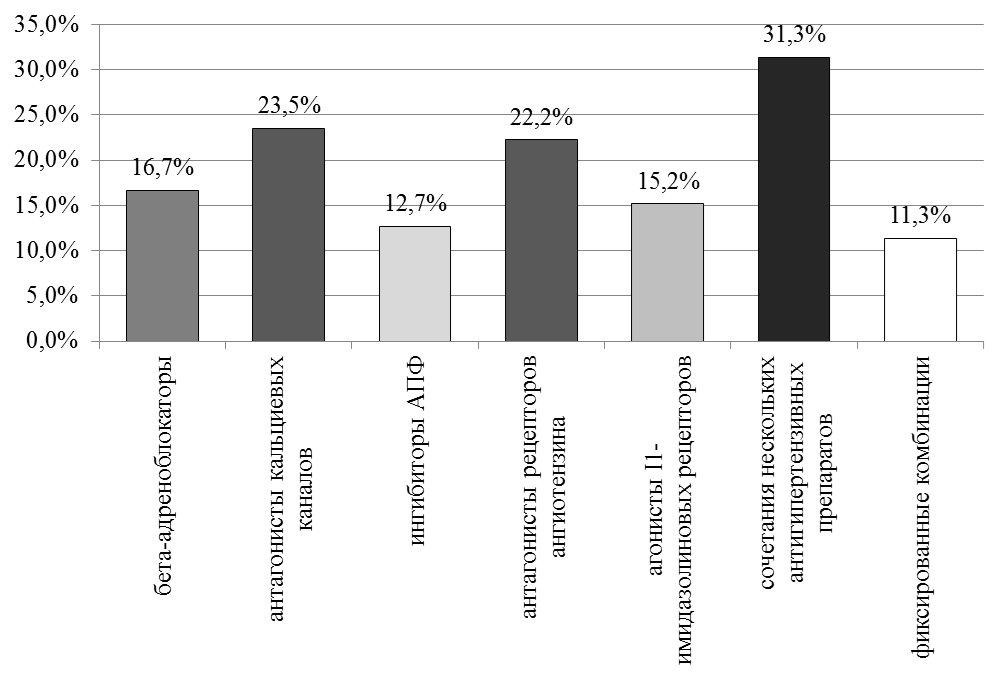


Рисунок 8 – Частота нарушений назначенного режима приема фармакопрепаратов больными АГ III ст. в зависимости от класса

Отдельные компоненты или все препараты из состава назначенных сочетаний принимались в меньших дозах, чем назначенные, в 31,3% случаев от числа больных, принимающих данное лечение. Наилучшая ситуация имеет место в отношении фиксированных комбинаций, поскольку большинство препаратов данных групп предусматривают однократный прием. Однако в 11,3% случаев больным удавалось занижать дозу, например путем деления таблетки на части. Блокаторы кальциевых каналов применялись в меньшей, чем назначено, дозе в 23,5% случаев, ингибиторы АПФ – только в 12,7%, β-адреноблокаторы – в 16,7%, антагонисты рецепторов ангиотензина – в 22,2% и агонисты I1-имидозолиновых рецепторов – 15,2%. По данным группам препаратов в среднем частота приема в дозировке меньшей, чем она была назначена, составила 20,3%, при этом только у пациентов, принимавших фиксированные комбинации, показатель был значимо ниже, чем в среднем по группе (p=0,04).

На рисунке 9 представлена частота достижения целевого АД.

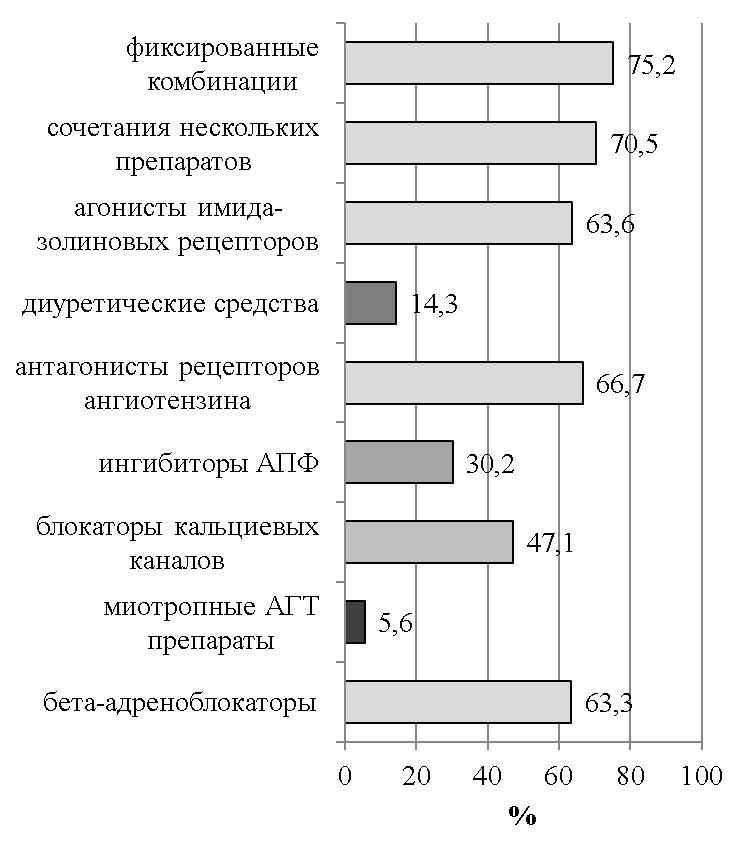


Рисунок 9 – Частота достижения целевого АД в зависимости

от применяемой фармакотерапии у больных АГ III ст.

Частота достижения целевого АД была наиболее высокой при применении фиксированных комбинаций (75,2%) и сочетаний препаратов (70,5%), что является достаточно хорошим результатом, учитывая клинические особенности данной категории больных. Эффективность монотерапии была существенно ниже. Для антагонистов рецепторов ангиотензина, агонистов I1-имидазолиновых рецепторов, β-адреноблокаторов она оказалась примерно равной (66,7%, 63,6%, 63,3%). Существенно уступала данным показателям частота достижения целевого АД в подгруппах приема блокаторов кальциевых каналов (47,1%), ингибиторов АПФ (30,2%), и совсем низкие результаты определялись при применении диуретиков и миотропных антигипертензивных препаратов. Различия между группами достигали степени значимости (χ2=32,210, критическое значение для p=0,05 составляет 20,090) и при апостериорном анализе были определены между фиксированными комбинациями, сочетаниями нескольких препаратов и вариантами с наименьшим ответом на терапию (диуретики и миотропные препараты).

В таблицах 13, 14 и на рисунке 9 представлены данные о структуре медикаментозного лечения и частоте достижения целевого АД у пациентов с ИСАГ.

В структуре монотерапии больных ИСАГ по данным о назначениях преобладали β-адреноблокаторы (16,2%), ингибиторы АПФ (9,2%) и агонисты I1-имидазолиновых рецепторов (8,7%). Частота их приема по данным больных составила 8,7%, 4,8% и 4,8% соответственно. Среди особенностей назначения препарата в данной группе была достаточно высокая частота применения альфа-адреноблокаторов (6,1%) и сниженная доля блокаторов кальциевых каналов и диуретиков.

Таблица 13 – Номенклатура и частота применения медикаментозных препаратов для лечения ИСАГ в условиях амбулаторной помощи

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Класс препаратов | Назначение (сведения врачей), n=229 | | Применение (сведения пациентов), n=159 | |
| абс. число | % | абс. число | % |
| 1) средства, влияющие на сосудодвигательные (вазомоторные) центры головного мозга | 3 | 1,3 | 10 | 4,4 |
| 2) средства, блокирующие проведение на уровне вегетативных ганглиев | 0 | 0,0 | 2 | 0,9 |
| 3) средства, блокирующие пресинаптические окончания адренергических нейронов | 0 | 0,0 | 12 | 5,2 |
| 4) адреноблокаторы |  |  |  |  |
| 4.1) α-адреноблокаторы | 14 | 6,1 | 9 | 3,9 |
| 4.2) β-адреноблокаторы | 37 | 16,2 | 20 | 8,7 |
| 5) миотропные препараты гипотензивного действия | 0 | 0,0 | 16 | 7,0 |
| 6) блокаторы кальциевых каналов | 17 | 7,4 | 9 | 3,9 |
| 7) ингибиторы АПФ | 21 | 9,2 | 11 | 4,8 |
| 8) антагонисты АТ-рецепторов | 15 | 6,6 | 7 | 3,1 |
| 9) диуретические средства | 14 | 6,1 | 6 | 2,6 |
| 10) агонисты I1-имидазолиновых рецепторов | 20 | 8,7 | 11 | 4,8 |
| Сочетания нескольких антигипертензивных препаратов | 38 | 16,6 | 25 | 10,9 |
| Фиксированные комбинации | 50 | 21,8 | 21 | 9,2 |

Фиксированные комбинации находились на первом месте в общей структуре лечения. По данным о назначениях их доля составила 21,8%, тогда как по результатам опроса пациентов – только 9,2% (частота приема относительно назначения – 42%). Сочетания нескольких препаратов были назначены в 16,6% случаев, а принимались – в 10,9% (65,8% - лучший результат среди всей проанализированной группы).

Таблица 14 – Медикаментозные препараты, наиболее часто назначаемые в лечении ИСАГ в условиях амбулаторной помощи и режимы дозирования

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Класс препаратов | Препарат | Режим дозирования | Абс. число случаев | % |
| α-адреноблокаторы | празозин | 1 мг/сут. | 8 | 3,5 |
| 2 мг/сут. | 3 | 1,3 |
| β-адреноблокаторы | бисопролол | 10 мг/сут. | 7 | 3,1 |
| 15 мг/сут. | 12 | 5,2 |
| 20 мг/сут. | 3 | 1,3 |
| Блокаторы кальциевых каналов | верапамил | 160 мг/сут. | 7 | 3,1 |
| 240 мг/сут. | 2 | 0,9 |
| 280 мг/сут. | 1 | 0,4 |
| Ингибиторы АПФ | эналаприл | 5 мг/сут. | 6 | 2,6 |
| 10 мг/сут. | 6 | 2,6 |
| 20 мг/сут. | 2 | 0,9 |
| Антагонисты рецепторов ангиотензина | лозартан | 50 мг/сут. | 6 | 2,6 |
| 100 мг/сут. | 3 | 1,3 |
| Агонисты I1-имидазолиновых рецепторов | моксонидин | 40 мг/сут. | 20 | 8,7 |

В структуре назначенных препаратов среди альфа-адреноблокаторов преобладал празозин (чаще в дозе 1 мг/сут), среди β-адреноблокаторов – бисапролол (15 мг/сут), блокаторов кальциевых каналов – верапамил (160 мг/сут). Эналаприл назначался в равном числе случаев в дозе 5 и 10 мг/сут и редко более высоких дозах. В дозировке антагониста рецепторов ангиотензина (лозартан) преобладала доза 50 мг/сут и, наконец, моксонидин назначался только по 40 мг/сут.

В таблице 15 представлена структура комбинированных препаратов по данным об их назначениях.

Рассматривались только группы АГ II ст. и выше. При этом у пациентов АГ II ст., как и в остальных группах, чаще всего использовались комбинации ИАПФ с диуретиками. На втором месте по частоте находились препараты, включающие блокаторы кальциевых каналов и диуретики, на третьем –   
β-адреноблокаторы и диуретики. Аналогичное распределение было характерно и для АГ III ст. У больных ИСАГ относительно двух ранее рассмотренных групп частота применения сочетаний ИАПФ+диуретики была ниже, а остальных – выше. Следует указать на то, что значимых различий в структуре применения комбинаций между группами не было.

Таблица 15 – Структура назначаемых комбинированных препаратов в зависимости от степени АГ

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Комбинация | АГ II ст. (n=180) | | АГ III ст. (n=179) | | ИСАГ (n=50) | |
| абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Ингибиторы АПФ + диуретические средства | 93 | 51,7 | 88 | 49,2 | 17 | 34,0 |
| Блокаторы кальциевых каналов + диуретические средства | 23 | 12,8 | 27 | 15,1 | 12 | 24,0 |
| β-адреноблокаторы + диуретические средства | 19 | 10,6 | 20 | 11,2 | 8 | 16,0 |
| Антагонисты рецепторов ангиотензина + диуретические средства | 9 | 5,0 | 11 | 6,1 | 5 | 10,0 |
| Блокаторы кальциевых каналов + ингибиторы АПФ | 13 | 7,2 | 17 | 9,5 | 4 | 8,0 |
| β-адреноблокаторы + блокаторы кальциевых каналов | 14 | 7,8 | 12 | 6,7 | 1 | 2,0 |
| β-адреноблокаторы + ингибиторы АПФ | 9 | 5,0 | 4 | 2,2 | 3 | 6,0 |

В таблице 16 представлены данные о частоте назначения различных сочетаний антигипертензивных препаратов в виде отдельных лекарственных форм.

Во всех трех группах лидирующее положение занимали сочетания ИАПФ с диуретиками. Частота других вариантов терапии варьировала в зависимости от формы и степени АГ. Так, при АГ II ст. второе-третье места делили группы блокаторы кальциевых каналов+диуретики и антагонисты рецепторов ангиотензина+диуретики. При АГ III ст. относительно часто назначалось сочетание β-адреноблокаторов с диуретиками. На третьем месте же находилось использование сочетаний трех препаратов и более (10,6%). В подгруппе ИСАГ наибольшую роль играли сочетания ИАПФ+диуретики, антагонисты рецепторов ангиотензина+диуретики и сочетания последних с блокаторами кальциевых каналов и β-блокаторами.

Таким образом, наблюдалось явное сходство назначаемых комбинированных препаратов с сочетаниями, выражавшееся, в первую очередь, в преобладании ингибиторов АПФ+диуретических средств в том и другом случае.

Таблица 16 - Структура наиболее часто назначаемых сочетаний антигипертензивых препаратов в зависимости от степени АГ

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Сочетания | АГ II ст. (n=47) | | АГ III ст. (n=284) | | ИСАГ (n=38) | |
| абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Ингибиторы АПФ + диуретические средства | 21 | 44,7 | 135 | 47,5 | 16 | 42,1 |
| Блокаторы кальциевых каналов + диуретические средства | 7 | 14,9 | 26 | 9,2 | 5 | 13,2 |
| β-адреноблокаторы + диуретические средства | 4 | 8,5 | 33 | 11,6 | 5 | 13,2 |
| Антагонисты рецепторов ангиотензина + диуретические средства | 7 | 14,9 | 15 | 5,3 | 6 | 15,8 |
| Блокаторы кальциевых каналов + ингибиторы АПФ | 2 | 4,3 | 12 | 4,2 | 2 | 5,3 |
| β-адреноблокаторы + блокаторы кальциевых каналов | 3 | 6,4 | 21 | 7,4 | 1 | 2,6 |
| β-адреноблокаторы + ингибиторы АПФ | 3 | 6,4 | 12 | 4,2 | 2 | 5,3 |
| Сочетания 3 и более препаратов | 0 | 0,0 | 30 | 10,6 | 1 | 2,6 |

Полученные данные свидетельствуют, что прием фиксированных комбинаций и использование сочетаний антигипертензивных препаратов обеспечивало высокую частоту достижения целевого АД (90,5% и 88,0% соответственно). Неплохие результаты были получены при применении агонистов I1-имидазолиновых рецепторов (81,8%) и ингибиторов АПФ (72,7%). β-адреноблокаторы уступали по эффективности вышеуказанным вариантам терапии (65,0%), и явно недостаточным был эффект от приема средств, влияющих на вазомоторные центры (50,0%), миотропных антигипертензивных препаратов (37,5%) и особенно блокаторов пресинаптических окончаний (33,3%), причем препараты последних трех классов принимались пациентами, главным образом, без назначения врача.

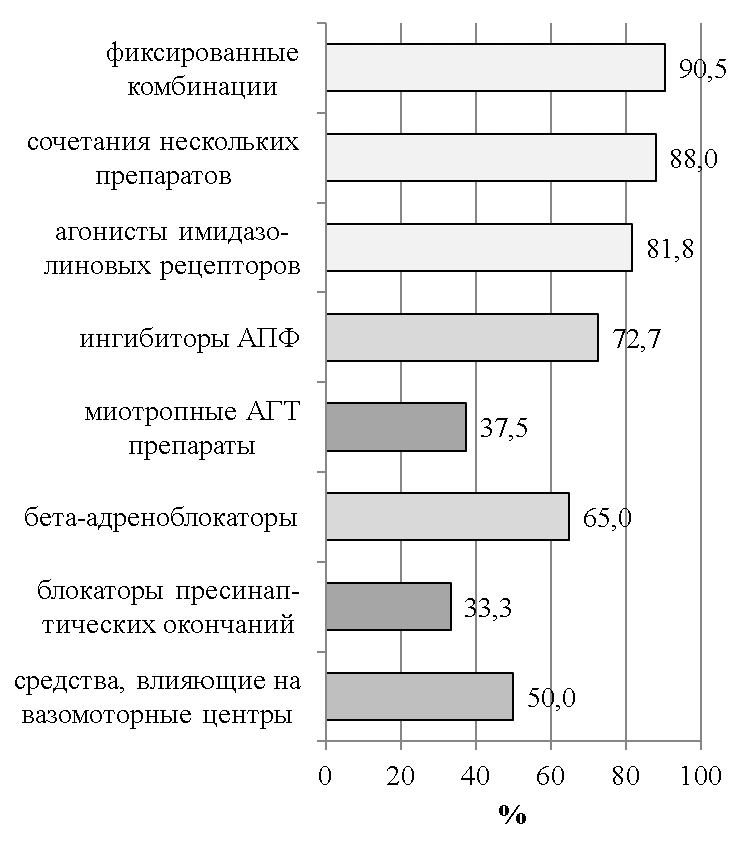


Рисунок 10 – Частота достижения целевого АД в зависимости

от применяемой фармакотерапии у больных ИСАГ

Значимых различий между подгруппами в зависимости от фармакотерапии выявлено не было (χ2=5,304, критическое значение для p=0,05 составляет 14,067).

