



Пути повышения приверженности к антигипертензивной терапии

Бойцов С. А.¹, Карпов Ю. А.¹, Логунова Н. А.², Бурцев Ю. П.², Квасников Б. Б.², Хомицкая Ю. В.²

При высокой распространенности в популяции Российской Федерации и недостаточной эффективности лечения и контроля, артериальная гипертензия остается плохо управляемым фактором сердечно-сосудистого риска, в т.ч. и в силу низкой приверженности пациентов лечению, что подтверждается результатами наблюдательных исследований. Неприверженность обусловлена большим количеством факторов, часть из которых изучалась в *post hoc* анализах российских наблюдательных исследований СТИЛЬ и ТРИКОЛОП, продемонстрировавших, что фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов позволяют внести существенный вклад в решение такой комплексной проблемы, как низкая приверженность к терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, приверженность, персистентность, фиксированные комбинации.

Отношения и деятельность. Наблюдательные исследования СТИЛЬ и ТРИКОЛОП проведены при финансовой поддержке компании АО Сервье. Карпов Ю. А. является спикером компании АО Сервье, Логунова Н. А., Бурцев Ю. П., Квасников Б. Б., Хомицкая Ю. В. — сотрудники компании АО Сервье.

¹ФБГУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва; ²Компания "Сервье", Москва, Россия.

Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Карпов Ю. А. — к.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, ORCID: 0000-0003-1480-0458, Логунова Н. А. — к.м.н., медицинский менеджер, ORCID: 0000-0001-5683-

5902, Бурцев Ю. П.* — медицинский менеджер, ORCID: 0000-0002-5379-7258, Квасников Б. Б. — к.м.н., менеджер медицинской группы, ORCID: 0000-0002-0806-7061, Хомицкая Ю. В. — к.м.н., медицинский директор, ORCID: 0000-0002-3228-2714.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
yuriy.burtsev@servier.com

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ВОЗ — Всемирной организации здравоохранения, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, РФ — Российская Федерация, скОШ — скорректированное отношение шансов, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФК — фиксированная комбинация, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 11.08.2022

Рецензия получена 25.08.2022

Принята к публикации 31.08.2022



Для цитирования: Бойцов С. А., Карпов Ю. А., Логунова Н. А., Бурцев Ю. П., Квасников Б. Б., Хомицкая Ю. В. Пути повышения приверженности к антигипертензивной терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5202. doi:10.15829/1560-4071-2022-5202. EDN BWZCMW

Ways to increase adherence to antihypertensive therapy

Boytsov S. A.¹, Karpov Yu. A.¹, Logunova N. A.², Burtsev Yu. P.², Kvasnikov B. B.², Khomitskaya Yu. V.²

With a high prevalence in the Russian population and insufficient effectiveness of treatment, hypertension remains a poorly controlled cardiovascular risk factor, including due to the low compliance of patients. Noncompliance is due to a large number of factors, some of which were studied in *post-hoc* analysis of the Russian observational STIL' and TRICOLOR studies. It demonstrated that fixed-dose combinations of antihypertensive drugs can make a significant contribution to solving such a complex problem as low compliance.

Keywords: hypertension, adherence, persistence, fixed-dose combinations.

Relationships and Activities. The observational STIL' and TRICOLOR studies were financially supported by AO Servier. Karpov Yu. A. is a speaker of AO Servier. Logunova N. A., Burtsev Yu. P., Kvasnikov B. B., Khomitskaya Yu. V. are employees of AO Servier.

¹E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²Servier Company, Moscow, Russia.

Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Karpov Yu. A. ORCID: 0000-0003-1480-0458, Logunova N. A. ORCID: 0000-0001-5683-5902, Burtsev Yu. P.* ORCID: 0000-0002-5379-7258, Kvasnikov B. B. ORCID: 0000-0002-0806-7061, Khomitskaya Yu. V. ORCID: 0000-0002-3228-2714.

*Corresponding author:
yuriy.burtsev@servier.com

Received: 11.08.2022 **Revision Received:** 25.08.2022 **Accepted:** 31.08.2022

For citation: Boytsov S. A., Karpov Yu. A., Logunova N. A., Burtsev Yu. P., Kvasnikov B. B., Khomitskaya Yu. V. Ways to increase adherence to antihypertensive therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5202. doi:10.15829/1560-4071-2022-5202. EDN BWZCMW

Артериальную гипертензию (АГ), с полным на то основанием, называют "эпидемией" XXI в.: >1 млрд человек в мире уже страдают АГ [1]; ежегодно выявляется до 500 тыс. больных, 30-40% из которых не знают о своем заболевании [1]. При высокой распространенности АГ в популяции Российской

Федерации (РФ) и низкой эффективности ее лечения, она остается неуправляемым фактором сердечно-сосудистого риска (ССР), который является не только причиной поражения органов-мишеней, но и потенцирует развитие ассоциированных клинических состояний [2]. Повышенное артериальное дав-

ление (АД) остается лидирующей глобальной причиной преждевременной смерти, которая в 2015г достигла цифры почти в 10 млн смертей (включая 4,9 млн смертей вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) и 2,5 млн — вследствие инсульта) [3].

