

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**ОРЛОВ  
ДЕНИС АЛЕКСАНДРОВИЧ**

**ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИВЕРЖЕННОСТИ  
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ**

**Кардиология - 14.01.05**

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель –  
доктор медицинских наук, профессор  
**Чукаева Ирина Ивановна**

Научный руководитель –  
доктор медицинских наук, доцент  
Ларина Вера Николаевна

Москва 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	<b>Страница</b>
<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	4
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	12
1.1. Тройная фиксированная комбинация лекарственных препаратов в лечении пациентов с артериальной гипертензией и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.....	12
1.2. Антигипертензивная терапия у мужчин и женщин: особенности в выборе лекарственных препаратов.....	20
1.3. Артериальная гипертензия и приверженность лечению мужчин и женщин.....	32
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ...</b>	37
2.1. Критерии включения и исключения. Клиническая характеристика больных.....	37
2.2. Схема и дизайн исследования.....	40
2.3. Методы исследования.....	43
2.3.1. Оценка приверженности антигипертензивной терапии...	46
2.3.2. Оценка качества жизни.....	47
2.3.3. Лабораторные методы исследования.....	47
2.3.4. Суточное мониторирование артериального давления.....	48
2.4. Оценка безопасности терапии.....	49
2.5. Оценка эффективности терапии.....	49
2.6. Статистическая обработка полученных результатов.....	50
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....</b>	51
3.1. Оценка эффективности фиксированной комбинации трех антигипертензивных препаратов у мужчин и женщин с артериальной гипертензией по данным офисного измерения и	

суточного мониторирования артериального давления.....	51
3.2. Оценка безопасности трёхкомпонентной фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов у мужчин и женщин с артериальной гипертензией.....	59
3.3. Приверженность антигипертензивной терапии у пациентов мужского и женского пола с артериальной гипертензией и высоким/очень высоким сердечно-сосудистым риском.....	63
3.4. Качество жизни у мужчин и женщин на фоне приёма трёхкомпонентной фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов.....	85
<b>ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>	<b>92</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>115</b>
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ</b>	<b>123</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>124</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>126</b>
<b>ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>127</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>128</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>130</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ.....</b>	<b>153</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Самой распространенной сердечно-сосудистой патологией как среди мужчин, так и женщин, является артериальная гипертония (АГ). По прогнозам, к 2025 г. ожидается увеличение случаев АГ среди мужчин на 9%, среди женщин - на 13% по сравнению с 2000 г. В абсолютных цифрах, к примеру, это свидетельствует о том, что если в 2000 году 483,5 миллионов женщин имели АГ, то к 2025 году их число возрастёт до 793,3 млн. [72,123,44].

На протяжении последних 15 лет распространенность АГ в Российской Федерации не менялась и сохраняется на уровне около 40%. При этом АГ регистрируется у 45,4% мужчин и у 41,6% женщин, что сопоставимо с европейскими показателями [79].

С возрастом распространенность АГ среди мужчин увеличивается в 3 раза, среди женщин - в 6 раз. В предменопаузальном периоде женщины реже страдают АГ и, как правило, имеют более низкие цифры артериального давления (АД), по сравнению с мужчинами аналогичного возраста. В возрасте от 40 до 49 лет распространенность АГ у женщин составляет 34,7%, а в возрасте старше 65 лет достигает более 60%, при этом информированы об АГ 67,5% мужчин и 78,9% женщин [79].

Данные крупнейшего европейского эпидемиологического исследования показали, что число умерших от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) больше среди женщин (2,2 млн. случаев), чем среди мужчин (1,8 млн. случаев), и составляет 49% и 40% от общей смертности женщин и мужчин, соответственно. Ведущими причинами летального исхода оказались ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт. Распределение этих заболеваний, как причины летального исхода, у мужчин составляет 19,9% и 12%, у женщин - 20% и 14%, соответственно. Обращает на себя внимание превалирование вклада цереброваскулярной патологии в общую смертность женщин, что, безусловно,

поднимает вопрос о необходимости дифференцированного подхода к антигипертензивному лечению мужчин и женщин [147,91].

Согласно данным российского исследования ЭССЕ-РФ [5], проводимого в 9 регионах нашей страны с участием 5563 мужчин и 9737 женщин, обследованных в период 2012-2013 гг., получены данные, свидетельствующие об эффективности лечения всего у 53,5% женщин и у 41,4% мужчин. В большой степени эффективность лечения зависит от работы лечащего врача по подбору адекватной индивидуальной антигипертензивной терапии и приверженности пациента терапии.