**3.2 Риски одновременного назначения антигипертензивных препаратов и антиагрегантов**

Далеко не всегда в плане антигипертензивной терапии удается обойтись применением одного препарата, а их сочетания между собой и с антиагрегантными могут быть небезопасными [122,123].

Существует ряд факторов, повышающих риск развития неблагоприятных эффектов при применении сочетаний антигипертензивных препаратов и их комбинаций с антиагрегантными. Это в первую очередь пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний внутренних органов [124,125]. Метаболизм большинства препаратов в печени и выведение их или их метаболитов через почки определяет основные органы-мишени [126]. При этом само по себе поражение почек способно усугублять степень АГ [127].

В лечении больных АГ был использован широкий спектр препаратов, как получаемых за счет системы медицинского страхования, так и приобретаемых пациентами. В результате структура оказалась разнообразной и не было существенного доминирования какого бы то ни было класса или сочетания. Наиболее часто использовались сочетания и (или) комбинированные препараты, включающие ингибитор АПФ и диуретик, а также антагонист кальция и ингибитор АПФ и антагонист кальция и диуретик. На долю остальных вариантов лечения приходилось 42,3% (таблица 6).

Наиболее опасным в плане осложнений в отношении почек по литературным данным было определено сочетание ингибиторов АПФ и аспирина [128].

Нами проведено исследование в данном направлении в сравнении данного сочетания и применения аспирина с другими антигипертензивными препаратами [129].

Показатели частоты конечных точек представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Частота достижения конечных точек исследования в зависимости от варианта медикаментозной терапии

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Группа обследованных | ИМ | | Инсульт | | ХПН II ст. | |
| Применение ИАПФ | 7 | 3,6 | 5 | 2,5 | 14 | 7,1\* |
| Без применения ИАПФ | 5 | 3,4 | 2 | 1,4 | 5 | 3,4\* |
| \* - различия между показателями значимы, p=0.016 | | | | | | |

Совокупная частота «конечных точек» исследования была выше в группе применения ингибиторов АПФ (13,2% против 8,2%), однако не имела статистической значимости (χ2=2.110, p=0.147).

Данное заключение было сделано только за счет частоты случаев развития ХПН II ст. и выше. Различия по данному параметру были значимыми (χ2=5.899, p=0.016).

На рисунке 11 представлена частота достижения целевого АД, оценка которой осуществлялась по данным суточного мониторирования через 6 месяцев в течение 2 лет после начала исследования.

В целом достижение целевого АГ при использовании ИАПФ было несколько меньшим, хотя различия не имели статистической значимости. Вероятно, это связано с большей эффективностью часто применяющихся антагонистов ионов кальция при их использовании в данной категории пациентов [130,131].

На рисунках 12 и 13 показано влияние различных вариантов антигипертензивной терапии в сочетании с антиагрегантной, осуществляемой путем приема ацетилсалициловой кислоты, на состояние почечной функции в плане величины гломерулярной фильтрации и содержания в крови креатинина.

|  |  |
| --- | --- |
| 6 месяцев | 12 месяцев |
|  |  |
| 18 месяцев | 24 месяца |
|  |  |

Рисунок 11 – Частота достижения целевого АД у обследованных пациентов в зависимости от использования ИАПФ, в том числе в комбинациях

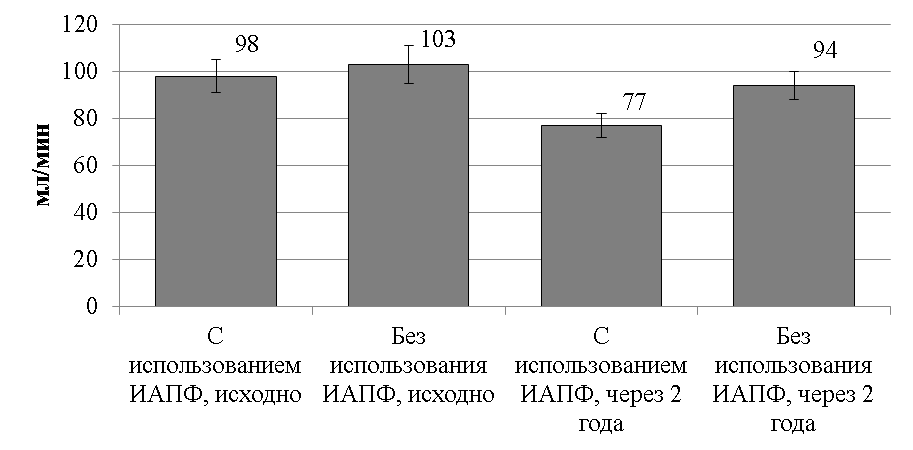


Рисунок 12 - Величина гломерулярной фильтрации в зависимости от лечения у больных, принимающих АСК

Уровень гломерулярной фильтрации у пациентов обследованных групп в целом находился в пределах нормы. Более выраженная динамика к снижению его была определена в категории пациентов с применением ИАПФ в сочетании с аспирином (21,5%), тогда как при использовании других вариантов антигипертензивной терапии различия с исходом составили 9,1%. Различия показателей через 2 года имели статистическую значимость (при использовании ИАПФ ниже на 18,1%, p=0,042).

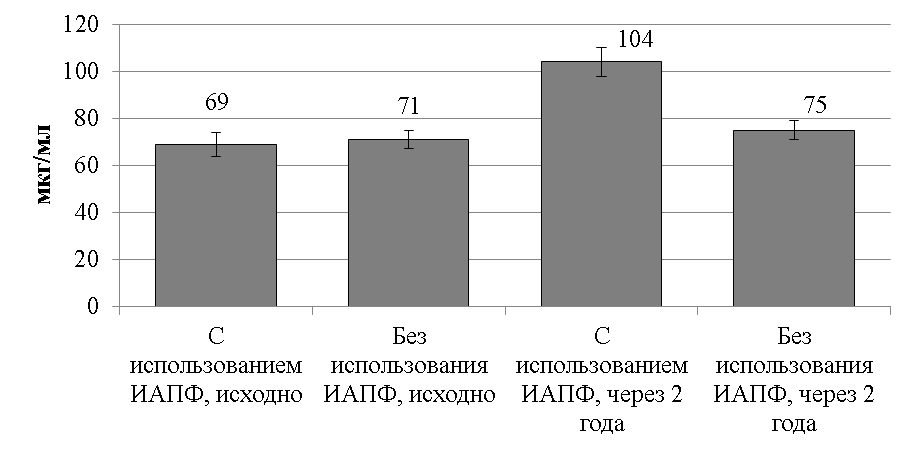


Рисунок 13 - Содержание креатинина в зависимости от лечения у больных, принимающих АСК

Содержание креатинина также имело превышение в подгруппах обследованных, получавших в составе антигипертензивной терапии ИАПФ. Оно превысило исходный уровень на 50,7% (p=0,031), а показатель остальных групп пациентов – на 38,7% (p=0,044). При этом существенных различий между исходным уровнем и средней величиной содержания креатинина в альтернативной группе не было.

При проведении факторного анализа развития ХПН II ст. и выше в качестве значимых исходных параметров принимался возраст (до 70 и старше 70 лет), пол, стадия АГ (II или III), наличие ХПН I ст. при первичном обследовании, наличие ИАПФ в составе постоянной антигипертензивной терапии.

Распределение вклада вышеуказанных факторов представлено на рисунке 14.

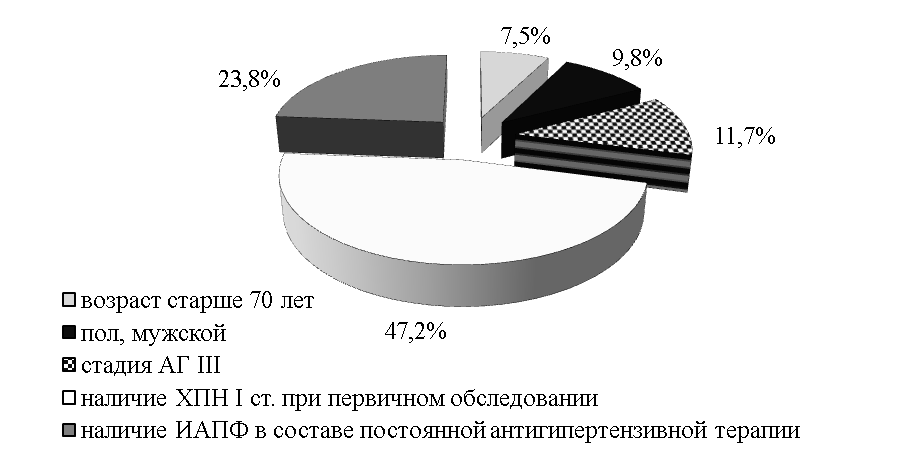


Рисунок 14 – Результаты факторного анализа риска развития ХПН II-III ст.

Как и ожидалось, наиболее существенным фактором развития и прогрессирования ХПН оказалось наличие почечной недостаточности I ст. в исходе исследования (p=0,001). Однако на втором месте в структуре факторов оказался не возраст и не стадия АГ, а наличие ИАПФ в качестве постоянного препарата для лечения АГ (p=0,007).

Соответственно, была подтверждена нежелательность сочетаний препаратов этой группы с ацетилсалициловой кислотой, поскольку данные исследований, посвященных применению ИАПФ изолированно дают результаты сохранения почечной функции.

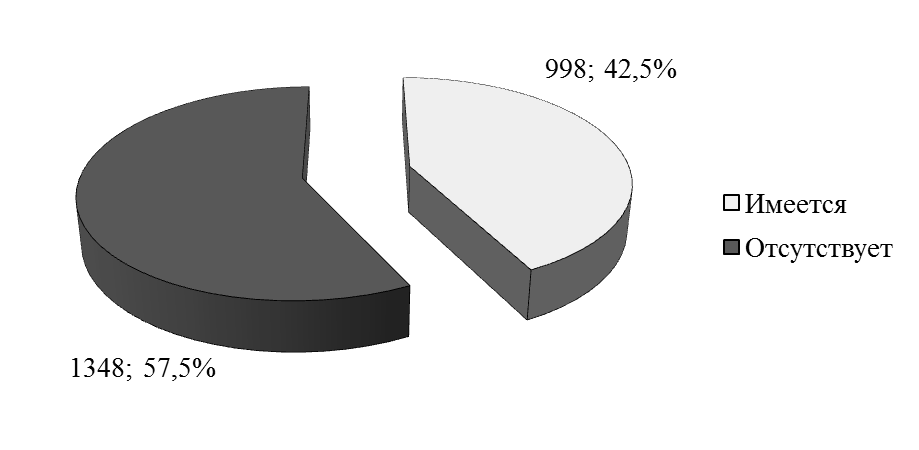
**3.3 Приверженность больных к медикаментозному лечению**

Приверженность больных к медикаментозному лечению – фактор его эффективности не менее значимый, чем клиническое действие препаратов [132-135]. Процесс развития терапии артериальной гипертонии в той же мере сопряжен с увеличением приверженности к лечению, как и с улучшением фармакодинамических качеств препаратов. Наиболее существенные различия между странами с высоким уровнем медицинской помощи и развивающимися в плане лечения АГ заключается именно в степени приверженности к терапии [136, 137].

Уровень приверженности больных к медикаментозному лечению может оцениваться только в амбулаторно-поликлинических условиях, и именно в этом случае данный параметр становится ведущим.

На рисунке 15 представлено распределение обследованных общей группы в зависимости от степени приверженности к антигипертензивной терапии.

По Мориски-Грину



По данным прямого опроса

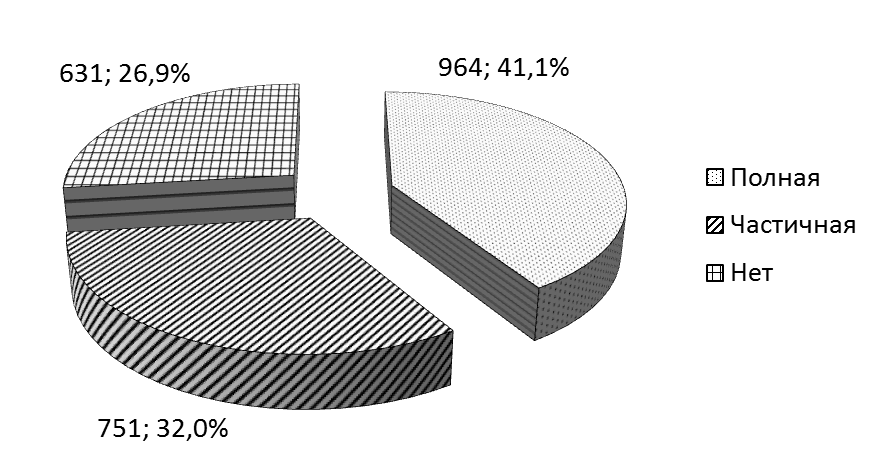


Рисунок 15 – Распределение больных по степени приверженности

По методике Мориски-Грина наличие приверженности определено только в 41,5% случаев. По данным прямого опроса согласно принятым критериям анализа полная приверженность к медикаментозной терапии имела место только в 41,1% случаев. Отсутствие приверженности имело место в 26,9% случаев [138-140]. Распределение обследованных было вполне сравнимым с данными различных исследований [141, 142].

В таблице 18 представлены данные о приверженности больных к антигипертензивной терапии в зависимости от возраста и пола.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Пол/ возраст | Полная приверженность | | | Частичная приверженность | | | Нет приверженности | | |
| абс. число | % | χ2/p | абс. число | % | χ2/p | абс. число | % | χ2/p |
| Мужчины | | | | | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| 25-40 лет, n=237 | 65 | 27,4 | 12,43/ 0,003 | 82 | 34,6 | 2,87/ 0,068 | 90 | 38,0 | 8,57/ 0,009 |
| 41-50 лет, n=279 | 111 | 39,8 | 2,78/ 0,069 | 90 | 32,3 | 3,16/ 0,055 | 78 | 28,0 | 2,38/ 0,077 |
| 51-60 лет, n=337 | 151 | 44,8 | 1,35/ 0,217 | 104 | 30,9 | 2,22/ 0,148 | 82 | 24,3 | 2,31/ 0,100 |
| 61 год и старше, n=428 | 179 | 41,8 | 1,87/ 0,099 | 134 | 31,3 | 1,75/ 0,169 | 115 | 26,9 | 1,28/ 0,187 |
| Всего, n=1281 | 506 | 39,5 | - | 410 | 32,0 | - | 365 | 28,5 | - |

Таблица 18 – Влияние возраста и пола больных на приверженность к антигипертензивной терапии

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Женщины | | | | | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| 25-40 лет, n=82 | 26 | 31,7 | 3,98/ 0,047 | 30 | 36,6 | 1,28/ 0,072 | 26 | 31,7 | 3,05/ 0,052 |
| 41-50 лет, n=187 | 79 | 42,2 | 0,55/ 0,512 | 66 | 35,3 | 1,21/ 0,090 | 42 | 22,5 | 1,16/ 0,087 |
| 51-60 лет, n=310 | 147 | 47,4 | 1,12/ 0,103 | 100 | 32,3 | 0,73/ 0,146 | 63 | 20,3 | 1,38/ 0,080 |
| 61 год и старше, n=486 | 206 | 42,4 | 0,37/ 0,341 | 145 | 29,8 | 1,59/ 0,112 | 135 | 27,8 | 0,92/ 0,065 |
| Всего, n=1065 | 458 | 43,0 | - | 341 | 32,0 | - | 266 | 25,0 | - |

Продолжение таблицы 18

В целом приверженность у женщин была несколько выше, чем у мужчин, хотя различия не были статистически значимыми. Число лиц с полной приверженностью среди женщин было выше за счет тех, у кого приверженность, по нашим данным, отсутствовала. Наилучшие показатели характеризовали возрастную категорию 51-60 лет в целом по группе и в обеих гендерных подгруппах. На втором месте находилась старшая возрастная категория, на третьем – 41-50 лет.