Проблема эффективного контроля АД является актуальной не только для РФ, но и для других стран мира: доля пациентов с АГ, достигших целевого уровня АД, в Германии и Турции составляет ~8%, в Англии — 27%, а самые высокие показатели зарегистрированы в США и Канаде: 53% и 66%, соответственно [4].

В РФ крупные эпидемиологические исследования демонстрируют разброс по достижению целевого уровня АД среди пациентов, получающих антигипертензивную терапию (АГТ), от 21,5% в Федеральной программе "Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации" до 49,7% в исследовании ЭССЕ-РФ-2 [3, 5], а по данным эпидемиологического исследования ЭПОХА-АГ, в 2017г только 34,7% пациентов считались эффективно лечеными [6]. Данные, полученные при проведении скрининговой программы по измерению АД May Measurement Month 2019, охватывающей преимущественно популяцию людей вне системы здравоохранения, наглядно демонстрируют, что в РФ по-прежнему сохраняется субоптимальный процент пациентов с АГ, которые принимают АГТ — 73,6%; 38,6% пропускают прием препаратов, а достигают целевого уровня АД <130/80 мм рт.ст. только 11,8% мужчин и 17,2% женщин [7].

Проблема достижения целевых значений АД при АГ является крайне актуальной и сложной для решения, т.к. зависит от влияния многочисленных факторов. Наиболее значимыми среди них являются, с одной стороны, отсутствие у врачей мотивации достигнуть целевого уровня АД, прописанного в клинических рекомендациях, у каждого пациента, и низкая приверженность самих пациентов к рекомендованному лечению и изменению образа жизни, с другой [8]. Так, по отечественным данным, амбулаторные врачи, вовлеченные в лечение пациентов с АГ, все еще опасаются назначать комбинацию двух и более препаратов со старта терапии, даже у пациентов с АГ 2 или 3 степени [8].

Европейское общество кардиологов (ESC) и Европейское общество по гипертонии (ESH) в своих совместных клинических рекомендациях 2018г также указывают на то, что низкая приверженность к назначенной терапии и врачебная инерция являются важными факторами недостаточного контроля АД [1]. В целом, от 43% до 66% пациентов не соблюдают рекомендации врача относительно АГТ [9], а через 12 мес. от 40% до 65% пациентов с АГ прекращают начатое медикаментозное лечение [10-12].

Неприверженность к лечению может иметь множество проявлений. Так, в работе, где был проведен анализ данных >16 тыс. историй болезней пациентов с АГ, показано, что 65% пациентов самостоятельно

прекращают принимать рекомендованное лечение в течение первого года, ~8% пациентов самостоятельно упрощают схемы лечения и только 26,9% пациентов полностью выполняют предписанные назначения через год от начала лечения [1, 12]. Кроме того, ~10% пациентов забывают принимать лекарственные препараты ежедневно [13].

Неприверженность к терапии как глобальная проблема

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ; World Health Organization, WHO) под "приверженностью" понимают степень соответствия поведения пациента рекомендациям, полученным от врача, в отношении приема препаратов, соблюдения мероприятий по изменению образа жизни [14]. Тесно связанным с приверженностью является другой параметр: персистентность или постоянство приема терапии в рекомендованном режиме. Данный показатель отражает время, на протяжении которого пациент принимает рекомендованную терапию в строгом соответствии с данными ему рекомендациями. Общепринято, что персистентность, равная 80% и более, отражает высокую приверженность пациента к назначенному врачом режиму терапии [15].

Термин "приверженность" активно используется учеными и клиницистами, потому что ранее применяемый термин "комплаенс" подразумевает пассивное подчинение врачу и выполнение пациентом предписанных рекомендаций, а "приверженность" предполагает сотрудничество и партнерство врача с пациентом с активным вовлечением последнего в процесс лечения [14].

По данным ВОЗ, низкая приверженность является главной причиной снижения терапевтического эффекта лечения и одной из причин развития сердечно-сосудистых осложнений, увеличения частоты рецидивов основного заболевания, снижения качества жизни больных, увеличения затрат на лечение. При этом уровень приверженности к лечению при хронических заболеваниях колеблется в диапазоне от 43% до 78% [16]. Крупный метаанализ по изучению приверженности к терапии при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) в европейских странах также показал, что уровень приверженности к назначенному лечению оставался крайне низким, составляя ~40%. При этом одна из десяти смертей от сердечно-сосудистых причин и 13 случаев новых сердечно-сосудистых осложнений на 100 человек в год являлись следствием низкой приверженности [17]. Низкая приверженность к АГТ сопровождается увеличением частоты развития гипертонических кризов и госпитализаций по поводу утяжеления течения АГ [18].

С другой стороны, показано, что высокая приверженность пациентов к АГТ (не <80% времени соблюдения рекомендованного режима терапии) в 1,5 раза повышала вероятность достижения пациентом целево-

го уровня АД, в то время как низкая приверженность к основным классам сердечно-сосудистых препаратов (бета-блокаторам, ингибиторам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, статинам), напротив, сопровождалась увеличением риска госпитализации по сердечно-сосудистым причинам на 10-40% [19, 20].