Современная стратегия лечения АГ определяется комплексным подходом, включающим коррекцию факторов риска и назначение комбинированной антигипертензивной терапии для лучшего достижения целевого АД и снижения жизнеугрожающих осложнений. Комбинацию двух и более лекарственных препаратов рекомендовано назначать пациентам уже на этапе стартовой терапии, и, в первую очередь, при высоком сердечно-сосудистом риске [106,154].

Поскольку АГ представляет собой многофакторное заболевание, то сочетание лекарственных средств с разным механизмом действия, дополняя друг друга, позволяет оптимально влиять на разные патогенетические механизмы, что обеспечивает не только снижение АД до целевого уровня, но и улучшает органопroteкцию. Кроме того, рациональный подбор компонентов в одной таблетке направлен на максимальное снижение риска развития осложнений ССЗ у пациентов с АГ и создает предпосылки для назначения препарата однократно в сутки, что имеет принципиальное значение для повышения приверженности лечению [37].

Несмотря на актуальность проблемы особенностей антигипертензивного лечения мужчин и женщин, до сих пор не существует однозначного ответа в отношении преимуществ тех или иных лекарственных препаратов (ЛП). Возможно, это объясняется тем, что во многих крупных контролируемых клинических исследованиях, проводимых до 2000 г., доля женщин составляла лишь 15-25%, в то время как в реальной жизни таких пациенток подавляющее

большинство.

Многие клинические исследования показали эффективность антигипертензивных ЛП у мужчин и женщин, в частности такие исследования как LIFE [67], VALUE [94], ALLHAT [56], ASCOT-BPLA [68]. Однако дополнительный дальнейший анализ и ряд последующих исследований обнаружил некоторые отличия у мужчин и женщин как в эффективности, так и в проявлениях нежелательных эффектов антигипертензивной терапии.

На сегодняшний день отсутствуют клинические рекомендации по выбору лекарственной терапии АГ в зависимости от пола, хотя доказаны особенности в механизмах, ответственных за контроль АД у мужчин и женщин и гендерно-специфические различия фармакокинетики для некоторых групп ЛП.

Поскольку низкая приверженность терапии не позволяет эффективно контролировать уровень АД, одной из приоритетных задач следует считать разработку мер по повышению приверженности лечению как у мужчин, так и у женщин с АГ, что и послужило основанием для выполнения данного диссертационного исследования.

### **Степень разработанности темы**

Комбинированная антигипертензивная терапия рекомендуется в качестве начальной для большинства пациентов со значительно повышенным исходным уровнем АД или при высоком и очень высоком риске сердечно-сосудистых осложнений (ССО), а сочетание двух и более действующих веществ в одной таблетке приводит к повышению приверженности лечению, нарушение которой на сегодняшний день рассматривается в качестве одной из причин, негативно влияющих на достижение целевого уровня артериального давления.

В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе уделяется много внимания изучению половых и гендерных особенностей. Эти различия имеют большое практическое значение и положены в основу гендерной чувствительности и специфичности ряда широко используемых диагностических шкал и тестов при сердечно-сосудистой патологии.

Во многих крупных исследованиях, посвящённых особенностям лечения АГ, не рассматривался вопрос о различиях приверженности лечению среди мужчин и женщин. Существующие на сегодняшний день данные достаточно противоречивы, что указывает на неоднозначность проблемы приверженности лечению у мужчин и женщин с АГ, а также связанных с ней факторов. Учёт гендерных особенностей мог бы помочь в выявлении причин низкой приверженности среди мужчин и женщин и оптимизировать подходы к антигипертензивной терапии, особенно у лиц с осложнённым течением артериальной гипертензии.

### **Цель исследования**

Изучить гендерные особенности приверженности антигипертензивной терапии у лиц с артериальной гипертензией 2-3 степени с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

### **Задачи исследования**

- 1) Оценить приверженность лечению тройной фиксированной комбинацией антигипертензивных препаратов и проанализировать факторы, на неё влияющие, у мужчин и женщин в возрасте 50-65 лет с АГ 2-3 степени, высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, наблюдающихся в амбулаторных условиях.
- 2) Определить «группу риска» низкой приверженности терапии при АГ 2-3 степени высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.
- 3) Оценить безопасность и эффективность фиксированной комбинации трех антигипертензивных препаратов с достижением целевых значений АД у мужчин и женщин по данным офисного измерения и самоконтроля АД на протяжении 3-х месяцев терапии.
- 4) Изучить влияние тройной фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов на комплекс параметров суточного мониторирования артериального

давления у мужчин и женщин с АГ 2-3 степени, высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском.

5) Оценить изменение показателей качества жизни у мужчин и женщин при приеме трёхкомпонентной фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов.