Наихудшие показатели приверженности характеризовали младшую возрастную категорию, при этом показатели полной приверженности и отсутствия приверженности имели значимые различия с показателем без учета возраста у обследованных обеих гендерных групп (для полной приверженности у мужчин χ2=12,43, р=0,003, у женщин χ2=3,98, р=0,047; для отсутствия приверженности у мужчин χ2=8,57, р=0,009, у женщин значимые различия отсутствуют). Показатели приверженности в остальных возрастных категориях не имели значимых различий с группой в целом.

В таблице 19 показано распределение больных в зависимости от формы и степени АГ и приверженности к медикаментозной антигипертензивной терапии.

Таблица 19 – Распределение приверженности больных к антигипертензивной терапии в зависимости от формы и степени АГ

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Форма и степень АГ | Полная приверженность | | | | Частичная приверженность | | | | Нет приверженности | | | |
| абс. число | % | χ2/Р1 | χ2/Р2 | абс. число | % | χ2/Р1 | χ2/Р2 | абс. число | % | χ2/Р1 | χ2/Р2 |
| I (n=512) | 148 | 28,9 | 25,19/ <0,001 | 59,57/ <0,001 | 175 | 34,2 | 3,22 | 0,051 | 189 | 36,9 | 1,83/ 0,155 | 118,86/ <0,001 |
| II (n=987) | 416 | 42,1 | - | 3,05/ 0,052 | 259 | 26,2 | - | 5,78/ 0,022 | 312 | 31,6 | - | 100,69/ <0,001 |
| III (n=618) | 319 | 51,6 | - | - | 238 | 38,5 | 5,78/ 0,022 | - | 61 | 9,9 | - | - |
| ИСАГ (n=229) | 81 | 35,4 | 2,78/ 0,079 | 17,70/ 0,002 | 79 | 34,5 | 2,89/ 0,067 | 1,55/ 0,140 | 69 | 30,1 | 0,22/ 0,731 | 52,79, <0,001 |
| Примечания: Р1 - значимость различия с группой пациентов с АГ II степени  Р2 - значимость различия с группой пациентов с АГ III степени | | | | | | | | | | | | |

Наиболее высокие показатели приверженности были определены у пациентов с АГ III степени, при этом полная приверженность только в этой подгруппе превышала 50%. По уровню приверженности подгруппы распределились в порядке убывания следующим образом: АГ III степени – АГ II степени – ИСАГ – АГ I степени. Обращает на себя внимание то, что относительная численность лиц с отсутствием приверженности во всех подгруппах, кроме АГ III ст. оказалась примерно равной. Значимые различия были определены по частоте полной приверженности в парах АГ I степени – АГ II степени (χ2=25,19, р<0,001), АГ I степени – АГ III степени (χ2=59,57, р<0,001), ИСАГ – АГ III степени (χ2=17,70, р=0,002); по частоте отсутствия приверженности – между группой АГ III степени и остальными (АГ I степени – χ2=118,86, р<0,001), (АГ II степени – χ2=100,69, р<0,001), (ИСАГ – χ2=52,79, р<0,001).

В таблице 20 представлены данные о зависимости приверженности от основных сопутствующих заболеваний.

Таблица 20 – Распределение приверженности больных к антигипертензивной терапии в зависимости от основных сопутствующих заболеваний

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Заболевания | Полная приверженность | | | Частичная приверженность | | | Нет приверженности | | |
| абс. число | % | χ2/Р | абс. число | % | χ2/Р | абс. число | % | χ2/Р |
| ИБС (n=277) | 148 | 53,4\* |  | 69 | 24,9\* |  | 60 | 21,7\* |  |
| СД (n=231) | 115 | 49,8\* |  | 70 | 30,3 |  | 46 | 19,9\* |  |
| ИБС+СД (n=58) | 30 | 51,7\* |  | 19 | 32,8 |  | 9 | 15,5\* |  |
| Нет (n=1780) | 671 | 37,7 |  | 593 | 33,3 |  | 516 | 29,0 |  |
| Примечания: значимость различий представлена с группой без сопутствующих заболеваний | | | | | | | | | |

Видно, что при наличии сопутствующих ИБС и СД приверженность была существенно выше, чем при отсутствии таковых патологий. Частота полной приверженности в выделенных подгруппах с сопутствующими заболеваниями имела значимое превышение над подгруппой лиц без таковых (ИБС - χ2=24,76, р<0,001, СД - χ2=12,55, р=0,003, ИБС+СД - χ2=4,69, р=0,039). При наличии сопутствующих заболеваний существенно ниже была частота случаев с отсутствием приверженности (χ2=6,39, р=0,027, χ2=8,36, р=0,018, χ2=5,00, р=0,035 соответственно). Показатель частоты частичной приверженности был значимо ниже, чем у лиц без сопутствующих заболеваний, только в подгруппе с ИБС (χ2=7,76, р=0,021).

В таблице 21 представлено распределение частоты приверженности в зависимости от сердечно-сосудистых и ХПН осложнений в анамнезе.

Как и предполагалось, наличие всех исследованных осложнений АГ соответствовало повышению приверженности. Наиболее высоким показатель полной приверженности оказался у лиц, перенесших инфаркт миокарда. Различия с пациентами, не имевшими в анамнезе осложнений АГ, были значимыми (χ2=27,91, р<0,001). Также существенное превышение было выявлено в подгруппе лиц, перенесших ОНМК (χ2=24,89, р<0,001). В то же время, в отличие от подгруппы инфаркта миокарда увеличение доли пациентов с полной приверженностью здесь наблюдалось главным образом за счет подгруппы частичной приверженности. Доля пациентов с отсутствием приверженности в этой подгруппе не имела значимых различий с подгруппой без осложнений. Наличие ХПН и ХСН также соответствовали более высокой приверженности, чем в группе без осложнений (χ2=14,81, р<0,001, χ2=18,46, р<0,001).Аналогично, различия с высокой степенью значимости (p<0,001) были определены и при наличии частичной приверженности, однако при её отсутствии не были выявлены.

Некоторые различия были определены также в зависимости от экономического статуса обследованных (таблица 22).

Таблица 21 – Распределение приверженности больных к антигипертензивной терапии в зависимости от осложнений в анамнезе

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Заболевания | Полная приверженность | | | Частичная приверженность | | | Нет приверженности | | |
| абс.число | % | χ2/Р | абс.число | % | χ2/Р | абс.число | % | χ2/Р |
| ОНМК (n=128) | 75 | 58,6\* | 24,89/ 0,001 | 20 | 15,6 | 13,28/ 0,001 | 33 | 25,8 | 13,28/ 0,057 |
| ИМ (n=77) | 51 | 66,2\* | 27,91/ 0,001 | 15 | 19,5 | 11 | 14,3 |
| ХСН (n=260) | 127 | 48,8\* | 14,81/ 0,001 | 66 | 25,4 | 67 | 25,8 |
| ХПН (n=143) | 78 | 54,5\* | 18,46/ 0,001 | 35 | 24,5 | 30 | 21,0 |
| Нет (n=1738) | 633 | 36,4 | - | 615 | 35,4 | - | 490 | 28,2 | - |
| Примечание: \* - различия с группой без осложнений в анамнезе имеют значимость (описание в тексте) | | | | | | | | | |

Таблица 22 – Влияние экономического статуса обследованных на приверженность к антигипертензивной терапии

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Экономический статус | Полная приверженность | | | Частичная приверженность | | | Нет приверженности | | |
| абс.число | % | χ2/Р | абс.число | % | χ2/Р | абс.число | % | χ2/Р |
| Неудовлетвори­тельный, n=572 | 186 | 32,5 | - | 207 | 36,2 | - | 179 | 31,3 | - |
| Удовлетвори­тельный, n=1385 | 601 | 43,4 | 19,92/ 0,001 | 441 | 31,8 | 4,689/ 0,096 | 343 | 24,8 | 10,08/ 0,007 |
| Хороший, n=389 | 177 | 45,5 | 16,61/ 0,001 | 119 | 30,6 | 93 | 23,9 |

Значимое превышение было выявлено по показателю полной приверженности у лиц с хорошим и удовлетворительным экономическим статусом над подгруппой с неудовлетворительным (χ2=16,61, р<0,001, χ2=19,92, р<0,001). В то же время, частота отсутствия приверженности не имела значимых различий между подгруппами с неудовлетворительным и удовлетворительным экономическим статусом, хотя имела между неудовлетворительным и хорошим, а частичной – между всеми выделенными подгруппами. Потенциальной причиной является более частое использование больными с низким экономическим статусом ресурсов ГОБМП.

Определенные различия были выявлены в зависимости от класса назначенных антигипертензивных препаратов (таблица 23).

Наиболее высокая частота полной приверженности определялась при применении сочетаний антигипертензивных препаратов и фиксированных комбинаций. Далее последовательно идет монотерапия β-адреноблокаторами, антагонистами кальция, АИР, блокаторами ангиотензиновых рецепторов. Низкие показатели частоты полной приверженности были выявлены у ИАПФ, диуретиков, препаратов прочих фармакологических групп.

Самая большая часть пациентов с отсутствием приверженности также приходилась на подгруппы с назначенными диуретиками, препаратами, не вошедшими в основные классы, ИАПФ. Наилучшие результаты по данному показателю выявлены у β-адреноблокаторов и антагонистов кальция, а сочетания и фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов давали довольно высокие значения отсутствия приверженности, значимо превышающие таковые у ингибиторов АПФ и диуретиков (χ2=49,81, p<0,01).

На долю исследованных факторов приходилось 92,5% дисперсии выборки.

Проведенный анализ показал наличие ряда взаимных зависимостей между рассматриваемыми факторами [143,144].

Таблица 23 – Показатели приверженности в зависимости от назначенной медикаментозной терапии

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Вариант терапии | Полная приверженность | | | Частичная приверженность | | | Нет приверженности | | |
| абс. число | % | χ2/Р | абс. число | % | χ2/Р | абс. число | % | χ2/Р |
| Ингибиторы АПФ, n=615 | 195 | 31,7 | 49,81/ 0,01 | 217 | 35,3 | 25,26/ 0,01 | 203 | 33,0 | 51,03/ 0,01 |
| Блокаторы ангиотензиновых рецепторов, n=86 | 34 | 39,5 | 28 | 32,6 | 24 | 27,9 |
| Ингибиторы кальциевых каналов, n=264 | 121 | 45,8 | 90 | 34,1 | 53 | 20,1 |
| β-адреноблокаторы, n=252 | 118 | 46,8 | 97 | 38,5 | 37 | 14,7 |
| Антагонисты I1-имидазолиновых рецепторов, n=138 | 56 | 40,6 | 51 | 37,0 | 31 | 22,5 |
| Диуретики, n=164 | 54 | 32,9 | 49 | 29,9 | 61 | 37,2 |
| Прочие в виде монотерапии, n=37 | 10 | 27,0 | 12 | 32,4 | 15 | 40,5 |
| Сочетания, n=369 | 178 | 48,2 | 95 | 25,7 | 96 | 26,0 |
| Фиксированные комбинации, n=421 | 198 | 47,0 | 112 | 26,6 | 111 | 26,4 |

**3.4 Фармакоэпидемиология антигипертензивных препаратов и приверженность к лечению у больных молодого и старшего возраста**

В ходе анализа фармакоэпидемиологических показателей было обращено внимание на наличие определенных различий по большинству исследованных показателей, связанных с возрастом респондентов. Это побудило нас провести распределение пациентов по данному параметру, выделение групп молодых лиц и пациентов старшего возраста и раздельный анализ полученных данных в выделенных подгруппах [145].

В таблице 24 представлено распределение сформированной группы больных молодого возраста в зависимости от степени повышения АД и назначенных антигипертензивных препаратов.

Таблица 24 – Распределение обследованной группы в зависимости от степени повышения АД и антигипертензивной медикаментозной терапии у пациентов молодого возраста (25-45 лет)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Антигипер­тензивная терапия | АГ I ст., n=274 | | АГ II ст., n=207 | | АГ III ст., n=33 | | Всего, n=514 | |
| абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| Монотерапия: | 274 | 100,0 | 132 | 63,8 | 11 | 33,3 | 417 | 81,1 |
| 1) β-адреноблокаторы | 3 | 1,1 | 7 | 3,4 | 4 | 12,1 | 14 | 2,7 |
| 2) блокаторы кальциевых каналов | 20 | 7,3 | 16 | 7,7 | 2 | 6,1 | 38 | 7,4 |
| 3) ингибиторы АПФ | 155 | 56,6 | 64 | 30,9 | 1 | 3,0 | 220 | 42,8 |
| 4) антагонисты рецепторов ангиотензина | 33 | 12,0 | 23 | 11,1 | 2 | 6,1 | 58 | 11,3 |
| 5) диуретические средства | 62 | 22,6 | 17 | 8,2 | - | - | 79 | 15,4 |
| 6) агонисты I1-имидазолиновых рецепторов | 1 | 0,4 | 5 | 2,4 | 2 | 6,1 | 8 | 1,6 |
| Сочетания | - | - | 18 | 8,7 | 12 | 36,4 | 30 | 5,8 |
| Фиксированные комбинации | - | - | 57 | 27,5 | 10 | 30,3 | 67 | 13,0 |

Монотерапия была назначена при АГ I ст. во всех случаях, II ст. – в 63,8% и III ст. – 33,3%. При I ст. АГ в структуре назначений преобладали ингибиторы АПФ и диуретики, на третьем месте находились антагонисты рецепторов ангиотензина. При АГ II ст. ингибиторы АПФ также оказались наиболее распространенным вариантом терапии. Почти в таком же числе случаев назначались фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов. Антагонисты рецепторов ангиотензина также оказались на третьем месте и назначались с той же частотой, как и при АГ I ст.

АГ III ст. чаще всего лечили путем назначения сочетаний препаратов, на втором месте оказались фиксированные комбинации, на третьем – β-адреноблокаторы. В целом по группе, за счет большей численности пациентов с АГ I ст., преобладали ИАПФ (42,8%). Диуретики назначались в 15,4%, на третьем месте оказались фиксированные комбинации (13,0%).

Таким образом, назначенную терапию в целом трудно счесть соответствующей современным требованиям в первую очередь за счет достаточно частого изолированного назначения диуретиков, даже при АГ II ст. Недостаточно часто использовалась медикаментозная терапия в виде наиболее эффективных и удобных для применения фиксированных комбинаций.

На рисунке 16 представлено распределение пациентов молодого возраста в зависимости от приверженности к антигипертензивной терапии по данным теста Мориски-Грина и прямого опроса пациента в соответствии с разработанными критериями.

|  |  |
| --- | --- |
| Тест Мориски-Грина | Прямой опрос |

Рисунок 16 – Приверженность обследованных больных АГ молодого возраста к антигипертензивной терапии

При определении приверженности с помощью теста Мориски-Грина наличие таковой было определено только в 36,8%, что является довольно низким показателем [145].

Использование данных прямого опроса пациента дало распределение данной категории на 3 неравных группы – полной приверженности (38,3%), неполной приверженности – 33,7% и отсутствия приверженности – 28,0%. Соответствие наличия приверженности по опроснику Мориски-Грина и полной приверженности по данным прямого опроса пациентов лечащими врачами составило 95,8% (p<0,001).

В таблице 25 сведены данные о зависимости приверженности к антигипертензивной терапии от назначенных препаратов в целом по группе больных молодого возраста.

Анализ приверженности пациентов к лечению был проведен при их распределении по разработанной трехступенчатой шкале. При этом выявлено, что наиболее высокая частота полной приверженности была выявлена при использовании сочетаний медикаментозных препаратов, что неудивительно, учитывая структуру назначений в зависимости от степени повышения АД. Различия с показателем при монотерапии в целом были значимыми (χ2=9,453, р=0,022). Также наиболее низким оказался показатель отсутствия приверженности, составивший 16,7%.

Наихудшие результаты были выявлены в отношении β-адреноблокаторов. Отсутствие приверженности наблюдалось в 42,9% случаев, а полная приверженность – только в 28,6%. Следует отметить, что это распределение было проведено на небольшом числе случаев. Ненамного выше, чем у β-адреноблокаторов, была частота полной приверженности у пациентов, которым назначали ингибиторы АПФ. Однако значительно большей у их была доля больных, отнесенных в категорию неполной приверженности.

Следует указать на более высокие показатели полной приверженности у пациентов, получавших антагонисты рецепторов ангиотензина. Назначение диуретических средств также соответствовало невысокой приверженности (полная – только 31,6%, отсутствие – 38,0%).

Различия между объединенными показателями монотерапии и сочетаниями имели статистическую значимость (χ2=15,66, р=0,048), но не имели между монотерапией и фиксированными комбинациями (χ2=3,216, р=0,201).