Основные факторы, оказывающие влияние на приверженность к лечению

Известно, что приверженность к лечению зависит от целого ряда причин, и поэтому ВОЗ выделяет >250 факторов, способных влиять на приверженность пациентов к лечению [14]. В большинстве работ, посвященных вопросам приверженности к лечению, наиболее значимые факторы объединяют в 4 основные группы [12]. В первую группу входят факторы, **связанные с индивидуальными особенностями пациента**: возраст, пол, образование, психоэмоциональный статус, физические данные, наличие сопутствующей патологии, когнитивный статус пациента, социальные, культурные, национальные особенности питания и быта, семейные и религиозные традиции. К первой группе можно также отнести и низкую осведомленность о своем заболевании, социальное влияние окружения, включая уровень поддержки пациента со стороны семьи, нездоровый образ жизни и другие [21].

Во вторую группу включены факторы, **связанные с врачом**. Это личностные характеристики специалиста здравоохранения, способность врача к доступной коммуникации, в частности, умение доступно информировать пациента о заболевании и прогнозе; способность устанавливать доверительные партнерские отношения с пациентом. К этой группе следует отнести и мотивацию врача следовать принципам современной рациональной АГТ, что определяет степень "терапевтической инертности" практикующих врачей, которая влияет на поведение пациента и его готовность следовать данным ему рекомендациям [21]. Третью группу представляют факторы, связанные с **особенностями организации системы здравоохранения и доступностью медицинских услуг, квалифицированной медицинской помощи и препаратов**: это и оснащенность медицинских учреждений, и уровень, и качество предоставляемой медицинской помощи и услуг, а также уровень информированности и качество обучения пациентов на популяционном уровне через средства массовой информации [21]. Особое место как фактор неприверженности у пациентов с ССЗ занимает доступность препаратов и льготное обеспечение данной категории граждан лекарственными средствами. Так, по отечественным данным, с ситуацией, когда рекомендованный кардиологом препарат не выдается бесплатно, сталкивается каждый третий пациент (33,7%) и более половины имеющих право на льготное обеспечение граждан (55%). Каждый шестой пациент с ССЗ указывает на недоступность положенных ему льготных лекарственных препаратов. При этом в 13% случаев причиной

неприверженности к рекомендованной терапии явилась невозможность приобретения кардиологического препарата за свои деньги, а в случае льготного обеспечения почти каждый десятый неприверженный пациент (9%) указал на проблемы, связанные с отсутствием препарата в аптеке [22]. Четвертую группу составляют факторы, относящиеся к **особенностям проводимого лечения**: необходимость приема большого количества препаратов, сложные схемы лекарственной терапии, недостаточная эффективность и/или плохая переносимость лечения и развитие побочных явлений [21].

Следовательно, проблема неприверженности пациентов с хроническими ССЗ, и, в частности, с АГ, многофакторная и требует комплексного подхода, нацеленного на основные факторы, ассоциированные с риском неприверженности как со стороны пациента, так и со стороны практикующего врача.

Пути решения проблем, связанных с плохой приверженностью

На сегодняшний день наиболее обоснованными путями решения и преодоления неприверженности к терапии являются мероприятия, направленные на пациента и на врача.

Широко обсуждается вопрос, как такие немодифицируемые факторы, как возраст и пол, влияют на приверженность пациента с хроническими заболеваниями, в частности АГ, к назначенной терапии. Возраст является хорошо изученным самостоятельным фактором, повышающим риски возникновения АГ и высокого пульсового давления, что, в свою очередь, определяет повышение частоты развития полиморбидной сердечно-сосудистой патологии у более пожилых пациентов [23]. Старение само по себе ассоциировано с увеличением распространенности АГ, а также таких коморбидных состояний, как дислипидемия, ИБС, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, инсульт, когнитивные нарушения и депрессия [23]. Вероятно, что этим объясняется тот факт, что с возрастом полипрагмазия, подразумевающая прием пяти и более классов лекарственных препаратов, становится все более распространенным явлением, достигая по некоторым данным 44% [24].

Есть данные, что у пациентов старших возрастных групп по сравнению с более молодыми пациентами приверженность лучше. Так, лица старше 60 лет более привержены рекомендованной терапии по сравнению с более молодыми пациентами [16]. Результаты анализа данных шведской когорты пациентов с АГ (n=5225) показывают, что через 2 года наблюдения приверженность к АГТ у лиц старше 60 лет была значимо выше, по сравнению с пациентами более молодого возраста — от 30 до 49 лет, и составила ~70% [25]. В то же время есть противоположные данные, свидетельствующие, что с увеличением возраста наблюдается снижение приверженности и времени нахождения на терапии.

Очевидно, что факторами, объясняющими указанную тенденцию, являются полиморбидный статус, который более распространен в этой группе пациентов и который значимо повышает лекарственную нагрузку на пациента, а также имеющийся тренд к увеличению распространенности когнитивных дисфункций, повышающих вероятность самостоятельной отмены лекарственной терапии более чем в 2 раза, по сравнению с лицами моложе 60 лет, и депрессии, риск развития которой увеличивается на 37-46% в более пожилой популяции пациентов с АГ [26-29]. На более пожилой возраст как фактор плохой приверженности также указывают и результаты российского исследования, проведенного среди пациентов с АГ в Тюменской области, в котором возраст старше 65 лет являлся предиктором снижения приверженности терапии [29].