### **Научная новизна**

В рамках единого исследования проведен комплексный индивидуализированный анализ приверженности антигипертензивной терапии в виде тройной фиксированной комбинации препаратов, эффективность и безопасность данной терапии с оценкой изменения качества жизни мужчин и женщин в возрасте 50-65 лет с АГ 2-3 степени, высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском.

При анализе гендерных особенностей выявлено, что приверженность антигипертензивной терапии с дальнейшим достижением целевого уровня артериального давления была выше у женщин, особенно имевших сахарный диабет, и у мужчин в возрастной группе 60-65 лет.

Показано, что приём тройной фиксированной комбинации лекарственных препаратов за счёт повышения приверженности способствует достижению целевого уровня артериального давления у 97% пациентов с артериальной гипертензией 2-3 степени, высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском и улучшению показателей, охватывающих практически все составляющие качества жизни у женщин и физического компонента здоровья у мужчин.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о низкой приверженности лечению практически у половины мужчин и женщин с АГ 2-3 степени высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, наблюдающихся в амбулаторных условиях. Для более эффективного контроля и лечения больных с АГ, помимо медикаментозной терапии, направленной на достижение целевого



уровня АД и предупреждения дальнейшего прогрессирования заболевания, необходима комплексная оценка приверженности лечению. Систематизация клинических, лабораторных и инструментальных данных, выявленных у пациентов мужского и женского пола с АГ, позволила научно обосновать наличие «группы риска» низкой приверженности терапии. В эту группу вошли пациенты мужского пола в возрасте от 50 до 59 лет с недлительным анамнезом АГ и женщины без сопутствующих метаболических расстройств. Установлены взаимосвязи разных дозировок тройной фиксированной комбинации препаратов с приверженностью лечению у мужчин и женщин. Выявленные гендерные особенности низкой приверженности антигипертензивному лечению позволят врачу амбулаторного звена оптимизировать подбор медикаментозной терапии, что повысит приверженность лечению с достижением целевого уровня АД и улучшит качество жизни пациентов. Обоснована и продемонстрирована клиническая целесообразность анализа дневных и ночных показателей систолического и диастолического АД, скорости утреннего подъёма САД и ДАД, индекса времени САД и ДАД у мужчин и женщин, как наиболее информативных в отношении контроля эффективности подбора дозировок лекарственных препаратов и оценки приверженности лечению, по сравнению со среднесуточными показателями.

Полученные данные могут быть полезны в создании образовательных программ и школ для пациентов.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Автором самостоятельно разработаны цель и задачи исследования, определена научная новизна и практическая значимость исследования, предложены положения, выносимые на защиту. Проведён анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, сформулированы выводы, практические рекомендации, написаны все главы диссертации. Автором проводился сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, опрос пациентов с помощью валидированных анкет, направленных на оценку

приверженности лечению и качества жизни, суточное мониторирование артериального давления с дальнейшей расшифровкой и интерпретацией результатов. Создана электронная база данных обследованных амбулаторных пациентов: полученные данные систематизированы и обработаны с помощью современных методов статистического анализа. В процессе проведения работы использованы методы, принятые в современных исследованиях: клинические, лабораторные, инструментальные.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Около половины больных в возрасте 50-65 лет с АГ 2-3 степени, высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, наблюдающихся в амбулаторных условиях, имеют низкую приверженность лечению.
2. Приверженность антигипертензивной терапии с дальнейшим достижением целевого уровня артериального давления выше у женщин с сахарным диабетом и у мужчин в возрастной группе 60-65 лет.
3. Фиксированная комбинация амлодипин/индапамид/периндоприл обладает благоприятным профилем безопасности и позволяет достичь целевого значения офисного АД у мужчин и женщин с АГ 2-3 степени, высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском.
4. Тройная фиксированная комбинация антигипертензивных препаратов способствует снижению среднесуточных показателей АД и ряда прогностических параметров СМАД, как у мужчин, так и у женщин.
5. Повышение приверженности лечению способствует улучшению всех компонентов показателей качества жизни у женщин и физической составляющей - у мужчин.

### **Степень достоверности и апробация диссертации**

Достоверность основных научных положений диссертационного исследования определяется репрезентативностью выборки пациентов обоего пола, строгим соблюдением разработанного дизайна, достаточным объёмом

проведённых клинических, лабораторных и инструментальных методов исследований, использованием положений и критериев доказательной медицины. Полученные данные статистически обработаны с применением современных компьютерных программ, параметрических и непараметрических методов, корреляционного анализа, логистического регрессионного анализа. Первичная документация подтверждает высокую степень достоверности материала, включённого в диссертационную работу.