Таблица 25 – Зависимость приверженности к медикаментозной антигипертензивной терапии от класса препаратов у пациентов молодого возраста

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Антигипертензивная терапия | Приверженность | | | | | | | | |
| полная, n=197 | | | частичная, n=173 | | | нет, n=144 | | |
| абс.ч. | % | χ2/Р | абс.ч. | % | χ2/Р | абс.ч. | % | χ2/Р |
| Монотерапия, n=417 | 147 | 35,3 | 15,66/ 0,048 | 146 | 35,0 | 7,86/ >0,1 | 124 | 29,7 | 9,52/  >0,05 |
| 1) β-адреноблокаторы, n=14 | 4 | 28,6 | 4 | 28,6 | 6 | 42,9 |
| 2) блокаторы кальциевых каналов, n=38 | 16 | 42,1 | 14 | 36,8 | 8 | 21,1 |
| 3) ингибиторы АПФ, n=220 | 72 | 32,7 | 86 | 39,1 | 62 | 28,2 |
| 4) антагонисты рецепторов ангиотензина, n=58 | 27 | 46,6 | 15 | 25,9 | 16 | 27,6 |
| 5) диуретические средства, n=79 | 25 | 31,6 | 24 | 30,4 | 30 | 38,0 |
| 6) агонисты I1-имидазолиновых рецепторов, n=8 | 3 | 37,5 | 3 | 37,5 | 2 | 25,0 |
| Сочетания, n=30 | 19 | 63,3 | 6 | 20,0 | 5 | 16,7 |
| Фиксированные комбинации, n=67 | 31 | 46,3 | 21 | 31,3 | 15 | 22,4 |
| Примечание – \* различия между группами имеют статистическую значимость, описание в тексте | | | | | | | | | |

В таблице 26 представлены данные о связях некоторых вариантов антигипертензивной терапии и степени подъема АД с уровнем приверженности к лечению пациентов молодого возраста.

Таблица 26 – Влияние варианта антигипертензивной терапии на приверженность в зависимости от степени повышения АД у лиц молодого возраста

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Антигипертензивная терапия | Привержен­ность | АГ I ст. | | АГ II ст. | | АГ III ст. | |
| абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| Монотерапия, n=395, в т.ч.: | полная | 83/270 | 30,7 | 53/120 | 41,2\* | 4/5 | 80,0\* |
| неполная | 98/270 | 36,3 | 40/120 | 33,3 | 1/5 | 20,0 |
| нет | 89/270 | 33,0 | 27/120 | 22,5\* | - | - |
| блокаторы кальциевых каналов, n=38 | полная | 6/20 | 30,0 | 8/16 | 50,0 | 2/2 | 100 |
| неполная | 8/20 | 40,0 | 6/16 | 37,5 | - | - |
| нет | 6/20 | 30,0 | 2/16 | 12,5 | - | - |
| ингибиторы АПФ, n=220 | полная | 46/155 | 29,7 | 26/64 | 40,6 | - | - |
| неполная | 62/155 | 40,0 | 23/64 | 35,9 | 1/1 | 100 |
| нет | 47/155 | 30,3 | 15/64 | 23,4 | - | - |
| антагонисты рецепторов ангиотензина, n=58 | полная | 12/33 | 36,4 | 13/23 | 56,5 | 2/2 | 100 |
| неполная | 10/33 | 30,3 | 5/23 | 21,7 | - |  |
| нет | 11/33 | 33,3 | 5/23 | 21,7 | - |  |
| диуретические средства, n=79 | полная | 19/62 | 30,6 | 6/17 | 35,3 | - | - |
| неполная | 18/62 | 29,0 | 6/17 | 35,3 | - | - |
| нет | 25/62 | 40,3 | 5/17 | 29,4 | - | - |
| Сочетания, n=30 | полная | - | - | 10/18 | 66,6 | 9/12 | 75,0 |
| неполная | - | - | 4/18 | 22,2 | 2/12 | 16,7 |
| нет | - | - | 4/18 | 22,2 | 1/12 | 8,3 |
| Фиксированные комбинации, n=67 | полная | - | - | 24/57 | 42,1 | 7/10 | 70,0 |
| неполная | - | - | 20/57 | 35,1 | 1/10 | 10,0 |
| нет | - | - | 13/57 | 22,8 | 2/10 | 20,0 |
| Примечание – \* - различия с подгруппой пациентов с АГ I ст. имеют статистическую значимость | | | | | | | |

Как видно из таблицы, приверженность ко всем вариантам терапии увеличивалась при более высокой степени повышения АД. Так, для монотерапии в целом полная приверженность наблюдалась в 30,7% случаев при АГ I ст., 41,2% - II ст. и 80,0% - III ст. (p<0,05). Аналогично снижался показатель отсутствия приверженности. То же прослеживалось для каждой группы препаратов, однако при раздельном анализе по ним значимые различия отсутствовали. Так же и при использовании сочетаний препаратов не было значимых различий по структуре приверженности между группами пациентов с АГ II и III ст. Приверженность к использованию фиксированных комбинаций оказалось выше у больных с АГ III ст. по сравнению со II за счет неполной приверженности.

Таким образом, влияние фактора степени повышения АД оказалось значимым для всех вариантов фармакотерапии.

У больных АГ, включенных в исследование, лишь в небольшом числе случаев имелись факторы болезни, традиционно анализируемые в плане влияния на приверженность (сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания и осложнения АГ). Нами не было выявлено также различий по степени приверженности, связанной с полом респондентов, как в целом по всей группе, так и при распределении по возрастам.

Определенный интерес представляло влияние экономических факторов. Следует учитывать, что группа молодых лиц с АГ была неоднородной в этом отношении. Несмотря на то, что все лица данной возрастной категории относятся к наиболее экономически активному населению, уровень их доходов в зависимости от возраста существенно различался, был минимальным у наиболее молодых лиц и увеличивался с возрастом.

В таблице 27 представлено распределение результатов исследования от экономического статуса респондентов.

Таблица 27 – Зависимость приверженности от экономического статуса у пациентов молодого возраста

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Экономический статус | Полная приверженность | | Частичная приверженность | | Нет приверженности | |
| абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| Ниже среднего, n=295 | 105 | 35,6 | 97 | 32,9 | 93 | 31,5 |
| Выше среднего, n=219 | 92 | 42,0 | 76 | 34,7 | 51 | 23,3 |

Значимых различий по частоте полной приверженности не было выявлено, хотя она была несколько больше у пациентов с экономическим статусом выше среднего. Эта особенность проявлялась за счет лиц с отсутствием приверженности, которая у респондентов с экономическим статусом выше среднего выявлялась на 26,0% реже.

В таблице 28 представлены данные о зависимости приверженности от источника антигипертензивных препаратов.

У 151 больного применялись только препараты, получаемые в организациях здравоохранения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи (ГОБМП), а 233 лечились исключительно за свой счет. Несмотря на то, что наиболее высоким оказался показатель приверженности у лиц, получавших бесплатное лекарственное обеспечение, статистически значимых различий между всеми группами не было.

Таблица 28 – Зависимость приверженности от источника препаратов антигипертензивной терапии у пациентов молодого возраста

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Источник препаратов | Полная приверженность | | Частичная приверженность | | Нет приверженности | |
| абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| Обеспечение в рамках ГОБМП, n=151 | 68 | 45,0 | 44 | 29,1 | 39 | 25,8 |
| Смешанный, n=120 | 47 | 39,2 | 43 | 35,8 | 30 | 25,0 |
| Средства пациентов, n=243 | 82 | 33,7 | 86 | 35,4 | 75 | 30,9 |

В таблице 29 представлены результаты факторного анализа.

Таблица 29 – Вклад исследованных факторов (%) в показатели дисперсии приверженности в группе больных молодого возраста в зависимости от степени повышения АД

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Факторы | Группа обследованных | | | |
| Общая | АГ I ст. | АГ II ст. | АГ III ст. |
| Степень повышения АД | 54,43 | - | - | - |
| Вариант медикаментозной фармакотерапии | 15,66 | 38,75 | 51,30 | 43,25 |
| Экономический статус | 10,07 | 16,52 | 12,19 | 9,75 |
| Возраст | 9,45 | 27,61 | 23,85 | 29,60 |
| Источник препаратов | 8,04 | 13,95 | 10,60 | 15,40 |
| Пол | 2,35 | 3,17 | 2,06 | 2,00 |

В общей группе обследованных ведущим фактором, влияющим на приверженность, оказался уровень повышения АД. Его вклад в структуре составил 54,43%. Далее факторы распределились следующим образом, вариант медикаментозной терапии – экономический статус – возраст – источник препаратов. Однако при распределении по группам в зависимости от степени повышения АД структура факторов по значимости сделалась иной. Во всех подгруппах ведущим оказался вариант медикаментозной терапии, охватывающий от 38,75 до 51,30% дисперсии. Наиболее высоким вклад этого фактора оказался при АГ II ст. На втором месте в группах оказался фактор возраста, а не экономический статус. Вклад в дисперсию его находился в пределах 23,85-29,60% и был наибольшим при АГ III ст.

На третьем месте в подгруппах АГ I и II ст. оказался экономический статус, при III ст. – источник препаратов. Минимальное значение в каждый из подгрупп, как и в группе в целом, имел гендерный фактор [145].

В таблице 30 представлено распределение в зависимости от формы и степени повышения АД и назначенных антигипертензивных препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста.

Среди 556 пациентов данной категории преобладали больные с ИСАГ, на втором месте находилась АГ II ст., на третьем – III ст.

Структура антигипертензивной терапии, как и следовало ожидать, главным образом зависела от степени повышения АД. Так, при АГ I ст. превалировала монотерапия. В ее структуре преобладали ингибиторы АПФ (35,6%) и диуретики (25,3%).

Очень низкой оказалась частота применения β-адреноблокаторов, агонистов рецепторов ангиотензина. В то же время, у ряда больных (14,9%) применялись сочетания и фиксированные комбинации препаратов.

Таблица 30 – Распределение больных пожилого и старческого возраста в зависимости от степени повышения АД и антигипертензивной медикаментозной терапии

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Антигипертензивная терапия | АГ I ст., n=87 | | АГ II ст., n=150 | | АГ III ст., n=122 | | ИСАГ, n=197 | | Всего, n=556 | |
| абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| Монотерапия: | 74 | 85,1 | 125 | 83,3 | 25 | 20,5 | 97 | 49,2 | 321 | 57,7 |
| 1) β-адреноблокаторы | 2 | 2,3 | 19 | 12,7 | 6 | 4,9 | 14 | 7,1 | 41 | 7,4 |
| 2) блокаторы кальциевых каналов | 9 | 10,3 | 27 | 18,0 | 7 | 5,7 | 14 | 7,1 | 57 | 10,3 |
| 3) ингибиторы АПФ | 31 | 35,6 | 42 | 28,0 | 3 | 2,5 | 27 | 13,7 | 103 | 18,5 |
| 4) антагонисты рецепторов ангиотензина | 2 | 2,3 | 3 | 2,0 | 0 | 0,0 | 3 | 1,5 | 8 | 1,4 |
| 5) диуретические средства | 22 | 25,3 | 11 | 7,3 | 0 | 0,0 | 8 | 4,1 | 41 | 7,4 |
| 6) агонисты I1-имидазолиновых рецепторов | 6 | 6,9 | 20 | 13,3 | 9 | 7,4 | 27 | 13,7 | 62 | 11,2 |
| 7) прочие варианты монотерапии | 2 | 2,3 | 3 | 2,0 | 0 | 0,0 | 4 | 2,0 | 9 | 1,6 |
| Сочетания | 2 | 2,3 | 7 | 4,7 | 44 | 36,1 | 51 | 25,9 | 104 | 18,7 |
| Фиксированные комбинации | 11 | 12,6 | 18 | 12,0 | 53 | 43,4 | 49 | 24,9 | 131 | 23,6 |

Очень высокой оказалась частота монотерапии у больных АГ II ст. (83,3%). На первом месте в ее структуре находились ингибиторы АПФ, на втором – блокаторы кальциевых каналов, на третьем – агонисты I1-имидазолиновых рецепторов. Использование фиксированных комбинаций имело место только в 12% случаев, что является очень низким показателем при данной степени повышения АД.

Обратная ситуация наблюдалась у пациентов с АГ III ст. Монотерапия проводилась только в 20,5% случаев, причем в ее структуре преобладали агонисты I1-имидазолиновых рецепторов. Наиболее часто были назначены фиксированные комбинации (43,4%) и сочетания применялись 31,6% случаев.

У половины больных с ИСАГ была использована монотерапия, в структуре которой преобладали ингибиторы АПФ и агонисты I1-имидазолиновых рецепторов (по 13,7%). Также примерно равной была частота назначения сочетаний препаратов и их фиксированных комбинаций.

В целом по группе монотерапия применялась в 57,7% случаев с небольшим преобладанием ингибиторов ИАПФ. В 23,6% использовались фиксированные комбинации и в 18,7% - сочетания. Обращает на себя внимание достаточно низкая относительной современной терапевтической практики частота рекомендаций сочетанной терапии, особенно учитывая возраст больных и частоту сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

На рисунке 17 представлены данные о степени приверженности обследованных к антигипертензивной терапии.

|  |  |
| --- | --- |
| Тест Мориски-Грина | Прямой опрос |

Рисунок 17 – Приверженность обследованных больных АГ пожилого и старческого возраста к антигипертензивной терапии

Согласно результатам теста Мориски-Грина наличие приверженности выявлено в 41,7% случаев. Заметно, что этот показатель несколько выше уровня у молодых больных, хотя различия не имели статистической значимости.

По данным прямого опроса пациентов полная приверженность наблюдалась несколько чаще, чем частичная (43,3% и 33,8% соответственно). Отсутствие приверженности наблюдалось в 22,8% случаев.

В таблице 31 представлены данные о взаимосвязи варианта проводимой фармакотерапии АГ и приверженности к ней в данной возрастной группе.

Наиболее высокая частота полной приверженности прослеживалась в группе применения фиксированных комбинаций препаратов, а при монотерапии – β-адреноблокаторов, антагонистов рецепторов ангиотензина и агонистов I1-имидазолиновых рецепторов. В среднем по группе монотерапии этот показатель составил 41,4%. Существенно ниже его полная приверженность наблюдалась при назначении ингибиторов ИАПФ и в подгруппе прочих вариантов терапии.

Таблица 31 – Зависимость приверженности пациентов пожилого и старческого возраста к медикаментозной антигипертензивной терапии от класса препарата

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Антигипертензивная терапия | Приверженность | | | | | |
| полная, n=241 | | частичная, n=188 | | нет, n=127 | |
| абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| Монотерапия, n=321 | 133 | 41,4 | 106 | 33,0 | 82 | 25,5 |
| 1) β-адреноблокаторы, n=41 | 22 | 53,7 | 11 | 26,8 | 8 | 19,5 |
| 2) блокаторы кальциевых каналов, n=57 | 24 | 42,1 | 21 | 36,8 | 12 | 21,1 |
| 3) ингибиторы АПФ, n=103 | 34 | 33,0 | 41 | 39,8 | 28 | 27,2 |
| 4) антагонисты рецепторов ангиотензина, n=8 | 4 | 50,0 | 2 | 25,0 | 2 | 25,0 |
| 5) диуретические средства, n=41 | 16 | 39,0 | 10 | 24,4 | 15 | 36,6 |
| 6) агонисты I1-имидазолиновых рецепторов, n=62 | 30 | 48,4 | 19 | 30,6 | 13 | 21,0 |
| Прочие варианты монотерапии, n=9 | 3 | 33,3 | 2 | 22,2 | 4 | 44,4 |
| Сочетания, n=104 | 45 | 43,3 | 37 | 35,6 | 22 | 21,2 |
| Фиксированные комбинации, n=131 | 63 | 48,1 | 45 | 34,4 | 23 | 17,6 |

Отсутствие приверженности среди всех обследованных реже всего наблюдалось при назначении фиксированных комбинаций препаратов, монотерапии β-адреноблокаторами, агонистами I1-имидазолиновых рецепторов и антагонистами кальциевых каналов. Высокие значения отсутствия приверженности характеризовали терапию диуретиками и нечасто назначаемые прочие варианты монотерапии. Достаточно высокой оказалась приверженность к применению сочетаний нескольких изолированных лекарственных форм.

При этом различия между по приверженности между отдельными препаратами были незначимыми. Так, при парном анализе по критерию между применением β-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ χ2=5,273 р=0,072,   
β-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов - χ2=1,438, р=0,488.

При сравнении всех вариантов монотерапии с применением сочетаний препаратов определено χ2=0,920, р=0,626, с применением фиксированных комбинаций χ2=4,061, р=0,132.

В таблице 32 представлено распределение данных о зависимости приверженности от варианта лечения по форме и степени АГ.