В более пожилой когорте пациентов ССР пропорционально более высокий ввиду уже очевидных причин: полиморбидности и более высокого исходного ССР. По результатам крупного популяционного исследования, выполненного на данных пациентов реестра Medicare в США, частота развития сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт/транзиторная ишемическая атака, сердечная недостаточность, ИБС) была в 2 раза выше среди лиц с АГ возрастом 66-79 лет и недостаточной приверженностью (<80% времени соблюдения рекомендованной терапии), по сравнению с более приверженными АГТ пациентами этой же возрастной группы [30].

Таким образом, становится очевидным, что сегодня актуально внедрение в клиническую практику мероприятий, способствующих повышению приверженности к АГТ с учетом возрастных особенностей пациентов. В частности, как одна из наиболее эффективных интервенций с доказанной эффективностью по улучшению приверженности терапии является использование фиксированных комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов, что способствует, помимо указанного, повышению эффективности и переносимости терапии, а также снижает лекарственную нагрузку на пациента [30, 31]. Данный подход поддерживается большинством клинических рекомендаций по ведению АГ, как отечественных, так и зарубежных [1, 3].

В российском наблюдательном исследовании ТРИКОЛОР (NCT03722524), основной целью которого являлось описание антигипертензивной эффективности тройной ФК амлодипин/индапамид/периндоприл у амбулаторных пациентов с АГ в рутинной практике, одной из оцениваемых вторичных переменных явилась оценка влияния данной ФК на приверженность к АГТ [32]. Более того, в отдельно выполненном *post hoc* анализе полученных данных была проведена оценка указанных параметров в зависимости от возраста включенных пациентов (моложе и старше 65 лет), описаны основные клинические характеристики, ассоциированные с плохой приверженностью на старте терапии

в зависимости от упомянутых возрастных страт [33]. Из 1116 пациентов, включенных в данное исследование, 66,9% (n=747) составили группу моложе 65 лет и 33,1% (n=369) были пациенты 65 лет и старше. Все пациенты в течение 3 мес. наблюдения в добавление к основной терапии получали ФК амлодипин/индапамид/периндоприл. В ходе наблюдения, на визите включения и завершающем 4-ом визите, оценивали приверженность терапии тройной ФК на основании заполнения валидированного опросника, состоящего из 6 вопросов [34]. Ожидаемыми явились значимые различия в основных исходных характеристиках пациентов в двух возрастных группах: более пожилые пациенты по сравнению с лицами моложе 65 лет чаще имели такие коморбидные состояния, как признаки гипертрофии левого желудочка (88,35% vs 74,83%; $p < 0,001$), ИБС (40,4% vs 17,0%; $p < 0,001$), инфаркт миокарда и/или инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе (18,7% vs 8,3%; $p < 0,001$), АГ более высокой степени (АГ 2 ст. — 96,9% пациентов vs 88,9%; $p < 0,001$) и большей продолжительности (15,11±7,82 лет vs 8,07±5,31 лет; $p < 0,001$). Перечисленные клинические характеристики статистически значимо чаще встречались в когорте более пожилых пациентов с исходно плохой приверженностью терапии, частота которой, однако, исходно значимо не отличалась между пациентами двух страт по возрасту (45,25% vs 48,78%, соответственно, $p = 0,537$). Исходно менее приверженными терапии в группе пожилых пациентов (65 лет и старше) были мужчины, нежели женщины (71,67% vs 28,33%, $p < 0,001$). В обеих возрастных группах (<65 лет и ≥65 лет) через 3 мес. терапии доля пациентов с хорошей и умеренной приверженностью АГТ тройной ФК значимо увеличилась с 54,8% до 95,5% и с 51,2% до 94,0%, соответственно, без значимых различий между стратами. При этом только 4,6% и 6,0% пациентов в этих группах оставались неприверженными к лечению, что в целом согласуется с данными по приверженности, полученными в общей популяции пациентов исследования ТРИКОЛОР [32]. Полученные результаты демонстрируют положительное влияние использования ФК амлодипина/индапамида/периндоприла на приверженность к лечению как у более молодых (до 65 лет), так и у более пожилых пациентов (старше 65 лет).