### **Публикация результатов исследования**

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 7 в изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для опубликования материалов диссертационных работ.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав - обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, а также обсуждения полученных результатов, заключения, перспективы дальнейшей разработки темы, выводов, практических рекомендаций, ограничений исследования, списка сокращений, 2-х приложений и списка литературы. Список литературы состоит из 160 источников, в том числе 53 отечественных и 107 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 31 таблицами и 13 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Тройная фиксированная комбинация лекарственных препаратов в лечении пациентов с артериальной гипертензией и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений

Артериальная гипертензия представляет собой одно из самых распространенных хронических заболеваний в мире и является ведущей причиной серьезных осложнений со стороны многих органов, включая сердечно-сосудистую систему, головной мозг и почки. В 2016 году в мире было зарегистрировано 80,1 млн. случаев инсульта: 41,4 млн. (38,0-44,3) у женщин и 39,0 млн. (36,1-42,1) у мужчин. Инсульт оказался второй среди важнейших причин смерти в мире (5,5 миллионов [95% доверительный интервал, ДИ, 5,3-5,7] смертей) после ИБС. При этом от инсульта умерло 2,6 миллионов [95% ДИ 2,5-2,7] женщин, и 2,9 миллионов [95% ДИ 2,8-3,0] мужчин [82].

В Российской Федерации стандартизованный коэффициент смертности (СКС) на 100 тыс. населения от всех форм цереброваскулярной болезни с 2000 по 2014 гг. среди мужчин в возрасте 50 лет и старше составил 1353, среди женщин – 1080. СКС от ЦВБ в процентах к СКС от всех болезней системы кровообращения составил 33,5% для мужчин и 39,6% - для женщин [21,12].

Исследование R. Shah и соавт. показало, что число смертей от инсульта выше у женщин, чем у мужчин, однако с возрастом данный показатель увеличивается у мужчин. В среднем, процент летальных исходов от инсульта у мужчин и женщин в Западной Европе составил 35,9 и 8,2%, Восточной Европе - 11,6 и 17,5%, соответственно [138].

В 2017 г. было проведено эпидемиологическое исследование в репрезентативной выборке Европейской части России по оценке динамики распространенности АГ и эффективности контроля АД в популяции по сравнению с 1998, 2002 и 2007 гг. За 19 лет наблюдения было выявлено увеличение распространенности АГ с 35,5 до 43,3%. Информированность об АГ в

2017 году достигла 76,9%. Достижение целевого уровня АД у пациентов, принимающих антигипертензивные ЛП, возросло с 14,3 до 34,9%. Было показано, что, как правило, используются антигипертензивные средства средней длительности действия и в неоптимальных дозах. Несмотря на улучшение информированности населения об АГ и лечение современными препаратами распространенность АГ за 19 лет увеличилась на 7,8%, что свидетельствует о неэффективности первичной профилактики [3].

Помимо этого, данные клинических рандомизированных и наблюдательных исследований, мета-анализов, регистров и обычная клиническая практика свидетельствуют о недостаточной вторичной профилактике АГ, как на популяционном уровне, так и среди лиц, имеющих высокий и очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений [110].

Эксперты Всемирной организации здравоохранения рассматривают комплекс мер, направленных на выявление, профилактику и лечение АГ, в качестве приоритетного направления, целью которого является снижение заболеваемости и смертности в мире [153].

Современная стратегия лечения АГ определяется комплексным подходом, включающим коррекцию факторов риска и назначение комбинированной антигипертензивной терапии, поскольку показано, что на монотерапию «отвечают» лишь около 50% больных с АГ 1–2 степени [45].

Согласно последним клиническим рекомендациям всем пациентам с АГ рекомендуется назначение двойной антигипертензивной терапии, желательно в виде фиксированной комбинации. Исключение составляют «хрупкие» пожилые пациенты и лица с АГ 1 степени, имеющие низкий ССР. При не достижении целевого уровня АД следует назначать тройную комбинацию антигипертензивных ЛП с использованием блокатора ренин-ангиотензин-альдестероновой системы (РААС) – ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокатора ангиотензина II (БРА), тиазидного/тиазидоподобного диуретика и блокатора медленных кальциевых каналов (БМКК), предпочтительно в фиксированной форме [154].