Таблица 32 – Влияние варианта антигипертензивной терапии на приверженность в зависимости от степени повышения АД у лиц пожилого и старческого возраста

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Антигипертензивная терапия | Приверженность | АГ I ст. | | АГ II ст. | | АГ III ст. | | ИСАГ | |
| абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Монотерапия, n=321, в т.ч.: | полная | 22/74 | 29,7 | 57/125 | 45,6 | 13/25 | 52,0 | 41/97 | 42,3 |
| частичная | 25/74 | 33,8 | 43/125 | 34,4 | 8/25 | 32,0 | 30/97 | 30,9 |
| нет | 27/74 | 36,5 | 25/125 | 20,0 | 4/25 | 16,0 | 26/97 | 26,8 |
| β-адреноблокаторы, n=41 | полная | 1/2 | 50,0 | 11/19 | 57,9 | 3/6 | 50,0 | 7/14 | 50,0 |
| частичная | 1/2 | 50,0 | 4/19 | 21,1 | 2/6 | 33,3 | 4/14 | 28,6 |
| нет | 0 | 0,0 | 4/19 | 21,1 | 1/6 | 16,7 | 3/14 | 21,4 |
| Блокаторы кальциевых каналов, n=57 | полная | 3 | 33,3 | 13 | 48,1 | 4 | 57,1 | 4 | 28,6 |
| частичная | 4 | 44,4 | 9 | 33,3 | 2 | 28,6 | 6 | 42,9 |
| нет | 2 | 22,2 | 5 | 18,5 | 1 | 14,3 | 4 | 28,6 |
| Ингибиторы АПФ, n=103 | полная | 8 | 25,8 | 14 | 33,3 | 1 | 33,3 | 11 | 40,7 |
| частичная | 11 | 35,5 | 19 | 45,2 | 2 | 66,7 | 9 | 33,3 |
| нет | 12 | 38,7 | 9 | 21,4 | 0 | 0,0 | 7 | 25,9 |

Продолжение таблицы 32

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Антагонисты рецепторов ангиотензина, n=8 | полная | 0 | 0,0 | 2 | 66,7 | 0 | - | 2 | 66,7 |
| частичная | 1 | 50,0 | 1 | 33,3 | 0 | - | 0 | 0,0 |
| нет | 1 | 50,0 | 0 | 0,0 | 0 | - | 1 | 33,3 |
| Диуретические средства, n=41 | полная | 8 | 36,4 | 5 | 45,5 | 0 | - | 3 | 37,5 |
| частичная | 4 | 18,2 | 3 | 27,3 | 0 | - | 3 | 37,5 |
| нет | 10 | 45,5 | 3 | 27,3 | 0 | - | 2 | 25,0 |
| Агонисты I1-имидазолиновых рецепторов, n=62 | полная | 2 | 33,3 | 11 | 55,0 | 5 | 55,6 | 12 | 44,4 |
| частичная | 3 | 50,0 | 6 | 30,0 | 2 | 22,2 | 8 | 29,6 |
| нет | 1 | 16,7 | 3 | 15,0 | 2 | 22,2 | 7 | 25,9 |
| Прочие варианты монотерапии, n=9 | полная | 0 | 0,0 | 1 | 33,3 | 0 | - | 2 | 50,0 |
| частичная | 1 | 50,0 | 1 | 33,3 | 0 | - | 0 | 0,0 |
| нет | 1 | 50,0 | 1 | 33,3 | 0 | - | 2 | 50,0 |
| Сочетания, n=30 | полная | 0 | 0,0 | 4 | 57,1 | 27 | 61,4 | 14 | 27,5 |
| частичная | 2 | 100,0 | 1 | 14,3 | 11 | 25,0 | 23 | 45,1 |
| нет | 0 | 0,0 | 2 | 28,6 | 6 | 13,6 | 14 | 27,5 |
| Фиксированные комбинации, n=67 | полная | 5 | 45,5 | 10 | 55,6 | 31 | 58,5 | 17 | 34,7 |
| частичная | 3 | 27,3 | 5 | 27,8 | 13 | 24,5 | 24 | 49,0 |
| нет | 3 | 27,3 | 3 | 16,7 | 9 | 17,0 | 8 | 16,3 |

При АГ I ст. чаще всего назначались ингибиторы АПФ, полная приверженность к приему которых отмечалась только в ¼ случаев. В 1/3 случаев она наблюдалась при назначении антагонистов кальциевых каналов и диуретиков. Наилучший показатель был также при использовании фиксированных комбинаций – 45,5%.

При АГ II ст. наблюдалась более высокая приверженность, при монотерапии составившая 45,6%, тогда как отсутствие – 20,0%. Более высокой она оказалась при применении β-адреноблокаторов, сочетаний и фиксированных комбинаций препаратов, низкая для приема ИАПФ и диуретиков.

При АГ III ст. полная приверженность к монотерапии наблюдалась в 52,0% случаев, фиксированных комбинаций – 58,5% и сочетаний – 61,4%. Соответственно относительно ниже было число пациентов, с отсутствием приверженности (16,0% для монотерапии, 17,0% для фиксированных комбинаций и только 13,6% - лучший результат – для применения сочетаний препаратов).

Заметное преимущество над применением сочетаний препаратов у монотерапии и фиксированных комбинаций было выявлено только при ИСАГ. Так, монотерапия дала показатель полной приверженности 42,3%, отсутствие – 26,8%, фиксированные комбинации – 34,7% и 16,3%, сочетания – 27,5% и 27,5% соответственно. Т.е. мы видим наиболее высокий показатель полной приверженности при монотерапии и низкий отсутствия приверженности при применении фиксированной комбинации. В структуре монотерапии наилучшие показатели были определены для β-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ, худшие у диуретиков и антагонистов кальциевых каналов.

В таблице 33 представлено распределение зависимости от экономического статуса респондентов.

Таблица 33 – Зависимость приверженности больных пожилого и старческого возраста от экономического статуса

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Экономический статус | Полная приверженность | | Частичная приверженность | | Нет приверженности | |
| абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| Ниже среднего, n=303 | 127 | 41,9 | 97 | 32,0 | 79 | 26,1 |
| Выше среднего, n=253 | 114 | 45,1 | 91 | 36,0 | 48 | 19,0 |

Значимых различий ни по одной из градаций приверженности выявлено не было (χ2=3,996, р=0,136), хотя имелась тенденция к повышению полной и частичной приверженности у обследованных с более высоким экономическим статусом.

В таблице 34 представлена зависимость приверженности от источника принимаемых препаратов.

Таблица 34 – Зависимость приверженности больных пожилого и старческого возраста от источника препаратов антигипертензивной терапии

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Источник препаратов | Полная приверженность | | Частичная приверженность | | Нет приверженности | |
| абс.ч. | % | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| Обеспечение в рамках ГОБМП, n=233 | 137 | 58,8 | 61 | 26,2 | 35 | 15,0 |
| Смешанный, n=225 | 78 | 34,7 | 95 | 42,2 | 52 | 23,1 |
| Средства пациентов, n=98 | 26 | 26,5 | 32 | 32,7 | 40 | 40,8 |

Наблюдалось существенное превышение частоты полной приверженности при обеспечении в рамках ГОБМП, причем различие с двумя остальными категориями было значимым (χ2=24,12, р<0,001).

Соответственно, в вышеуказанной категории пациентов реже выявлялась частичная приверженность (различия значимы со смешанным источником препаратов) и отсутствия приверженности (различия значимы с категорией лиц, лечащихся за свой счет. Различия по отсутствию приверженности между группами были значимыми (χ2=26,03, р<0,001).

В таблице 35 представлены результаты факторного анализа.

Таблица 35 – Вклад исследованных факторов (%) в показатели дисперсии приверженности у больных пожилого и старческого возраста в зависимости от степени повышения АД

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Факторы | Группа обследованных | | | | |
| Общая | АГ I ст. | АГ II ст. | АГ III ст. | ИСАГ |
| Степень повышения АД | 40,61 | - | - | - | - |
| Вариант медикаментозной терапии | 16,78 | 36,37 | 54,18 | 44,76 | 26,18 |
| Экономический статус | 12,21 | 14,43 | 15,28 | 14,33 | 22,27 |
| Возраст | 9,48 | 27,71 | 16,48 | 16,63 | 16,78 |
| Источник препаратов | 16,20 | 17,28 | 12,37 | 21,15 | 28,30 |
| Пол | 4,71 | 4,21 | 1,69 | 3,13 | 6,47 |

Как и следовало ожидать, в общей группе обследованных ведущим фактором среди проанализированных являлась степень повышения АД. Ее вклад превышал 40%, но был существенно более низким, если сравнивать с выделенной группой лиц молодого возраста. На втором месте находился вариант медикаментозной терапии, далее источник препаратов, экономический статус пациентов. Наименее значимыми оказались популяционные факторы (возраст и пол).

При распределении пациентов по форме и степени АГ были получены результаты, несколько отличные от общей группы. Так, при АГ I ст. наиболее значимым фактором оказался вариант медикаментозной терапии, зато на втором месте оказался возраст, далее источник препаратов и экономический статус.

У больных с АГ II ст. резко возрастал уровень значимости варианта медикаментозной терапии. Примерно равные показатели вклада были выявлены для параметров возраста, экономического статуса и источника препаратов, тогда как вклад фактора пола снизился до исчезающе малого.

При АГ III ст. также максимальный вклад вносил фактор варианта медикаментозной терапии. Существенно увеличилась роль источника препаратов, что неудивительно, учитывая большой объем используемой фармакотерапии. Менее значимыми оказались возраст и экономический статус.

У пациентов с ИСАГ на первом месте в структуре факторов оказался источник препаратов, а вариант терапии – только на втором. Существенную роль играл экономический статус и меньшую – возраст и пол обследованных.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Пожизненная антигипертензивная фармакотерапия является в настоящее время единственным доказано эффективным подходом к лечению эссенциальной артериальной гипертензии [146, 147]. В случае адекватной клинической эффективности ее проведение обеспечивает профилактику всех сосудистых осложнений (как коронарных, церебральных, почечных, со стороны сетчатки и артерий нижних конечностей), особенно если параллельно осуществляются необходимые мероприятия по профилактике атеросклеротических поражений [148, 149].

Антигипертензивная терапия проводится практически исключительно на амбулаторно-поликлиническом уровне. Использование ресурсов скорой медицинской помощи и стационарного лечения свидетельствует о неэффективности проводимой терапии [150, 151]. Антигипертензивная фармакотерапия может быть охарактеризована рядом показателей. Ключевыми из них являются клиническая эффективность назначаемых препаратов для данного пациента и их безопасность, а также степень приверженности больного к лечению, в данном случае – к приему назначенных врачом антигипертензивных препаратов. На популяционном уровне эти компоненты изучаются в рамках фармакоэпидемиологии [152]. Можно сказать, что как широко распространенное и социально-значимое заболевание, требующее продолжительной медикаментозной терапии, АГ является «модельным» состоянием для фармакоэпидемиологических исследований. Тем не менее, в условиях отечественного здравоохранения подобных работ практически не проводилось.

В настоящее время медицина и система здравоохранения располагают широким спектром антигипертензивных препаратов, относящихся к нескольким различным классам [153]. Основным трендом в последние десятилетия является создание и широкое клиническое применение комбинированных препаратов, объединяющих в одной лекарственной форме действующие вещества различных фармакологических групп. Этот подход увеличивает эффективность лечения за счет целенаправленного подбора дозы эффектов и, как полагают, способствует повышению приверженности за счет снижения числа ежедневно потребляемых лекарственных форм. По данным ряда исследований, внедрение комбинированных препаратов позволило значимо улучшить результативность лечения [154, 155].

В условиях отечественного здравоохранения лечение артериальной гипертензии на амбулаторно-поликлиническом уровне осуществляется в соответствии протоколами диагностики и лечения. Тем не менее, при терапии неосложненной АГ врачу предоставляется достаточно широкий выбор вариантов фармакопрепаратов и их сочетаний. В результате на состав применяемой антигипертензивной терапии оказывает влияние уровень компетенции и личное пристрастие врача, осуществляющего назначение, источник фармакопрепаратов, которые могут предоставляться в рамках ГОБМП или приобретаться за счет средств пациентов, финансовые возможности самого пациента. Соответственно, определенное влияние эти факторы оказывают и на формирование и устойчивость приверженности к лечению [156-158].

На основании этих положений было определено направление и сформулирована цель настоящего исследования. В качестве объекта исследования была принята амбулаторно-поликлиническое звено ПМСП г.Семей, в котором на протяжении ряда лет осуществлялись пилотные проекты именно по развитию первичной медико-санитарной помощи. Непосредственно для проведения исследования была осуществлена выборка объектов, включающих ряд учреждений в центре города и на периферии, среди которых случайным образом были выбраны врачи, осуществляющие непосредственное лечение больных АГ, а далее проанализирована генеральная совокупность их пациентов с данным диагнозом.

Определение принадлежности пациентов к клинической группе исследования, отнесение их к одной из категорий по форме и степени эссенциальной АГ, определение состава назначенной фармакотерапии на момент исследования осуществлялось путем анализа официальных источников (амбулаторные карты). Кроме того, осуществлялся опрос врачей в отношении назначаемых ими препаратов и показаний к применению. Опрос пациентов проводился с использованием специально разработанных анкет, включающих сведения о назначенной и применяемой на самом деле фармакотерапии. Кроме того, проводилось однократное анкетирование пациентов в отношении приверженности к лечению с помощью прямого опроса лечащим врачом и опросника Мориски-Грина. Также проводилось определение уровня артериального давления по Короткову в «офисных» условиях.

Всего в исследование были включены 2346 больных.

На различных этапах анализа полученных результатов учитывались следующие моменты: структура назначенной антигипертензивной терапии на уровне классов препаратов, конкретных фармакологических средств и их дозировки; структура реально применяемой пациентами антигипертензивной терапии; наличие отклонений от рекомендованной дозировки медикаментов; степень приверженности к приему назначенных препаратов или альтернативных назначенным; взаимосвязи назначенных препаратов (фармакологического класса) и степени приверженности; особенности структуры фармакотерапии АГ у лиц молодого и пожилого и старческого возрастов; степени влияния иных факторов (возраст, экономические, источник препаратов, наличие хронических сердечнососудистых заболеваний) на приверженность.

Наибольший интерес при анализе структуры фармакотерапии АГ в исследовании представляло выявление соотношений назначаемых и реально применяемых антигипертензивных средств. Кроме того, определенное практическое значение, как мы полагаем, имело выявление тех классов препаратов, которые в наибольшей степени соответствуют ожиданиям пациентов и менее подвержены замене на альтернативные.

В структуре назначений антигипертензивных препаратов, сделанных врачами амбулаторно-поликлинического звена, присутствовали средства практически всех классов, выделяемых в классификации [159]. Не были применены только средства, блокирующие проведение на уровне вегетативных ганглиев и блокаторы пресиноптических окончаний адренергических нейронов. Относительно часто в виде монотерапии использовались ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, β-адреноблокаторы. Реже назначались диуретики, агонисты имидазолиновых рецепторов, антагонисты рецепторов ангиотензина. В единичных случаях были назначены препараты, влияющие на вазомоторные центры головного мозга, альфа-адреноблокаторы.

Те же классы антигипертензивных препаратов доминировали в структуре реально проводимой терапии, у пациентов с достаточно высоким уровнем приверженности. В то же время, у них имелись случаи самовольного применения препаратов, не назначенных врачами, и значительное превышение частоты использования средств, назначаемых в единичных случаях. Среди последних наибольшую роль играли блокаторы пресиноптических окончаний, частота применения которых приближалась к 3%. Кроме того, в структуре лечения наблюдалось существенное число случаев замены одних препаратов другими, в основном относящимися к классу ингибиторов АПФ. Особенно частым данное явление было у пациентов с АГ I ст.

Режим дозирования медикаментозных препаратов по данным лечащих врачей в основном соответствовал степени повышения АД. Кроме отсутствия или ограничения приверженности со стороны больных наблюдались самовольные действия по изменению дозы препарата, в подавляющем большинстве случаев в сторону снижения. Частота такового варьировала в зависимости от степени повышения АД и группы препаратов и находилась в пределах 15-50%. В мировой практике роль данного фактора, характерного для использования антигипертензивной монотерапии, является малоизученной. Нами обнаружены лишь единичные исследования, свидетельствующие о наличии этого феномена и различиях его распространенности в разных странах.

Дополнительно был проведен анализ безопасности одного из самых частых сочетаний антигипертензивного препарата (ИАПФ) с медикаментом из другой фармакологической группы (аспирином), поскольку данные последних исследований позволяют усомниться в полной безобидности такового в отношении функции почек.

В общей сложности частота осложнений, а именно ухудшение функции почек при применении ИАПФ в сочетании с аспирином оказалась существенно выше, чем в группах альтернативной антигипертензивной терапии, вне зависимости от применяемых препаратов.

Однако считается, что использование ИАПФ, напротив, снижает риск почечных осложнений артериальной гипертензиии [160,161].

С другой стороны, в настоящее время возникают сомнения в адекватности применения ИАПФ в лечении именно изолированной артериальной гипертензии, в том числе – и в особенности – у пожилых лиц [162,163].

Имеются данные о наличии риска развития и усугубления почечной недостаточности при применении препаратов данной группы в сочетании с антиагрегантами [164] и препаратами некоторых других классов [165].

При этом опасной в применении в отношении нескольких осложнений считается ацетилсалициловая кислота, которая наиболее распространена в клинической практике в связи с достаточной эффективностью и минимальной стоимостью [166].

Нами был проведен соответствующий анализ, который подтвердил наличие негативных тенденций.

В частности, определена несколько меньшая эффективность применения ИАПФ в отношении ингибиторов ионов кальция и, тем более, комбинированных препаратов, которые в настоящее время считаются стандартом для лечения артериальной гипертензии у пожилых лиц [167].

Одновременно при использовании сочетаний ИАПФ с препаратами ацетилсалициловой кислоты вне зависимости от их дозировки было определено ухудшение почечной функции, более выраженное, хотя и незначимо, в сравнении с другими вариантами антигипертензивной терапии.