Не менее актуальным является вопрос влияния пола пациентов с АГ на приверженность к терапии. На тему того, является ли пол пациента с АГ независимым самостоятельным предиктором приверженности к АГТ или же имеющиеся взаимосвязи между гендерной принадлежностью и приверженностью опосредованы рядом других характеристик, косвенно или напрямую связанных с полом пациента и, таким образом, определяющих указанную взаимосвязь, имеется множество противоречивых научных данных, и этот вопрос в настоящее время широко дискутируется [35]. Более высокая приверженность к терапии среди женщин с АГ по сравнению

с мужчинами была описана в поперечном исследовании с участием 404 опрошенных пациентов с АГ, в котором пациентки женского пола продемонстрировали вероятность высокой приверженности к АГТ вдвое больше по сравнению с мужчинами (скорректированное отношение шансов (скОШ) 2,18; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,33-3,58). Интересным явились данные этого же исследования, говорящие о том, что вне зависимости от гендерной принадлежности приверженность к АГТ снижалась по мере увеличения количества принимаемых АГ препаратов, а при приеме более двух лекарственных препаратов вероятность неприверженности увеличивалась на 61% (скОШ 0,31, 95% ДИ 0,118-0,845) [36]. Однако недавно проведенный систематический обзор и метаанализ данных по влиянию пола пациента на приверженность АГТ не подтверждает всего вышеописанного. Результаты указанного метаанализа, включившего данные >15,5 млн мужчин и 18,5 млн женщин, говорят об отсутствии значимой разницы в приверженности к АГТ между полами (скорректированное отношение рисков (ОР) 1,04; 95% ДИ 1,00-1,09, $p=0,07$) вне зависимости от того, каким образом была оценена приверженность (ММАС 4, ММАС 8, PDC или MPR). Несмотря на это, при подгрупповой оценке приверженности в зависимости от пола и возраста в этом же метаанализе было показано, что более пожилые мужчины, 65 лет и старше, демонстрируют более приверженное к АГТ поведение, в сравнении с женщинами этой же возрастной группы (скорректированное ОР 0,84; 95% ДИ 0,72-0,97; $p=0,02$) [35]. Иными словами, вопрос гендерных различий в приверженном к АГТ поведении остается все еще открытым для обсуждения и дальнейшего изучения.

В этом плане представляют интерес данные *post hoc* анализа [37] российского наблюдательного исследования СТИЛЬ (NCT03730116) [38], в котором была проведена оценка антигипертензивной и антиангинальной эффективности и влияния на приверженность к терапии ФК периндоприла/бисопролола у пациентов с АГ и стабильной ИБС в рутинной клинической практике, в зависимости от пола. Прием ФК периндоприла/бисопролола сопровождался значимым снижением АД спустя 3 мес. наблюдения в обеих стратах пациентов (53,54% ($n=1007$) женщин и 46,46% ($n=874$) мужчин). Наблюдаемое снижение среднего значения систолического АД у мужчин составило с 157,56 мм рт.ст. до 126,75 мм рт.ст. ($p<0,001$), у женщин среднее значение систолического АД снизилось с 158,98 мм рт.ст. до 127,36 мм рт.ст. ($p<0,001$), без статистической значимой разницы между группами.

В течение периода исследования частота симптомов стенокардии была сопоставима у женщин и мужчин ($p>0,05$ между группами), достигая 79,94% и 81,97% на 1-м визите, 50,90% и 48,74% на 2-м визите и 24,29% и 23,99% при посещении 3, соответственно. В обеих субпопуляциях снижение частоты симптомов

стенокардии, наблюдаемое на визитах 2 и 3, было статистически значимым ($p<0,001$). Частота эквивалентов стенокардии у женщин была выше, чем у мужчин, при визите 1 и 2 (41,66% vs 36,21% и 22,52% vs 17,33%, соответственно; $p<0,05$), но не при визите 3 (8,57% vs 9,56%, $p=0,560$). В обеих субпопуляциях снижение частоты эквивалентов стенокардии, наблюдаемое на визитах 2 и 3, было статистически значимым ($p<0,001$). У женщин среднее число приступов стенокардии в неделю при 1-м, 2-м и 3-м посещениях достигало $3,98\pm 3,78$, 2,23 и 1,21, соответственно; среднее потребление нитроглицерина в неделю — 3,80, 1,95, 0,86, соответственно; среднее число эквивалентов стенокардии в неделю — 2,41, 1,26 и 0,57, соответственно. У мужчин среднее число приступов стенокардии в неделю на 1-м, 2-м или 3-м визите достигало 4,18, 2,33 и 1,48, соответственно; среднее потребление нитроглицерина в неделю — 4,02, 2,07 и 1,08, соответственно; среднее число эквивалентов стенокардии в неделю — 2,23, 1,19 и 0,67, соответственно. В обеих субпопуляциях также отмечалось статистически значимое снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) ($p<0,001$): на 1, 2 и 3 визитах этот показатель достигал $82,71\pm 9,74$, $69,15\pm 7,54$ и $65,11\pm 5,61$ уд./мин у женщин и $82,23\pm 10,59$, $68,77\pm 7,46$, $64,53\pm 5,37$ уд./мин у мужчин, соответственно. На третьем посещении ЧСС у женщин была выше, чем у мужчин ($p=0,029$).

Доли пациентов в обеих стратах, достигающих целевое значение АД <130/80 мм рт.ст. к 3 мес. наблюдения были сопоставимы: 28,49% среди женщин и 31,48% среди мужчин ($p=0,171$). Приверженность лечению ФК периндоприл/бисопролол сопоставимо улучшалась от визита к визиту как у мужчин, так и у женщин. Так, доля пациентов мужского пола с высокой приверженностью терапии к 1 и 3 мес. наблюдения составила 36,06% и 55,38%, соответственно. В женской популяции пациентов соответствующие показатели высокой приверженности составили 38,01% и 59,01%. Полностью неприверженными терапии ФК к концу 3-мес. наблюдения было только 3,09% женщин и 2,72% мужчин.