Традиционно комбинированная фармакотерапия ассоциируется с формально увеличивающимся числом принимаемых ЛП в сутки, что нередко вызывает негативную реакцию пациентов в виде снижения приверженности лечению как за счёт обычной забывчивости и путаницы в приёме, так и из-за отрицательного отношения к излишнему, с их точки зрения, количеству ЛП. В связи с этим, вполне обоснованным является применение фиксированных комбинаций при лечении АГ, поскольку факт приёма этих комбинаций для достижения целевого АД и снижения жизнеугрожающих осложнений был доказан в ряде крупных проспективных контролируемых клинических исследованиях, таких как ALLHAT, SHEP, ASCOT, LIFE. Преимущества фиксированной комбинированной лекарственной терапии представлены на рисунке 1.

<b>Польза</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Быстрое достижение целевого уровня артериального давления</li> <li>✓ Выраженное снижение артериального давления и увеличение ответа на терапию</li> <li>✓ Частота побочных явлений ниже за счёт более низкой дозировки лекарственных препаратов, а также оптимальных сочетаний</li> <li>✓ Улучшение приверженности лечению</li> <li>✓ Снижение стоимости лечения</li> </ul>
<b>Пациенты</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Большинство пациентов нуждается в 2-3 препаратах для достижения целевого уровня артериального давления</li> </ul>
<b>Комбинации</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Препараты должны иметь взаимодополняющий механизм действия</li> <li>✓ Снижение артериального давления на комбинированной терапии выше, чем на монотерапии</li> </ul>
<b>Ограничения</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Снижение возможности коррекции дозы отдельного лекарственного средства в составе комбинации</li> </ul>

**Рисунок 1** - Преимущества фиксированной комбинированной лекарственной терапии

Комбинацию из двух и более антигипертензивных ЛП рекомендовано назначать пациентам уже на этапе стартовой терапии, и, в первую очередь, пациентам с высоким ССР, субклиническим поражением органов мишеней, имеющим метаболический синдром или сахарный диабет, и ассоциированные клинические состояния [10, 91, 154]. Рациональная комбинация антигипертензивных средств подразумевает использование препаратов с разным механизмом действия с целью получения дополнительного гипотензивного эффекта и снижения риска нежелательных эффектов. При создании комбинированного препарата всегда необходимо учитывать два фактора, влияющих на успешность и целесообразность его применения в клинической практике. Во-первых, это клиническая обоснованность сочетанного приёма лекарственных средств, входящих в эту комбинацию, во-вторых – фармакологическая обоснованность, а именно возможные лекарственные взаимодействия компонентов комбинированного препарата.

Наиболее рациональными считаются комбинации ИАПФ или БРА, БМКК дигидропиридинового ряда и диуретика [120], особенно предпочтительно в «одной таблетке», что, согласно рекомендациям европейского общества кардиологов, соответствует классу I, степени доказанности A [154]. При неэффективности двойной терапии рекомендовано назначить третий антигипертензивный ЛП.

Поскольку АГ представляет собой многофакторное заболевание, то сочетание лекарственных средств с разным механизмом действия, дополняя друг друга, позволяет оптимально влиять на разные патогенетические механизмы, что обеспечивает не только снижение АД до целевого уровня, но и положительно влияет на метаболические процессы, органопroteкцию и коррекцию модифицируемых факторов риска. Кроме того, рациональный подбор компонентов в одной таблетке направлен на максимальное снижение риска развития осложнений ССЗ у пациентов с АГ и создает предпосылки для назначения препарата однократно в сутки, что имеет принципиальное значение для повышения приверженности лечению [153].

Назначение конкретного гипотензивного ЛП базируется, как правило, на клиническом опыте врача и рекомендациях по выбору препарата с учётом сопутствующих заболеваний, его хорошей переносимости и метаболической безопасности. Препаратами первого выбора в лечении больных с АГ и сопутствующими ассоциируемыми клиническими состояниями являются средства, блокирующие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), поскольку они обладают наиболее благоприятным метаболическим эффектом, улучшают функцию эндотелия, способствуют обратному ремоделированию органов-мишеней.

На сегодняшний день работу врача-терапевта или врача общей практики невозможно представить без назначения ИАПФ пациентам с АГ, которые составляют основную массу пациентов.

Разработки ИАПФ и БРАП проходили параллельно, благодаря открытию в 1965 году S. Ferreira брадикинин-потенцирующего пептида (БПП) в составе яда южноамериканской змеи *Bothrops jararaca* [78]. Позже, Н. Yang с соавт. показали, что фермент кининаза идентичен АПФ и, в результате дальнейших исследований, был синтезирован первый БПП - тепротид (teprotid). Этот препарат не применялся в клинической практике, поскольку имел парентеральную форму введения, быстро разрушался протеолитическими ферментами и обладал токсическим эффектом.

В 1978 г. в *New England Journal of Medicine* опубликованы первые результаты по применению каптоприла у больных с АГ, что положило начало широкому применению ЛП этой группы [81].