Приверженность пациентов к медикаментозной терапии обычно определяется соблюдением наличия и кратности приема фармакопрепаратов. Использование наиболее распространенного опросника Мориски-Грина предусматривает только определение возможности пропуска приема препарата по различным причинам, но никак не реальную ситуацию с приемом конкретного средства, возможность его замены или приема в дозе иной, нежели рекомендованной врачом. Для учета всего комплекса факторов приверженности, определяющих эффективность лечения, нами использован метод прямого опроса, включающий вышеперечисленные моменты и предусматривающий три градации приверженности. Использование ее мы полагаем более адекватным в плане определения клинических результатов антигипертензивной терапии, нежели опросника Мориски-Грина в его модификациях.

Распределение обследованных больных на основании результатов анкетирования показало практически полное соответствие данным опросника Мориски-Грина в подгруппе полной приверженности, тогда как пациенты с отсутствием приверженности к лечению по Мориски-Грину распределились на 2 группы – частичной приверженности и полного отсутствия. Их численность оказалась примерно равной. Согласно нашим данным под отсутствием приверженности мы понимали полное прекращение приема антигипертензивного препарата либо использование его под давлением факторов, связанных с клинически манифестированным подъемом АД, либо использование неэффективного антигипертензивного препарата, альтернативного назначенному врачом. При оценке частоты достижения целевого АД в группах данные пациенты не учитывались.

При анализе степени приверженности в зависимости от возраста и пола не было выявлено значимых различий по гендерному признаку. Принадлежность к возрастной категории 51-60 лет соответствовала наиболее высокой приверженности, 25-40 лет – самой низкой.

Как и следовало ожидать наибольшая частота полной и наименьшая – отсутствие приверженность характеризовали больных АГ III ст.. Подобные данные были получены также в ряде зарубежных исследований [168-170]. Взаимосвязь исходного уровня АГ и степени приверженности вполне объяснимы с точки зрения психологии пациента, который в большинстве случаев достаточно хорошо представляет угрозу высокого уровня АД и ощущает изменения самочувствия, связанные с наличием такового [171].

Однако в группах пациентов с I, II ст. АГ и ИСАГ наблюдался высокий показатель отсутствия приверженности, не имеющий значимых различий по форме и степени. Существенным оказалось только превышение частоты полной приверженности при II ст. над I ст. Вероятно, это свидетельствует о действии аналогичных, не связанных с характеристиками заболевания факторов, снижающих степень комплаенса, выявлению которых посвящалась дальнейшая часть данного раздела исследования. Одним из возможных факторов являлось наличие сопутствующих заболеваний, на роль которых указывают данные работ [172, 173].

Действительно, наличие ИБС, сахарного диабета и их сочетания способствовало более высокому уровню приверженности к антигипертензивной терапии. При этом не отмечалось никаких различий по полной приверженности между подгруппами с наличием сопутствующих заболеваний, а отсутствие таковой было наиболее редким у пациентов с сочетанием ИБС+СД. Однако количество пациентов с данными сопутствующими заболеваниями было не настолько большим, чтобы играть определяющую роль в структуре приверженности. Также определенное повышение числа случаев с хорошим комплаенсом было выявлено у пациентов с наличием сердечно-сосудистых осложнений. Наилучшие результаты прослеживались у больных, перенесших инфаркт миокарда, что соответствует некоторым литературным данным [174]. Однако ни ОНМК в анамнезе, ни развившаяся хроническая сердечная недостаточность без ИМ не соответствовали существенному снижению относительного числа пациентов с отсутствием приверженности.

Имевшуюся в ряде случаев необходимость в приобретении назначенных препаратов и социально-психологические особенности различных групп населения резонной представлялась гипотеза о влиянии экономического статуса обследованных на приверженность. Действительно, нами было установлено снижение относительной частоты полной приверженности в категории лиц с неудовлетворительным статусом в сравнении с удовлетворительным и хорошим. Примерно пропорционально различалась величина категорий с отсутствием приверженности. Тем не менее, ни один из показателей в выделенных подгруппах не имел значимых различий с общей группой пациентов, включенных в исследование.

Исходя из этих результатов, мы пришли к заключению о весьма вероятной роли структуры назначенной терапии в формировании приверженности. Результаты проведенного анализа, как мы полагаем, подтвердили справедливость данной гипотезы.

Наиболее высокие уровни приверженности были выявлены у пациентов, которым назначались сочетания препаратов, фиксированные комбинации, а также современные антигипертензивные средства из групп β-адреноблокаторов и ингибиторов кальциевых каналов. Наихудшими результаты оказались при применении препаратов, не вошедших в число наиболее распространенных и не являющимися доказано эффективными. Кроме того, в целях уточнения структуры антигипертензивной терапии, ее эффективности и степени влияния факторов на приверженность был проведен раздельный анализ результатов у лиц молодого (до 45 лет) и пожилого и старческого (65 лет и старше) возраста. Данные группы имели меньший численный состав, чем лица в возрасте 46-64 года, показатели последних в целом соответствовали средним по группе.

У лиц молодого возраста существенно больший вклад в структуру вносила АГ I ст., имелось лишь минимальное количество пациентов с АГ III ст. и вовсе не было случаев ИСАГ. У данных больных практически не назначались средства относительно редких фармацевтических групп. В структуре монотерапии основную роль играли ингибиторы АПФ и диуретики, крайне редко были назначены сочетания двух и более препаратов и относительно чаще – фиксированные комбинации (13%).

По данным теста Мориски-Грина 63,2% обследованных данной категории не имели приверженности к антигипертензивной терапии, полное отсутствие приверженности было определено в 28% случаев при использовании прямого опроса пациентов лечащим врачом.

Анализ зависимости приверженности от применявшейся антигипертнезивной терапии показал, что наилучшие результаты выявлялись при применении сочетаний нескольких препаратов. Этот феномен был связан с назначением сочетаний главным образом у больных с АГ III ст.. Напротив,   
β-адреноблокаторы, имевшие в общей группе высокий показатель приверженности, у молодых больных оказались на последнем месте как в виду низкой частоты полной, так и высокой – неполной приверженности. Низкие показатели были выявлены также при применении диуретиков и ингибиторов АПФ. Полученные данные не имеют прямых аналогов в доступной отечественной и зарубежной научной литературе. В виду ограниченного числа обследованных влияние экономического фактора рассматривалось в двух градациях – ниже и выше среднего. Не было выявлено значимых различий в зависимости от величины данного фактора. Обеспечение больных в рамках ГОБМП соответствовало несколько более высокой частоте полной и меньше – частичной приверженности, чем смешанный тип обеспечения и приобретение препаратов за счет пациента. Отсутствие приверженности чаще определялось в случае покупки назначенных препаратов. Различия между группами, тем не менее, были незначимыми.

Дисперсионный анализ позволил выявить вклад каждого из исследованных факторов в формирование приверженности. В общей группе пациентов молодого возраста значимым был только вклад степени повышения АД и варианта медикаментозной терапии. При распределении пациентов на подгруппы в зависимости от степени АГ, вариант медикаментозной терапии оказывался доминирующим фактором, на втором месте находился возраст обследованных.

Анализ, проведенный у больных пожилого и старческого возраста, показал значимо большую роль сочетанной комбинированной медикаментозной терапии в структуре лечения. Фиксированные комбинации в существенном числе случаев были назначены даже при I ст. АГ, а при III ст. их частота достигала 80%. Значительно реже были использованы отдельные виды монотерапии, среди которых преобладало назначение ингибиторов АПФ и блокаторов кальциевых каналов. Особенности данной структуры в целом совпадают с данными, представленными в зарубежных исследованиях.

Приверженность в данной группе была несколько выше, чем у молодых лиц, но всё равно ниже, чем по группе в целом. В то же время, по данным прямого опроса отсутствие приверженности наблюдалось реже за счет повышения частоты неполной приверженности. При анализе данного показателя в зависимости от класса назначаемых антигипертензивных препаратов ситуация оказалась диаметрально противоположной выявленной у молодых больных. Первое место по данному показателю занимала монотерапия β-адреноблокаторами, превосходящая даже применение фиксированных комбинаций и сочетаний препаратов. Данная особенность была связана с высокой частотой назначения и приверженностью в преобладающей группе больных с АГ II ст. Также следует отметить существенно лучшие результаты, связанные с назначением фиксированных комбинаций у пациентов с АГ I ст., но не ИСАГ. Не было существенных различий между подгруппами, выделенными в зависимости от экономического статуса у обследованных. Напротив, обеспечение препаратами в рамках ГОБМП соответствовало значительно более высокой частоте полной приверженности, более чем вдвое превышающей таковую при обеспечении за средства пациента. Показатели числа больных с отсутствием приверженности имели обратный характер. Результаты дисперсионного анализа показали весьма высокий вклад варианта медикаментозной терапии в структуре факторов, влияющих на приверженность. Наиболее значимым он был при АГ II ст., а наименьшим – при ИСАГ, где уступил первенство источнику препаратов.

Таким образом, фармакоэпидемиологические факторы показали наличие значимого влияния на приверженность и клинические результаты лечения больных АГ в условиях отечественного здравоохранения. Следует отметить, что этот момент ни в коей мере не учитывается в настоящее время при осуществлении планирования лечебных и организационных мероприятий в системе здравоохранения.

В связи с этим нами разработан и рекомендуется к использованию следующий клинико-организационный алгоритм мероприятий, направленных на улучшение качества помощи больным и снижение вероятности развития побочных эффектов сочетаний препаратов (рисунок 18).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Опрос пациентов в отношении использования антигипертензивных препаратов |  | Опрос врачей в отношении назначения антигипертензивных препаратов |
|  |  |  |
| Оценка адекватности назначения и соответствия применения антигипертензивных препаратов назначению | | |
| Определение и коррекция причин несоответствия применения препаратов назначению |  | Определение и коррекция причин несоответствия назначения препаратов клиническим показаниям |
| Оценка частоты опасных сочетаний, в том числе с препаратами других фармакологических групп | | |
|  |  |  |
| Определение приверженности пациентов к приёму антигипертензивных препаратов  Выявление причин снижения или отсутствия приверженности при их наличии |  |  |
|  |
|  |
|  |  | Коррекция причин снижения или отсутствия приверженности при возможности таковой |

Рисунок 18 – Алгоритм применения результатов фармакоэпидемиологического анализа в лечении артериальной гипертензии.

Основными элементами алгоритма служат оценки соответствия лечения врачебным назначениям, соответствие назначений действующим протоколам диагностики и лечения и приверженность к терапии. Комплекс причин снижения приверженности изложен в работе, а коррекция таковых при возможности осуществляется исключительно индивидуально.

**Выводы**

1. В структуре медикаментозного лечения артериальной гипертензии на уровне амбулаторного звена ПМСП преобладают препараты классов ИАПФ, антагонистов кальциевых каналов, β-адреноблокаторов в виде монотерапии. Реже применяются сочетания и фиксированные комбинации препаратов. Имеются различия в структуре назначенной и используемой пациентами терапии, достигающие 9-12% в зависимости от формы и стадии АГ.

2. При одновременном применении ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и ацетилсалициловой кислоты в качестве антиагрегантного препарата возрастает риск развития почечной недостаточности II ст. и выше (p=0,016) при отсутствии особенностей частоты достижения целевого АД и развития острых нарушений регионарного кровообращения. Наблюдается значимое снижение гломерулярной фильтрации и повышение содержания креатинина через 2 года лечения (на 50,7%, p=0,031).

3. Уровень приверженности пациентов к антигипертензивной терапии является недостаточным (по опроснику Мориски-Грина – 41,5%, по данным прямого опроса – полная – 41,1%, частичная – 32,0%, отсутствует – 26,9%), главным образом за счет больных с невысоким уровнем подъема АД (I степень – отсутствие приверженности в 36,9% случаев, II степень – в 31,6% случаев, III степень – в 9,9% случаев, ИСАГ – в 30,1% случаев, различия значимы в парах I-III степень, II-III степень, ИСАГ-III степень, p<0,01). Имеется зависимость приверженности больных артериальной гипертензией к терапии от класса назначаемых препаратов. Наиболее высокие показатели определены для приема сочетаний нескольких медикаментозных форм (48,2%) и фиксированных комбинаций (47,0%), имеющие значимое превышение над показателем при монотерапии (37,8%, p<0,01; p<0,05 соответственно). Частота достижения целевого уровня АД является наиболее высокой при применении фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов (76-100%), наименьшей – при применении пациентами препаратов с недоказанной эффективностью и монотерапии диуретиками (12-45%, p<0,01).

4. У больных артериальной гипертензией молодого возраста наблюдается преобладание монотерапии, низкая приверженность к лечению (36,8%), значимый вклад в формирование приверженности варианта медикаментозной терапии и экономического фактора. У пациентов пожилого возраста отмечается преобладание сочетаний нескольких препаратов и фиксированных комбинаций, полная приверженность у 41,7%, значимый вклад возраста и источника препаратов.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При формировании национальных стандартов, протоколов, клинических рекомендаций по фармакотерапии артериальной гипертензии необходим учет результатов фармакоэпидемиологических исследований в плане особенностей приверженности к лечению и ее результативности в популяции в зависимости от класса назначаемых препаратов.

2. Применение сочетаний ИАПФ и аспирина рекомендуется с осторожностью и при условии контроля почечной функции и отсутствия ее нарушений в исходном периоде. Целесообразна замена аспирина на другой антиагрегантный препарат, если применение ИАПФ имеет высокий уровень клинической оправданности.

3. Клиническая эффективность и улучшение приверженности пациентов свидетельствуют в пользу более широкого применения комбинированных антигипертензивных препаратов.

3. У больных артериальной гипертензией молодого возраста более адекватным в плане формирования приверженности является назначение фиксированных комбинаций и антагонистов рецепторов ангиотензина, наименее адекватным – β-адреноблокаторов. Назначения надлежит делать с учетом экономического статуса пациентов.

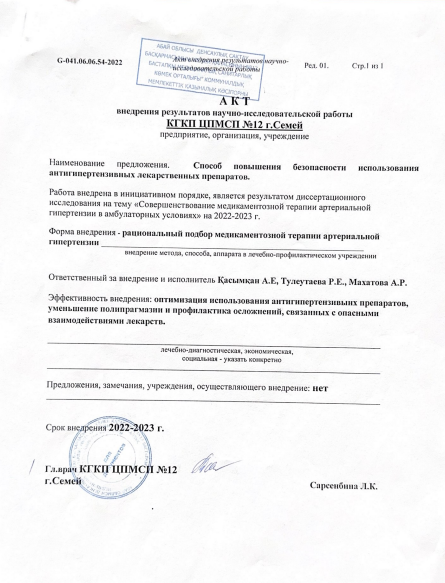
4. В пожилом и старческом возрасте для формирования высокой приверженности рекомендуется назначение (в соответствии с клиническими показаниями) препаратов из группы β-адреноблокаторов, в наименьшей степени – ингибиторов АПФ. Следует учитывать приоритетное значение источника лекарственных препаратов у пациентов данной категории.