Таким образом, применение ФК периндоприла/бисопролола в рутинной практике сопровождается значимым улучшением приверженности АГТ как у мужчин, так и у женщин.

Также в данном подгрупповом анализе исследования СТИЛЬ были оценены предикторы достижения целевых уровней АД. Было показано, что статистически значимыми факторами, ассоциированными с достижением целевого уровня АД <130/80 мм рт.ст. к 3 мес. наблюдения явились абдоминальное ожирение (отношение шансов (ОШ) 1,42; 95% ДИ 1,0-2,0, $p=0,048$) и семейный анамнез раннего начала ССЗ (ОШ 1,34; 95% ДИ 1,0-1,8, $p=0,048$). Можно только предположить, что 48% увеличение шанса достичь целевого уровня АД у пациентов с абдоминальным ожирением может быть взаимосвязано с преобладанием

данного состояния среди женщин (69,0% vs 41,0%), которые, как было сказано выше, во многом более мотивированы на решение вопросов, связанных со своим здоровьем, и более осведомлены о последствиях несоблюдения рекомендаций по медикаментозной терапии и изменению образа жизни. С другой стороны, тот факт, что наличие семейного анамнеза раннего начала ССЗ, увеличивающего на 66% вероятность достижения целевого уровня АД к концу 3 мес. наблюдения, чаще наблюдалось у мужчин, дает основания предположить, что указанная категория мужской популяции исследования также исходно была более осведомлена о рисках и последствиях как ССЗ, так и неприверженности к рекомендованной терапии. Конечно, такие выводы требуют дальнейшего изучения и подтверждения результатами клинических исследований.

Уникальным результатом данной работы явилась оценка удовлетворенности врачами и пациентами терапией ФК, опять же, в зависимости от пола пациента. Врачи-кардиологи оценили клиническую эффективность ФК при назначении пациентам женского пола как "превосходно" в 65,8% случаев, в то время как сами пациентки согласились с такой оценкой в более половины случаев (54,8%). При оценке удовлетворенности ФК у мужчин, 66,94% врачей согласилось с оценкой "превосходно", что соответствовало аналогичной оценке 56,4% пациентов — мужчин.

Результаты представленных наблюдательных исследований с использованием ФК подтверждают преимущества стратегии использования ФК двух антигипертензивных препаратов, а при необходимости трех препаратов, на старте терапии (стратегия одной таблетки), направленной на улучшение приверженности пациентов к лечению. Одним из недостатков свободных комбинаций при лечении АГ является усложнение режима терапии, т.к. пациент должен принимать два и более лекарственных препарата, кратность назначения которых может быть различной. Использование ФК позволяет нивелировать эту проблему. К несомненным достоинствам ФК относятся простота назначения и титрования доз; уменьшение частоты нежелательных явлений, снижение количества принимаемых таблеток и повышение приверженности пациентов к лечению [39]. Так, в одном метаанализе

было выявлено, что применение ФК для лечения пациентов с АГ повышает приверженность к терапии на 24% [40]. В другом метаанализе 15 исследований с участием 31331 пациента было показано, что использование комбинированных препаратов с фиксированной дозой вместо назначения препаратов по отдельности приводит к значимому улучшению приверженности к лечению и влияет на снижение АД без увеличения частоты побочных эффектов [41]. Более того, продемонстрировано, что ранний старт АГТ с ФК, по сравнению с монотерапией (терапией одним АГ препаратом), помимо положительного влияния на приверженность, позволяет говорить о значимом снижении риска развития сердечно-сосудистых событий на 15% (ОР 0,85, 95% ДИ 0,74-0,97; $p=0,02$), ИБС на 27% (ОР 0,73, 95% ДИ 0,56-0,95; $p=0,02$), фибрилляции предсердий на 36% (ОР 0,63, 95% ДИ 0,42-0,94; $p=0,02$) [42]. Согласно современным рекомендациям, комбинированная АГТ на старте лечения требуется всем пациентам высокого и очень высокого риска. У таких пациентов упрощение терапевтических схем путем использования ФК позволяет выбирать наиболее оптимальные и эффективные решения в самых различных клинических ситуациях, в частности при сочетании АГ с хронической болезнью почек, ИБС и целым рядом других заболеваний [43].

Заключение

Подводя итоги, можно смело утверждать, что несмотря на многофакторность проблемы неприверженности к терапии пациентов с АГ и необходимость комплексного подхода для ее устранения, использование ФК антигипертензивных препаратов является одним из наиболее рациональных и простых способов ее решения как для врача, так и для пациента. Повышение приверженности врачебным рекомендациям поможет повысить эффективность терапии и снизить бремя такого распространенного заболевания, как АГ.

Отношения и деятельность. Наблюдательные исследования СТИЛЬ и ТРИКОЛОР проведены при финансовой поддержке компании АО Сервье. Карпов Ю.А. является спикером компании АО Сервье, Логунова Н.А., Бурцев Ю.П., Квасников Б.Б., Хомицкая Ю.В. — сотрудники компании АО Сервье.

Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-23. doi:10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
- Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Ikeda N, Sapienza D, Guerrero R, et al. Control of hypertension with medication: a comparative analysis of national surveys in 20 countries. *Bull World Health Organ*. 2014;92:10-9. doi:10.2471/BLT13.121954.
- Balanova YA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. on behalf of ESSE-RF-2 researchers. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSE-RF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ-2. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
- Fomin IV, Polyakov DS, Badin YuV, et al. Arterial hypertension in European Russia from 1998 to 2007: What did we achieve at the population level? *Russian Heart Journal*. 2016;15(5):369-78. (In Russ.) Фомин И.В., Поляков Д.С., Бадин Ю.В. и др. Артериальная гипертензия в Европейской части Российской Федерации с 1998 по

- 2007 год: чего мы добились на популяционном уровне? Сердце: журнал для практикующих врачей. 2016;15(5):369-78. doi:10.18087/RHJ.2016.5.2240.
7. Rotar OP, Tolkunova KM, Solntsev VN, et al. Adherence to treatment and control of arterial hypertension in the framework of the Russian screening campaign MMM19. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3745. (In Russ.) Ротарь О.П., Толкунова К.М., Солнцев В.Н. и др. Приверженность к лечению и контроль артериальной гипертензии в рамках российской акции скрининга MMM19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3745. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3745.
 8. Drapkina OM, Shepel RN, Drozdova LYu, et al. Quality of follow-up monitoring of the adult population with grade 1-3 hypertension, with the exception of resistant hypertension, by primary care physicians in different Russian regions. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4332. (In Russ.) Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Дроздова Л.Ю. и др. Качество диспансерного наблюдения взрослого населения с артериальной гипертензией 1-3 степени, за исключением резистентной артериальной гипертензии, врачами-терапевтами участковыми медицинских организаций субъектов Российской Федерации. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4332. doi:10.15829/1560-4071-2021-4332.
 9. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, et al. Nonadherence to antihypertensive drugs: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017;96:e5641. doi:10.1097/MD.0000000000005641.
 10. Corrao G, Zambon A, Parodi A, et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. J Hypertens. 2008;26:819-24. doi:10.1097/HJH.0b013e3282f4edd7.
 11. Degli Esposti E, Sturani A, Di Martino M. Long term persistence with antihypertensive drugs in new patients. J Hum. Hypertens. 2002;16:439-44. doi:10.1038/sj.jhh.1001418.
 12. Fofanova TV, Ageev FT, Smirnova MD, Deev AD. Adherence to Therapy in the Outpatient Setting: the Ability to Adhere and Assess the Effectiveness of Therapy. Kardiologiya. 2017;57(7):35-42. (In Russ.) Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Деев А.Д. Приверженность к терапии в амбулаторных условиях: возможность выявления и оценка эффективности терапии. Кардиология. 2017;57(7):35-42. doi:10.18087/cardia.2017.7.10004.
 13. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. JAMA. 2006;296:2563-71. doi:10.1001/jama.296.21.joc60162.
 14. World Health Organisation (2003): Adherence to long-term therapies, evidence for action. Geneva: (Электронный ресурс): <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf?sequence=1>.
 15. Spence JD, Hurlley TC, Spence JD. Actual practice in hypertension: implications for persistence with and effectiveness of therapy. Current Hypertension Reports. 2001;3:481-7. doi:10.1007/s11906-001-0010-1.
 16. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N. Engl. J. Med. 2005;353(5):487-97. doi:10.1056/NEJMr050100.
 17. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. Eur. Heart J. 2013;34(38):2940-8. doi:10.1093/eurheartj/ehd295.
 18. Saguner AM, Dür S, Perrig M, et al. Risk factors promoting hypertensive crises: evidence from a longitudinal study. Am. J. Hypertens. 2010;23(7):775-80. doi:10.1038/ajh.2010.71.
 19. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeldt JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. Circulation. 2009;119(23):3028-35. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768986.
 20. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. J Hypertens. 2011;29:610-8. doi:10.1097/HJH.0b013e328342ca97.
 21. Machilskaya OV. Factors determining treatment adherence in patients with arterial hypertension (literature review). Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2016;3:55-65. (In Russ.) Мачильская О.В. Факторы, определяющие приверженность к лечению больных артериальной гипертензией (обзор литературы). Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2016;3:55-65.
 22. Assessment of the availability and main problems of therapy for cardiovascular diseases in the Russian Federation. Results of sociological research. Moscow, September 2021. Оценка доступности и основных проблем терапии сердечно-сосудистых заболеваний на территории Российской Федерации. Результаты социологического исследования. Москва, сентябрь 2021. <https://forum-vsp.ru/media/jc4jadz/prezentaciayass20217.pdf>.
 23. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002;360:1903-13. doi:10.1016/S0140-6736(02)11911-8.