Уникальность ИАПФ заключается в оказании двойного терапевтического эффекта: ослабление агрессивного действия ангиотензина II (прессорное звено) и усиление защитного действия вазодилатирующего пептида брадикинина (депрессорное звено), который подавляет агрегацию тромбоцитов и циркуляцию ингибитора активатора плазминогена, способствует высвобождению простациклинов, NO и эндотелий-зависимого гиперполяризирующего фактора. Кроме того, брадикинин обладает кардиопротективным действием: ограничивает



зону инфаркта, уменьшает риск возникновения нарушений ритма, индуцированных ишемией [158,159].

Многие исследования показали, что ИАПФ, блокируя РААС, уменьшают капиллярное давление в гломерулах почек за счёт дилатации эфферентных артерий, уменьшают уровень альбуминурии, замедляют прогрессирование ХБП и уменьшают риск развития ССЗ. Благодаря результатам крупных клинических исследований и мета-анализов полагают, что ренопротективный эффект ИАПФ, к примеру, при диабетической нефропатии, самый высокий по сравнению с другими препаратами. Это объясняется не-гемодинамическими антипротеинурическими эффектами ИАПФ, а именно: усилением селективности гломерулярного барьера, компенсаторным ростом резидуальных нефронов и замедлением интерстициального воспаления и фиброза (возможное участие горалатида) [85].

Систематический анализ the Cochrane Renal Group's Specialised Register включал рандомизированные исследования, которые сравнивали антигипертензивные препараты с плацебо или другими препаратами у пациентов с сахарным диабетом, с АГ или без неё, и без заболеваний почек (критерий включения – уровень экскреции альбумина <30 мг/дл; с участием 61264 пациентов из 26 исследований). ИАПФ статистически значимо уменьшали риск возникновения новых случаев микроальбуминурии (МАУ) и смертность по сравнению с плацебо. Было показано, что ИАПФ предотвращают появление новых случаев диабетической нефропатии и летального исхода у пациентов с СД и нормоальбуминурией (6 исследований, 11350 участников) и, следовательно, являются препаратами выбора в этой популяции пациентов [93].

Среди множества ИАПФ следует выделить длительнодействующий липофильный препарат периндоприл, обладающий высоким сродством к АПФ в тканях и сосудах. В ряде крупных исследований, таких как PROGRESS [124], EUROPA [80], ASCOT-BPLA [68], PREAMI [77] и при дальнейшем комбинированном анализе, были доказаны его высокий антигипертензивный, органопротективный, особенно ангиопротективный эффекты. Периндоприл,

применяемый в качестве монотерапии или в сочетании с индапамидом, улучшает клиническое состояние, качество жизни и увеличивает продолжительность жизни пациентов с разными ССЗ (АГ, СД, ХСН, стабильная стенокардия, после перенесенного ИМ и инсульта).

БМКК дигидропиридинового ряда амлодипин, благодаря выраженному гипотензивному эффекту (период полувыведения 45 ч), нефропротективному действию, благоприятному влиянию на липидный профиль, доказал влияние на снижение риска развития ИМ, инсультов и смертности. Плейотропный эффект амлодипина, в первую очередь антиатерогенный (уменьшение воспаления, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и внеклеточного матрикса, апоптоза эндотелиальных клеток), который связан с высокой липофильностью, вносит дополнительный вклад в положительные свойства этого препарата. Мета-анализ 10 исследований с участием 4294 больных с АГ, при медиане наблюдения 60 дней, показал, что применение амлодипина способствует плавному снижению АД в течение 24 часов (показатель равномерности гипотензивного эффекта для САД составил 1,33, для ДАД - 1,09, при оптимальной равномерности гипотензивного действия в пределах 1,2-1,5) [121].

Диуретики являются наиболее активным компонентом комбинированной фармакотерапии, что обусловлено многими факторами. К диуретикам (*тиазидным и тиазидоподобным*) чувствительны все категории пациентов с АГ, они наиболее эффективные и доступные ЛП для лечения АГ. Диуретики применяются при лечении АГ значительно дольше (с конца 1950-х годов), чем другие антигипертензивные ЛП, усиливают действие других гипотензивных препаратов, с которыми используются в комбинации, а однократный приём в сутки безусловно улучшает приверженность лечению [114, 62].

Комбинация амлодипина, индапамида, периндоприла в полной мере реализует принципы, лежащие в основе современной терапии АГ, и является наиболее часто назначаемыми ЛП, независимо от формы, что подтверждает их хорошую эффективность и переносимость [30]. Каждый из компонентов вышеуказанной комбинации имеет доказательную базу, а ее антигипертензивная

эффективность подтверждена в крупных международных контролируемых клинических исследованиях, где на фоне тройной фиксированной комбинации были достигнуты целевые значения АД в группе пациентов с высоким риском ССО [55,146,154].