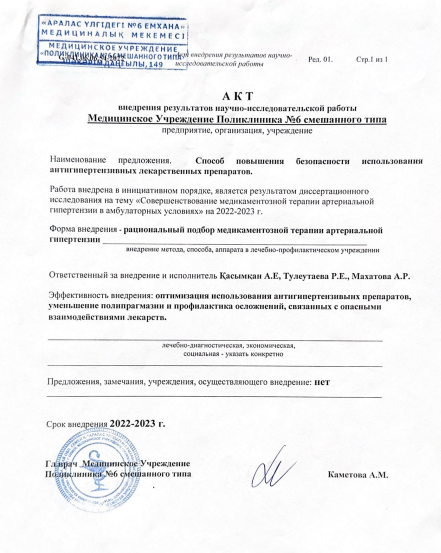
**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ**

1. Flack J.M., Adekola B. Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines // Trends Cardiovasc Med. – 2020. – Vol.30(3). – P.160-164.
2. Melville S., Byrd J.B. Personalized Medicine and the Treatment of Hypertension // Curr Hypertens Rep. – 2019. – Vol.21(2) – P.13.
3. Benetos A., Petrovic M., Strandberg T. Hypertension Management in Older and Frail Older Patients // Circ Res. – 2019. – Vol.124(7). – P.1045-1060.
4. Ott C., Schmieder R.E. Diagnosis and treatment of arterial hypertension 2021. Kidney Int. 2022; 101(1):36-46.
5. Hengel FE, Sommer C, Wenzel U. Arterial Hypertension. Dtsch Med Wochenschr. 2022 Apr;147(7):414-428.
6. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta‐analysis // Lancet. – 2016. - №387. – Р.957-967.
7. Brouwers S., Sudano I., Kokubo Y., Sulaica E.M. Arterial hypertension. Lancet. 2021; 398(10296): 249-261.
8. Carey R.M., Muntner P., Bosworth H.B., Whelton P.K. Prevention and Control of Hypertension: JACC Health Promotion Series. J Am Coll Cardiol. 2018 Sep 11;72(11):1278-1293.
9. Wallentin F., Wettermark B., Kahan T. Drug treatment of hypertension in Sweden in relation to sex, age, and comorbidity // J Clin Hypertens (Greenwich). - 2018. - №20(1). – Р. 106-114.
10. Zhang W., Shi W., Liu Z. et al. A nationwide cross-sectional survey on prevalence, management and pharmacoepidemiology patterns on hypertension in Chinese patients with chronic kidney disease // Sci Rep. – 2019. – Vol.6. – Rep.38768.
11. Burnier M., Egan B.M. Adherence in Hypertension // Circ Res. – 2019. Vol.124(7). – P.1124-1140.
12. Hedegaard U., Kjeldsen L.J., Pottegard A. et al. Improving medication adherence in patients with hypertension: a randomized trial // Am J Med. – 2015. - №128. – Р.1351-1361.
13. Oliveros E., Patel H., Kyung S. et al. Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges. Clin Cardiol. 2020 Feb;43(2): 99-107. doi: 10.1002/clc.23303.
14. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. Nat Rev Nephrol. 2020 Apr;16(4):223-237.
15. Эрина А.М., Rotar O.P., Солнцев В.Н. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации - важность выбора критериев диагностики. Кардиология. 2019; 59(6): 5-11.
16. Статистический сборник «Здоровье населения РК и деятельность организаций здравоохранения в 2020 году». – Нур-Султан, 2021 г.
17. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. Nat Rev Nephrol. 2020 Apr;16(4):223-237.
18. Joffres M., Falaschetti E., Gillespie C. et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study // BMJ Open. 2013 Aug 30;3(8):e003423.
19. Park C., Wang G., Durthaler J.M., Fang J. Cost-effectiveness Analyses of Antihypertensive Medicines: A Systematic Review // Am J Prev Med. – 2017. - №53(6). – S.131-142.
20. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. Первое российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертонии // Качественная клиническая практика. – 2002. - №3. – Р.47-53.
21. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР III // Системные гипертензии. – 2012. - №1. – С.8-15.
22. Белоусов Ю.Б., Шляхто Е.В., Леонова М.В. и др. Результаты национального фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертонией – ПИФАГОР II // Качественная клиническая практика. – 2004. - №1. – С.1–26.
23. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР III (опрос пациентов с АГ) // Системные гипертензии. – 2012. - №2. – С.33-39.
24. Посненкова О.М., Киселев А.Р., Гриднев В.И. и др. Качество медикаментозной терапии у больных артериальной гипертонией в первичном звене здравоохранения. Данные регистра артериальной гипертонии // РФК. - 2011. - №7(6). – С. 725-732.
25. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. - 2008. - №7(6). - С. 2-4.
26. Баланова Ю.А., Вилков В.Г., Доценко А.Н. и др. Результаты второго этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертонии в Российской Федерации (2005-2007 гг.) в рамках Федеральной целевой программы “Профилактика и лечение артериальной гипертонии”. Информационно-статистический сборник. - М.: ГНИЦ ПМ, 2008.
27. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. - 2010. -№3. – С. 5–26.
28. Попугаев А.И., Рыбаков Д.А., Касимов Р.А. и др. Приверженность населения Вологодской области к лечению артериальной гипертонии // Профилактика Заболеваний и Укрепление Здоровья. – 2007. - №3. – С. 32-34.
29. Эйдельман С.Е. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в Санкт-Петербурге на примере Петроградского района // Артериальная Гипертензия. - 2002. - №8(6). – С. 212-216.
30. Джупарова И.А., Борисова О.А. Фармакоэпидемиологическое исследование распространенности артериальной гипертензии и ассоциированных с ней факторов риска у больных Новосибирской области // Сибирский Медицинский Журнал. – 2008. - №8. – С. 76-78.
31. Серов В.А., Рузов В.И., Горбунов В.И. и др. Фармакоэпидемиология гипертонической болезни в Ульяновской области // Артериальная Гипертензия.– 2005. -№11(1). – С. 38-40.
32. Туркасова Е.Ю., Волкова Т.Г., Идрисова Е.М. и др. Фармакоэпидемиологические аспекты лечения артериальной гипертензии в Томской области // Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. – 2005. - №4(6). – С. 4-10.
33. Захаревич О.А., Леонова М.В. Фармакоэпидемиологическое исследование приверженности врачей к назначению гипотензивных лекарственных средств // Качественная Клиническая Практика. - 2011. - №1. – С. 61-64.
34. Mozheyko M, Eregin S, Vigdorchik A et al. A Cross-sectional Survey of Hypertension Diagnosis and Treatment Practices Among Physicians in Yaroslavl Region, Russia // Adv Ther. - 2012.-№29(12). – Р. 1016-25.
35. Хамова Ю.А., Лотков В.С. Фармакоэпидемиологическое исследование антигипертензивных препаратов в г. Самаре // Клиническая Фармакология и Терапия.- 2005.- №14(3).- С. 76-78.
36. Михайлова О.О., Литвин А.Ю., Рогоза А.Н. Влияние модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений на «ускользание» эффективности антигипертензивной терапии // Тер.архив. – 2017. – Т.89, №9. – С.10-14.
37. Баркова Н.Ю., Безруких Е.Е., Стрелкова Л.Р. Немедикаментозное лечение и профилактика артериальной гипертонии в практике участкового терапевта // Вестник Клинической больницы. - №51. – 2013. – С.109-111.
38. Кульчицкая Д.Б., Колбахова С.Н. Немедикаментозные методы лечения больных с артериальной гипертензией // Вестник восстановительной медицины. – 2020. - № 3 (97). – С.65-68.
39. Конради А.О., Соболева A.B., Максимова Т.А. и др. Обучение больных гипертонической болезнью бессмысленная трата времени или реальный инструмент в повышении качества контроля заболевания? // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т.8, №6. - С. 35-39.
40. Collins R, Mac Mahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease// Br Med Bull. - 1994. - №50. – Р. 272–298.
41. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J Hypertens. – 2003. - №21. – Р. 1011–1053.
42. Kim HM, Hwang IC, Choi HM, et al. Prognostic implication of left ventricular hypertrophy regression after antihypertensive therapy in patients with hypertension. Front Cardiovasc Med. 2022 Dec 20;9:1082008. doi: 10.3389/fcvm.2022.1082008.
43. Szilveszter B, Oren D, Molnár L. et al. Subclinical leaflet thrombosis is associated with impaired reverse remodelling after transcatheter aortic valve implantation. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2020 Oct 1;21(10):1144-1151. doi: 10.1093/ehjci/jez256.
44. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G. et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J Hypertens. - 2013. -№25. – Р. 1105–1187.
45. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. World Health Organization (WHO). International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension // J Hypertens. – 2003. - №21. – Р.1983–1992.
46. Chazova IE. Arterial hypertension in the light of current recommendations. Ter Arkh. 2018 Sep 20;90(9):4-7.
47. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Re-appraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // J Hypertens. - 2009.-№27. – Р. 2121–2158.
48. Mancia G, Kjeldsen SE, Kreutz R. et al. Individualized Beta-Blocker Treatment for High Blood Pressure Dictated by Medical Comorbidities: Indications Beyond the 2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Guidelines // Hypertension. – 2022. – Vol.79(6). – P.1153-1166.
49. Wiyonge C.S., Bradley H.A., Volmink J. et al. Cochrane Database // Syst Rev. - 2012. - №11. – CD002003.
50. Esler M., Kjeldsen S.E., Pathak A. et al. Diverse pharmacological properties, trial results, comorbidity prescribing and neural pathophysiology suggest European hypertension guideline downgrading of beta-blockers is not justified // Blood Press. 2022 Dec;31(1):210-224.
51. Zanchetti A., Mancia G. Longing for clinical excellence: a critical outlook into the NICE recommendations on hypertension management: is nice always good? // J Hypertens. – 2012. - №30. – Р. 660–668.
52. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // BMJ. – 2009. – №338. – Р.1665.
53. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists’ Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively- designed overviews of randomised trials // Lancet. – 2013. -№362. – Р. 1527–1535.
54. Wang K.L., Yu W.C., Lu T.M. et al. Amlodipine/valsartan fixed-dose combination treatment in the management of hypertension: A double-blind, randomized trial // J Chin Med Assoc. 2020 Oct;83(10):900-905.
55. Angeli F, Verdecchia P, Masnaghetti S. et al. Treatment strategies for isolated systolic hypertension in elderly patients // Expert Opin Pharmacother. 2020 Oct;21(14):1713-1723.
56. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus // N Engl J Med. – 2010. – Vol.362. – Р.1575–1585.
57. Mann J.F., Schmieder R.E, McQueen M. et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial // Lancet. – 2008. -№372. – Р. 547–553.
58. Webb A.J., Fischer U., Mehta Z., Rothwell P.M. Effects of antihypertensive- drug class on inter-individual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis // Lancet. – 2010. -№375. – Р. 906–915.
59. Баранова Е.И., Большакова О.О. Антигипертензивные препараты центрального действия. Современный взгляд // Артериальная гипертензия. - 2006. – Т.12, №2. – С.125-130.
60. Wald D.S., Law M., Morris J.K., Bestwick J.P., Wald N.J. Combination therapy vs. monotherapy in reducing blood pressure: metaanalysis on 11 000 participants from 42 trials // Am J Med. – 2009. -№122. – Р. 290–300.
61. Şen S, Demirkol D, Kaşkal M. et al. Evaluation of Risk Factors Associated With Antihypertensive Treatment Success Employing Data Mining Techniques. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2022 Jan-Dec;27:10742484221136758.
62. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // N Engl J Med. – 2008. -№358. – Р. 1547–1559.
63. Luca CT, Crisan S, Cozma D. et al. Arterial Hypertension: Individual Therapeutic Approaches-From DNA Sequencing to Gender Differentiation and New Therapeutic Targets. Pharmaceutics. 2021 Jun 9;13(6):856.
64. Thompson A.M., Hu T., Eshelbrenner C.L., Reynolds K., He J., Bazzano L.A. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a metaanalysis // JAMA. – 2011. - №305. – Р. 13–922.
65. Campbell S.M., Reeves D., Kontopantelis E. et al. Effects of pay for performance on the quality of primary care in England // N Engl J Med. - 2019. - №361. – Р. 368–378.
66. Yano Y., Kario K. Anti-hypertensive treatment in metabolic syndrome – focus on ARB or ACE inhibitor // Nihon Rinsho. – 2011. –Vol. 69,suppl 1. – Р.576-581.
67. Carey RM, Moran AE, Whelton PK. Treatment of Hypertension: A Review. JAMA. 2022 Nov 8;328(18):1849-1861. doi: 10.1001/jama.2022.19590.
68. Helmer A, Slater N, Smithgall S. A Review of ACE Inhibitors and ARBs in Black Patients With Hypertension. Ann Pharmacother. 2018 Nov;52(11):1143-1151.
69. Volpe M., Tocci G., Battistoni A., Rubattu S. Angiotensin II Receptor Blocker Neprilysin Inhibitor (ARNI): New Avenues in Cardiovascular Therapy // High Blood Press Cardiovasc Prev. – 2015. - №22(3). – Р. 241-246.
70. Shimada K. The criteria for the selection of antihypertensive drugs by JSH2014 guidelines // Nihon Rinsho. – 2015. - №73(11). – Р. 1841-1845.
71. Baram M., Kommuri A., Sellers S.A., Cohn J.R. ACE inhibitor-induced angioedema // J Allergy Clin Immunol Pract. – 2013. - №1(5). – Р. 442-445.
72. Tocci G., Battistoni A., Passerini J. et al. Calcium channel blockers and hypertension // J Cardiovasc Pharmacol Ther. – 2015. - №20(2). – Р. 121-30.
73. Zhu J, Chen N, Zhou M, et al. Calcium channel blockers versus other classes of drugs for hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Oct 17;10(10):CD003654. doi: 10.1002/14651858.CD003654.pub5.
74. Lu J., Liu F., Chen F., Jin Y., Chen H., Liu D., Cui W. Amlodipine and atorvastatin improve ventricular hypertrophy and diastolic function via inhibiting TNF-α, IL-1β and NF-κB inflammatory cytokine networks in elderly spontaneously hypertensive rats // Biomed Pharmacother. – 2016. - №83. – Р. 330-339.
75. Coppini R., Ferrantini C., Poggesi C., Mugelli A., Olivotto I. Molecular targets and novel pharmacological options to prevent myocardial hypertrophic remodeling // G Ital Cardiol. – 2016. - №17(3). – Р.189-196.
76. Grześk G, Wołowiec Ł, Walukiewicz M, et al. The importance and safety of calcium antagonists in the treatment of hypertension in pregnant women. Pregnancy Hypertens. 2019 Apr;16:85-88.
77. Nagy V.L. Classical antihypertensive drugs: diuretics // Orv Hetil. – 2017. - №158(11). – Р.403-408.
78. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses // J Hypertens. – 2015. - №33(2). – Р. 195–211.
79. Musini V.M., Nazer M., Bassett K., Wright J.M. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension // Cochrane Database Syst Rev. – 2014. – CD003824.
80. Juraschek SP, Simpson LM, Davis BR. et al. The effects of antihypertensive class on gout in older adults: secondary analysis of the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. J Hypertens. 2020 May;38(5):954-960.
81. Gallo G, Volpe M, Rubattu S. Angiotensin Receptor Blockers in the Management of Hypertension: A Real-World Perspective and Current Recommendations // Vasc Health Risk Manag. – 2022. – Vol.18. – P.507-515.
82. Chrysant SG, Chrysant GS. Antihypertensive and cardioprotective effects of three generations of beta-adrenergic blockers: an historical perspective. Hosp Pract (1995). 2022 Aug;50(3):196-202.
83. Marazzi G., Volterrani M., Caminiti G. et al. Comparative long term effects of nebivolol and carvedilol in hypertensive heart failure patients // Journal of Cardiac Failure. – 2011. - №17. – Р. 703–709.
84. Wiysonge C.S., Bradley H.A., Volmink J., Mayosi B.M., Opie L.H. Beta-blockers for hypertension // Cochrane Database Syst Rev. – 2017. – Vol. 20, №1. – CD002003.
85. Olawi N, Krüger M, Grimm D, Infanger M, Wehland M. Nebivolol in the treatment of arterial hypertension. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2019 Sep;125(3):189-201.
86. AlHabeeb W, Mrabeti S, Abdelsalam AAI. Therapeutic Properties of Highly Selective β-blockers With or Without Additional Vasodilator Properties: Focus on Bisoprolol and Nebivolol in Patients With Cardiovascular Disease. Cardiovasc Drugs Ther. 2022 Oct;36(5):959-971.
87. Zhong XL, Dong Y, Xu W. et al. Role of Blood Pressure Management in Stroke Prevention: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of 93 Randomized Controlled Trials. J Stroke. 2021 Jan;23(1):1-11.
88. Broeders M.A., Doevendans P.A., Bekkers B.C. et al. Nebivolol: a third-generation beta-blocker that augments vascular nitric oxide release: endothelial beta(2)-adrenergic receptor-mediated nitric oxide productionт // Circulation. – 2020. - №102. – Р. 677–84.
89. Wiysonge C.S, Bradley H.A, Volmink J. et al. Beta-blockers for hypertension // Cochrane Database of Systematic Reviews. - 2012. - №11 //
90. Vachek J. The use of moxonidine in the treatment of arterial hypertension. Vnitr Lek. 2021 Summer;67(3):170-172.
91. Kseneva S.I., Borodulina E.V., Semiglazova T.A., et al. Pecularities of prolonged use of moxonidine in patients with hypertension associated with metabolic syndrome // Bull Exp Biol Med. – 2011. – Vol. 151, №4. – Р. 400-404.
92. Head G.A., Jackson K.L., Gueguen C. Potential Therapeutic Use of Neurosteroids for Hypertension. Front Physiol. 2019 Dec 12;10:1477.
93. McGaughey T.J., Fletcher E.A., Shah S.A. Impact of Antihypertensive Agents on Central Systolic Blood Pressure and Augmentation Index: A Meta-Analysis // Am J Hypertens. - 2016. - №29(4). – Р. 448-457.