 24. Morin L, Johnell K, Laroche ML, et al. The epidemiology of polypharmacy in older adults: register-based prospective cohort study. Clin Epidemiol. 2018;10:289-98. doi:10.2147/CLEP.S153458.
 25. Qvarnstrom M, Kahan T, Kieler H, et al. Persistence to antihypertensive drug treatment in Swedish primary healthcare. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69:1955-64. doi:10.1007/s00228-013-1555-z.
 26. Mukete BN, Ferdinand KC. Polypharmacy in older adults with hypertension: a comprehensive review. J Clin Hypertens. 2016;18:10-8. doi:10.1111/jch.12624.
 27. Luchsinger JA, Honig LS, Tang MX, Devanand DP. Depressive symptoms, vascular risk factors, and Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 2008;23:922-8. doi:10.1002/gps.2006.
 28. Lobo-Escolar A, Roy JF, Saz P, et al. Association of hypertension with depression in community-dwelling elderly persons: results from the ZARADEMP Project. Psychother Psychosom. 2008;77:323-5. doi:10.1159/000147947.
 29. Efanov AYu, Petrov IM, Petrova YuA, et al. Treatment adherence and efficacy of antihypertension treatment in hypertensives in tyumenskaya oblast. Russian Journal of Cardiology. 2018;(4):43-8. (In Russ.) Ефанов А.Ю., Петров И.М., Петрова Ю.А. и др. Приверженность к лечению и эффективность антигипертензивной терапии среди больных артериальной гипертензией в Тюменской области. Российский кардиологический журнал. 2018;(4):43-8. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-43-48.
 30. Yang Q, Chang A, Ritchey MD, Loustalot F. Antihypertensive medication adherence and risk of cardiovascular disease among older adults: a population-based cohort study. J Am Heart Assoc. 2017;6:e006056. doi:10.1161/JAHA.117.006056.
 31. Parati G, Kjeldsen S, Coca A, et al. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension. Hypertension. 2021;77:692-705. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15781.
 32. Karpov YuA, Gorbunov VM, Logunova NA, on behalf of the TRICOLOR research team. Triple fixed-dose combination in the treatment of hypertension: the results of the Russian observational study TRICOLOR. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(10):4130. (In Russ.) Карпов Ю.А., Горбунов В.М., Логунова Н.А. Применение тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии — возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии: основные результаты Российской наблюдательного исследования ТРИКОЛОП. Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):4130.
 33. Logunova N, Karpov Yu, Khomitskaya Yu, B. Kvasnikov V. Baseline characteristics, antihypertensive effectiveness, and treatment adherence in hypertensive patients depending on age: post-hoc analysis of the tricolor study. J Hypert. 2022;40(Suppl 1):e98.
 34. Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K, et al. Assessment of antihypertensive compliance using a self-administered questionnaire: development and use in a hypertension clinic. Presse Med. 2001;30(21):1044-8.
 35. Biffi A, Rea F, Iannaccone T, et al. Sex differences in the adherence of antihypertensive drugs: a systematic review with meta-analyses. BMJ Open. 2020;10:e036418. doi:10.1136/bmjopen-2019-036418.
 36. Tibebe A, Mengistu D, Bulto LN. Adherence to prescribed antihypertensive medications and associated factors for hypertensive patients attending chronic follow-up units of selected public hospitals in Addis Ababa, Ethiopia. Int J Health Sci. 2017;11:47-52.
 37. Boitsov SA, Karpov YuA, Burtsev YuP, Khomitskaya YuV, on behalf of all participants of the STYLE study. The efficacy of fixed combination of bisoprolol and perindopril depending on the doses used in patients with arterial hypertension and stable coronary heart disease in real clinical practice (STYLE Study). Atmosphere. Cardiology News. 2021;1:30-8. (In Russ.) Бойцов С.А., Карпов Ю.А., Бурцев Ю.П., Хомичская Ю.В. от имени всех участников исследования СТИЛЬ. Эффективность фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла в зависимости от используемых доз у пациентов с артериальной гипертензией и Стабильной ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике (исследование СТИЛЬ). Атмосфера. Новости Кардиологии 2021;1:30-8. doi:10.24412/2076-4189-2021-12344.
 38. Boytsov SA, Burtsev YP, Khomitskaya YV, et al. Effectiveness and Tolerability of the Single-Pill Combination of Bisoprolol and Perindopril in Patients with Arterial Hypertension and Stable Coronary Artery Disease in Daily Clinical Practice: The STYLE Study. Adv Ther. 2021;38:3299-313. doi:10.1007/s12325-021-01754-2.
 39. Podzolkov VI. Arterial hypertension. Moscow, Medical information Agency, 2016. (In Russ.) Подзолков В.И. Артериальная гипертензия. М.: ООО "Издательство "Медицинское информационное агентство", 2016. ISBN: 978-5-9986-0264-1.
 40. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am. J. Med. 2007;120:713-9. doi:10.1016/j.amjmed.2006.08.033.
 41. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dos combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension. 2010;55:399-407. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816.
 42. Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancia G. Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. Eur Heart J. 2018;39(40):3654-61. doi:10.1093/eurheartj/ehy420.
 43. Morozova TE, Samokhina EO. Fixed-dose combinations in the treatment of hypertension to increase adherence. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4184. (In Russ.) Морозова Т.Е., Самохина Е.О. Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии — реальный путь к повышению приверженности. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4184. doi:10.15829/1560-4071-2020-4184.