Научно-практическая программа ДОКАЗАТЕЛЬСТВО, организованная с целью изучения антигипертензивной эффективности и безопасности фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла у 1599 пациентов с АГ в рутинной клинической практике РФ, показала хорошую переносимость препарата, достижение целевого офисного АД (менее 140/90 мм рт. ст.) у 87%, амбулаторного АД (менее 135/85 мм рт. ст.) - у 68,1% пациентов к 3-му месяцу наблюдения, повышение приверженности лечению ( $p < 0,001$ ), метаболическую нейтральность, улучшение функции почек и отсутствие негативного влияния на уровень электролитов в сыворотке крови [25]. Полученные результаты подтвердили возможность использования данной фиксированной комбинации с целью быстрого достижения целевого АД у большинства пациентов, что обусловлено её хорошей переносимостью и безопасностью.

Соблюдение рекомендаций врача по лечению АГ зависит от многих обстоятельств: пола и возраста, психологических особенностей и уровня образования пациента, длительности заболевания, хорошей переносимости, количества и кратности приема ЛП в течение суток, в связи с чем определённая комбинация ЛП должна полностью удовлетворять этим требованиям. Помимо этого, данная комбинация ЛП улучшает такие прогностические показатели, как индекс времени, отражающий процент времени, в течение которого АД превышает критический уровень (днем – 140/90 мм рт. ст., ночью – 120/80 мм рт. ст.) за соответствующий временной период (у здоровых лиц не должен превышать 10-25%) и вариабельность АД. Вариабельность АД - это показатель колебания АД, превышающий физиологическую норму, и ассоциированный не только с развитием и прогрессированием поражения органов-мишеней, но и угрожающих жизни сердечно-сосудистых событий [16,19]. В основе повышенной

вариабельности АД лежит ригидность артерий и снижение эластичности стенки сосудов, что приводит к снижению сглаживания пульсовой волны и развитию атерогенеза [29].

Таким образом, фиксированную комбинацию БМКК, диуретика и ИАПФ возможно рассматривать в качестве оптимального препарата для лечения АГ у больных с высоким и очень высоким ССР, что является особенно актуальным для повышения приверженности пациента лечению.

## **1.2. Антигипертензивная терапия у мужчин и женщин: особенности в выборе лекарственных препаратов**

Мужчины и женщины отличаются биологическими (анатомические и конституциональные «половые» параметры: антропометрические показатели, уровень АД, ЧСС) и психофизиологическими особенностями. Психосоциальные и социокультурные особенности, обычно рассматриваемые в качестве “гендерных”, подразумевают отличия в социальном статусе и роли в обществе, выборе профессии, реакции на внешние раздражители, приверженности к оздоровительным и лечебным процедурам и др. Половые и гендерные особенности мужчин и женщин проявляются в различиях состояния и функционирования органов и систем организма, включая и сердечно-сосудистую систему [7,128,53], что, безусловно, поднимает вопрос о необходимости дифференцированного подхода к антигипертензивному лечению мужчин и женщин [7].

Крупнейший проект Инициатива женского здоровья (Women's Health Initiative) показал тесную связь уровня АД в пределах 120–139/80–89 мм рт. ст. (*предгипертония или высокое нормальное АД*) с ССР у 39% из 60785 женщин за период наблюдения 7,7 лет. По сравнению с женщинами, имевшими нормальный уровень АД, у женщин с *предгипертонией* риск сердечно-сосудистой смертности был выше на 58%, инфаркта миокарда - на 76%, инсульта – на 93%, госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью - на 36%. Интересно, что

ССР более тесно ассоциировался именно с *предгипертонией*, а не с курением (34%), а *предгипертония* - с уровнем общего холестерина и высоким индексом массы тела [91].

Согласно результатам анализа NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), в возрасте до 45 лет АГ чаще встречается у мужчин, с 45 до 64 лет частота АГ у мужчин и женщин практически одинакова, а начиная с 65 лет АГ не только превалирует среди женщин, но у них реже достигаются целевые значения АД (48% случаев по сравнению с 60% случаев у мужчин) на фоне проводимой антигипертензивной терапии [130].

Эффективность лечения отражает долю лиц в процентном соотношении, которые достигают целевого уровня АД, среди всех пациентов с АГ, получающих медикаментозное лечение. В огромной степени эффективность лечения зависит от работы лечащего врача по подбору адекватной индивидуальной антигипертензивной терапии и вовлеченности пациента в процесс принятия любых решений и его приверженности терапии.