94. Nadeem S., Batisky D.L. Aliskiren, the first direct renin inhibitor: assessing a role in pediatric hypertension and kidney diseases // Pediatr Nephrol. - 2014. - №29(11). –Р. 2105-2111.
95. McMurray J.J., Abraham W.T., Dickstein K., et al, ALTITUDE, and the implications for ATMOSPHERE // Eur J Heart Fail. – 2012. - №14(4). – Р. 341-343.
96. Medina-Pizaño MY, Medina-Rosales MN, Martínez-Hernández SL. et al. Protective Effect of Curcumin against Doxazosin- and Carvedilol-Induced Oxidative Stress in HepG2 Cells. Oxid Med Cell Longev. 2022 Feb 11;2022:6085515.
97. Patel P., Ordunez P., Connell K., Lackland D., DiPette D. Standardized Hypertension Treatment and Prevention Network. Standardized Hypertension Management to Reduce Cardiovascular Disease Morbidity and Mortality Worldwide // South Med J. – 2018. - №111(3). – Р. 133-136.
98. Götzinger F, Kunz M, Lauder L, Böhm M, Mahfoud F. Arterial hypertension - clinical trials update 2022 // Hypertens Res. – 2022. – Vol.45(7). – P. 1140-1146. doi: 10.1038/s41440-022-00931-2.
99. Garrison S.R., Kolber M.R., Korownyk C.S. et al. Blood pressure targets for hypertension in older adults // Cochrane Database Syst Rev. – 2017. - №8. – Р. CD011575.
100. Rosas-Peralta M., Medina-Concebida L.E., Borrayo-Sánchez G. et al. Systemic arterial hypertension in child and adolescent // Rev Med Inst Mex Seguro Soc. - 2016. –Vol. 54,suppl.1. – S. 52-66.
101. Battistoni A., Canichella F., Pignatelli G., et al. Hypertension in Young People: Epidemiology, Diagnostic Assessment and Therapeutic Approach // High Blood Press Cardiovasc Prev. - 2019. - №22(4). – Р. 381-388.
102. Handschin A., Henny-Fullin K., Buess D., Dieterle T. Cardiovascular risk stratification and therapeutic implications in arterial hypertension // Ther Umsch. – 2015. - №72(6). – Р. 361-368.
103. Zhou T., Huang X., Cai X., Xie L. Combined treatment of irbesartan and diltiazem ameliorates endothelium dependent vasodilatation in hypertensives // Clin Exp Hypertens. – 2017. - №39(7). – Р. 612-618.
104. Savaré L, Rea F, Corrao G, Mancia G. Use of initial and subsequent antihypertensive combination treatment in the last decade: analysis of a large Italian database. J Hypertens. 2022 Sep 1;40(9):1768-1775.
105. Thomopoulos C, Michalopoulou H, Makris T. Antihypertensive treatment escalation: a three-drug combination and why? J Hypertens. 2019 Aug;37(8):1587-1589.
106. Al-Makki A, DiPette D, Whelton PK, et al. Hypertension Pharmacological Treatment in Adults: A World Health Organization Guideline Executive Summary. Hypertension. 2022 Jan;79(1):293-301.
107. Gilyarevskiy S.R. The Role of the Three-Drug Combination Antihypertensive in Improving the Treatment of Arterial Hypertension // Kardiologiia. - 2017. - №57(2). – Р. 62-67.
108. Mancia G, Rea F, Corrao G, Grassi G. Two-Drug Combinations as First-Step Antihypertensive Treatment. Circ Res. 2019 Mar 29;124(7):1113-1123.
109. Sung KC, Sung JH, Cho EJ. et al. Efficacy and safety of low-dose antihypertensive combination of amlodipine, telmisartan, and chlorthalidone: A randomized, double-blind, parallel, phase II trial. J Clin Hypertens (Greenwich). 2022 Oct;24(10):1298-1309.
110. Paz MA, Farrerons M, Saez M, Saurina C, Pinto MG, Castro S, Sobrino J, de Tuero GC. Practical application of the ATOM study: Treatment efficacy of antihypertensive drugs in monotherapy or combination (ATOM metaanalysis according to PRISMA statement); tables for the use of antihypertensive drugs in monotherapy or combination. Medicine (Baltimore). 2019 Apr;98(15):e15010.
111. Wang KL, Yu WC, Lu TM, Chen LC, Leu HB, Chiang CE. Amlodipine/valsartan fixed-dose combination treatment in the management of hypertension: A double-blind, randomized trial. J Chin Med Assoc. 2020 Oct;83(10):900-905.
112. Fici F., Seravalle G., Koylan N., Nalbantgil I., Cagla N., Korkut Y., Quarti-Trevano F., Makel W., Grassi G. Follow-up of Antihypertensive Therapy Improves Blood Pressure Control: Results of HYT (HYperTension survey) Follow-up // High Blood Press Cardiovasc Prev. – 2017. - №24(3). – Р. 289-296.
113. Giles T.D., Cockcroft J.R., Pitt B., Jakate A., Wright H.M. Rationale for nebivolol/valsartan combination for hypertension: review of preclinical and clinical data // J Hypertens. –2017. - №35(9). – Р. 1758-1767.
114. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence. Med Care. 1986;24:67-73.
115. Гланц. Медико-биологическая статистика /пер. с англ. — М., Практика, 1998. – 459 с.
116. Трухачёва Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. – M.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 384 с.
117. Тулеутаева Р.Е., Мусина А.Е. Структура антигипертензивной фармакотерапии у больных Семейского региона Республики Казахстан // Международный. Журнал прикладных и фундаментальных исследований. - М., 2016. - №10. - С.240-242.
118. Мусина А.Е., Тулеутаева Р.Е., Махатова А.Р. Фармакоэпидемиология артериальной гипертонии в г.Семей // Материалы Международной научно-практической конференции молодых ученых «Наука и Здоровье», посвященной 75-летию Президента Ассоциации оториноларингологов Республики Казахстан, академика Национальной Академии Наук Республики Казахстан, доктора медицинских наук, профессора Толебаева Райса Кажкеновича. – Семей,22 апреля 2016 г. – С.124.
119. Муратова Ф.А., Табарова А.Н. Фармакоэпидемиология артериальной гипертонии в г.Семей: анализ структуры фармакотерапии и приверженности пациентов к лечению // Сборник тезисов 59-ой Международной научно-практической студенческой конференции «Студенческая наука и здоровье». - г. Семей, 27-28 апреля 2017. -С.344.
120. Тулеутаева Р.Е., Мусина А.Е. Фармакоэпидемиологические особенности и приверженность к медикаментозной терапии больных артериальной гипертензией II степени в условиях г.Cемей // Вестник Казахского Национального Медицинского Университета». - 2017. - №3. - С.347-350.
121. Мусина А.Е., Тулеутаева Р.Е., Чеботаренко Н.А., Hammerer M., Махатова А.Р., Пак Л.А. Структура терапии и приверженность больных с тяжелым течением артериальной гипертензии // Клиническая медицина Казахстана. - 2017. - №44(2). - С.36-41.
122. Lodi E, Carollo A, Martinotti V, Modena MG. Hypertension and Pharmacological Therapy in Women. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2018; 25(2): 147-150.
123. Lee JH, Kim KI, Cho MC. Current status and therapeutic considerations of hypertension in the elderly. Korean J Intern Med. 2019; 34(4): 687-695.
124. Bilen O, Wenger NK. Hypertension management in older adults. F1000Res. 2020; 9: F1000 Faculty Rev-1003.
125. Oliveros E, Patel H, Kyung S, Fugar S, Goldberg A, Madan N, Williams KA. Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges. Clin Cardiol. 2020; 43(2):99-107.
126. Tian Z, Liang M. Renal metabolism and hypertension. Nat Commun. 2021; 12(1): 963.
127. De Bhailis AM, Kalra PA. Hypertension and the kidneys. Br J Hosp Med (Lond). 2022; 83(5): 1-11.
128. Szeto CC, Sugano K, Wang JG, Fujimoto K, Whittle S, Modi GK, Chen CH, Park JB, Tam LS, Vareesangthip K, Tsoi KKF, Chan FKL. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSA ID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA recommendations. Gut. 2020; 69(4): 617-629.
129. Mussina А.Ye., Tuleutayeva R.Ye., Zhumatay A.B., Kakytayeva A.Ye., Imatullina Zh.B., Zhanekenov A.B., Rakhimzhanova A.A. Combination pharmacotherapy as a risk factor for the incidence of renal failure in the elderly // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, P. 108-112.
130. Angeli F, Verdecchia P, Masnaghetti S, Vaudo G, Reboldi G. Treatment strategies for isolated systolic hypertension in elderly patients. Expert Opin Pharmacother. 2020; 21(14): 1713-1723.
131. Caballero-Gonzalez FJ. Calcium channel blockers in the management of hypertension in the elderly. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2015; 12(3): 160-5.
132. Козловский В.И., Симанович А.В. Приверженность к терапии у пациентов с артериальной гипертензией II степени. Обзор литературы и собственные данные // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2014. – Т.13, №2. – С.6-16.
133. Burnier M, Egan BM. Adherence in Hypertension // Circ Res. 2019 Mar 29;124(7):1124-1140.
134. Лихачев С.А., Лущик А.В. Артериальная гипертензия и приверженность антигипертензивной терапии по данным популяционного исследования // Бюлл. мед. Интернет-конф. – 2014. – Т.4, №2. – С.103.
135. Vancini-Campanharo C.R., Oliveira G.N., Andrade T.F., Okuno M.F., Lopes M.C., Batista R.E. Systemic Arterial Hypertension in the Emergency Service: medication adherence and understanding of this disease // Rev Lat Am Enfermagem. – 2015. - №23(6). - Р. 1149-56.
136. Rea F, Savaré L, Franchi M, Corrao G, Mancia G. Adherence to Treatment by Initial Antihypertensive Mono and Combination Therapies. Am J Hypertens. 2021 Oct 27;34(10):1083-1091.
137. Herrera-Añazco P., Pacheco-Mendoza J., Valenzuela-Rodríguez G., Málaga G. Self-Knowledge, Adherence to Treatment, and Control of Arterial Hypertension in Peru: a Narrative Review // Rev Peru Med Exp Salud Publica.– 2017. - №34(3). – Р. 497-504.
138. Мусина А.Е., Тукинова Л. Приверженность больных артериальной гипертензией к медикаментозному лечению в условиях амбулаторно-поликлинической помощи в Семейском регионе Казахстана // Материалы IV Международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации», инициированной Советом молодых ученых Фонда Первого Президента Республики Казахстан – Лидера Нации и Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии, в год празднования 25-летия независимости Республики Казахстан. – Шымкент,9-10 декабря 2016 года, № 4 (77), 2016, Том 5. –С.40-41.
139. Musina A., Tuleutayeva R., Chebotarenko N., Hammerer M., Makhatova A. Pharmacoepidemiology of arterial hypertension in East Kazakhstan: Analysis of patient compliance to treatment // ISPE’s 10th Asian Conference on Pharmacoepidemiology, 29-31 October, Brisbane, Australia, p.260.
140. Musina A. Adherence to antihypertensive treatment in Kazakhstan: a pharmacoepidemiological study // International Conference and Exhibition on Pharmaceutical scienceand Pharmacognosy, Book of abstracts Barcelona, Spain, November 16-18, 2017, P.56.
141. Nowakowska E., Paczkowska A., Bryl W., Hoffmann K. Patient Adherence Among Adolescents With Arterial Hypertension // Value Health. – 2014. - №17(7). – Р. 493.
142. Jankowska-Polańska B, Chudiak A, Uchmanowicz I, Dudek K, Mazur G. Selected factors affecting adherence in the pharmacological treatment of arterial hypertension // Patient Prefer Adherence.- 2017. - №11. – Р. 363-371.
143. Тулеутаева Р.Е., Мусина А.Е. Приверженность больных артериальной гипертензией к медикаментозному лечению в условиях амбулаторно-поликлинической помощи в Cемейском регионе Казахстана // Proceedings of articles the international scientific conference Czech Republic, Karlovy Vary – Russia. - M., 2016. -С. 229-236.
144. Мусина А.Е., Тулеутаева Р.Е. Факторы, влияющие на приверженность к антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией в Восточном Казахстане // Наука и здравоохранение. - 2017. - №5. -С.42-54.
145. Тулеутаева Р.Е., Мусина А.Е., Чеботаренко Н.А., Махатова А.Р. Структура фармакотерапии артериальной гипертензии и приверженность у лиц молодого возраста // Вестник Российской Академии Медицинских наук. - 2017. - №72(6). -С.428-434.
146. Рекомендации ESH и ESC 2013 г. по лечению артериальной гипертонии. - М., 2014. – 101 с.
147. Acelajado MC, Hughes ZH, Oparil S, Calhoun DA. Treatment of Resistant and Refractory Hypertension. Circ Res. 2019 Mar 29;124(7):1061-1070.
148. Di Palo KE, Barone NJ. Hypertension and Heart Failure: Prevention, Targets, and Treatment. Heart Fail Clin. 2020 Jan;16(1):99-106.
149. Kim AS. Medical Management for Secondary Stroke Prevention. Continuum (Minneap Minn). 2020 Apr;26(2):435-456.
150. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Артериальная гипертония у взрослых: клинические рекомендации. - 2016. – 70 с.
151. Pereira M., Lunet N., Azevedo A., Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries // J Hypertens. – 2019. -№27. – Р. 963–975.
152. Петров В.И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике. - 2011. - 880 с.
153. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // BMJ. – 2019. - №338. - Р. 1665.
154. Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R. Compliance, safety and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a metaanalysis // Hypertension. – 2010. - №55. – Р. 399–407.
155. Atkins ER, Chow CK. Low-Dose Combination Therapy for Initial Treatment of Hypertension. Curr Hypertens Rep. 2020 Aug 27;22(9):65.
156. for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur Heart J. – 2013. - №34. – Р. 159–2219.
157. Glynn L.G., Murphy A.W., Smith S.M., Schroeder K., Fahey T. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension // Cochrane Database Syst Rev. – 2020. - №17. – Р. CD005182.
158. An J, Derington CG, Luong T, Olson KL, King JB, Bress AP, Jackevicius CA. Fixed-Dose Combination Medications for Treating Hypertension: A Review of Effectiveness, Safety, and Challenges. Curr Hypertens Rep. 2020 Oct 14;22(11):95.
159. Rosas-Peralta M, Jiménez-Genchi GM. New Challenges for Hypertension Treatment. Arch Med Res. 2018 Nov;49(8):548-557.
160. Omboni S, Volpe M. Angiotensin Receptor Blockers Versus Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors for the Treatment of Arterial Hypertension and the Role of Olmesartan. Adv Ther. 2019; 36(2): 278-297.
161. Xue H, Lu Z, Tang WL, Pang LW, Wang GM, Wong GW, Wright JM. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 1: CD008170.
162. Turner JM, Kodali R. Should Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors ever Be Used for the Management of Hypertension? Curr Cardiol Rep. 2020; 22(9): 95.
163. Hernandorena I, Bailly H, Piccoli M, Beunardeau M, Cohen A, Hanon O. Hypertension in the elderly. Presse Med. 2019; 48(2): 127-133.
164. Naidoo S, Meyers AM. Drugs and the kidney. S Afr Med J. 2015; 105(4): 2683.
165. Nataatmadja M, Cho Y, Fahim M, Johnson DW. Recent Clinical Trials of Pharmacologic Cardiovascular Interventions in Patients with Chronic Kidney Disease: An Update. Rev Recent Clin Trials. 2016; 11(1): 12-32.
166. Mujaj B, Zhang ZY, Yang WY, Thijs L, Wei FF, Verhamme P, Delles C, Butler J, Sever P, Latini R, Gf Cleland J, Zannad F, Staessen JA; Heart Omics in Ageing Investigators. Aspirin use is associated with increased risk for incident heart failure: a patient-level pooled analysis. ESC Heart Fail. 2022; 9(1): 685-694.
167. Oliveros E, Patel H, Kyung S, Fugar S, Goldberg A, Madan N, Williams KA. Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges. Clin Cardiol. 2020 Feb;43(2):99-107.
168. Mallat S.G., Tanios B.Y., Itani H.S., Lotfi T., Akl E.A. Free versus Fixed Combination Antihypertensive Therapy for Essential Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis // PLoS One. – 2016. - №11(8). – Р. 0161285.
169. Pagliaro B., Santolamazza C., Rubattu S., Volpe M. New therapies for arterial hypertension // Panminerva Med. – 2016. - №58(1). – Р. 34-47.
170. Blacher J., Halimi J.M., Hanon O., Mourad J.J., Pathak A., Schnebert B., Girerd X. Société française d’hypertension artérielle. Management of arterial hypertension in adults: 2013 guidelines of the French Society of Arterial Hypertension // Presse Med. – 2013. - №42(5). – Р. 819-825.
171. Johansen A., Holmen J., Stewart R., Bjerkeset O. Anxiety and depression symptoms in arterial hypertension: the influence of antihypertensive treatment. the HUNT study. Norway // Eur J Epidemiol. – 2022. - №27(1).- Р. 63-72.
172. Parati G., Omboni S., Compare A. et al. Blood pressure control and treatment adherence in hypertensive patients with metabolic syndrome: protocol of a randomized controlled study based on home blood pressure telemonitoring vs. conventional management and assessment of psychological determinants of adherence (TELEBPMET Study) // Trials. – 2013. - №14. –Р. 22.
173. Liakos C.I., Papadopoulos D.P., Kotsis V.T. Adherence to Treatment, Safety, Tolerance, and Effectiveness of Perindopril. Amlodipine Fixed-Dose Combination in Greek Patients with Hypertension and Stable Coronary Artery Disease: A Pan-Hellenic Prospective Observational Study of Daily Clinical Practice // Am J Cardiovasc Drugs. – 2017. - №17(5). – Р. 391-398.
174. Yang Q., Chang A., Ritchey M.D., Loustalot F. Antihypertensive Medication Adherence and Risk of Cardiovascular Disease Among Older Adults: A Population-Based Cohort Study // J Am Heart Assoc. – 2019. - №6(6)

**ПРИЛОЖЕНИЕ А**

**Акт**







**ПРИЛОЖЕНИЕ Б**

**Куәлік**

****