Благодаря мероприятиям по вторичной профилактике АГ и эффективности лечения повышается осведомленность населения об АГ, которая нарастает в последние годы [22, 96, 17]. Осведомленность пациентов о существовании заболевания является важнейшим фактором, отражающим информированность не только о наличии болезни, но и факторах риска их развития, что, безусловно, зависит от деятельности врача, органов здравоохранения, средств массовой информации, общественных организаций и их взаимодействия. Степень осведомленности ассоциируется с числом пациентов, принимающих антигипертензивную терапию, и риском развития осложнений АГ, в связи с чем увеличение осведомленности о заболевании и необходимости лечения является важнейшей медико-социальной задачей. Еще одним показателем степени успешности ведения пациента с АГ является ее контроль, который определяется как доля лиц, достигших целевого уровня АД, среди всех пациентов, имеющих АГ.

Исследователи единодушны во мнении, что эта проблема общая для многих стран мира, поскольку тесно сопряжена с высокой частотой неблагоприятных событий.

Результаты Фрамингемского исследования, в котором приняли участие 5209 мужчин и женщин в возрасте старше 30 лет, показали, что в возрасте от 40 до 70 лет повышение систолического АД на каждые 20 мм рт. ст. или диастолического АД на 10 мм рт. ст. выше нормы удваивает риск развития сердечно-сосудистой патологии [87].

Систематический обзор и мета-регрессионный анализ 123 рандомизированных клинических исследований с участием 613815 участников показал, что снижение уровня систолического АД на каждые 10 мм рт. ст. ассоциируется с уменьшением риска сердечно-сосудистых осложнений (относительный риск (ОР) 0,80; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,77–0,83), ИБС (ОР 0,83; 95% ДИ: 0,78–0,88), инсульта (ОР 0,73; 95% ДИ: 0,68–0,77), сердечной недостаточности (ОР 0,72; 95% ДИ: 0,67–0,78), что в популяционных исследованиях привело к снижению общей смертности на 13% (отношение шансов (ОШ) 0,87; 95% ДИ: 0,84–0,91) [76].

В перекрестном исследовании, проведенном во Франции в больнице Жоржа Помпиду в период с июля 2000 г. по июнь 2015 г. с участием 17856 пациентов с АГ не было выявлено разницы в контроле АД у женщин и мужчин, несмотря на высокую частоту сопутствующей патологии. Однако были выявлены различия в медикаментозном лечении: женщины чаще, чем мужчины, принимали тиазидные диуретики (отношение шансов, ОШ 1,13; 95% ДИ: 1,03-1,23), антагонисты минералкортикоидных рецепторов (ОШ 1,41; 95% ДИ: 1,24-1,61) и бета-адреноблокаторы [ОШ 1,53; 95% ДИ: 1,41-1,66), но реже - ИАПФ [ОШ 0,77; 95% ДИ: 0,70-0,84), БРА (ОШ 0,93; 95% ДИ: 0,86-1,0) и БМКК (ОШ 0,72; 95% ДИ: 0,67-0,78) после внесения поправок на разные факторы, связанные с пациентом. Авторы сделали заключение, что контроль АД значительно улучшился за последние 15 лет как у мужчин, так и у женщин, но выбор лечения по-прежнему сильно зависит от пола [69]. Результаты исследования Т. Hansen и соавт.

свидетельствуют, что коррекция высокого АД у женщин приводит к более выраженному протективному эффекту, чем у мужчин [89].

Данные Российского регистра неконтролируемой и резистентной АГ РЕГАТА-ПРИМА («резистентная гипертония артериальная – причины и механизмы развития»), в котором приняли участие 532 человека, из них 244 мужчины и 288 женщин в возрасте от 29 до 96 лет, свидетельствуют о более высокой частоте резистентной и неконтролируемой АГ у женщин (54%) по сравнению с мужчинами (46%) [46]. Среди пациентов, включенных в этот регистр, было отмечено преобладание лиц женского пола с резистентной и неконтролируемой АГ, а также абдоминальным типом ожирения, что отражает общепопуляционную тенденцию роста встречаемости абдоминального ожирения в нашей стране именно у женщин. Ожирение, прежде всего абдоминальное, занимает особое место среди ассоциированных с АГ факторов риска, поскольку имеет важное значение в развитии и прогрессировании АД вплоть до приобретения рефрактерности к проводимому лечению. Для окончательного подтверждения или опровержения этих данных требуется проведение крупномасштабных клинических исследований с участием этой категории пациентов.

Влияние наступления менопаузы на уровень АД неоднозначно и подтверждается эффектами старения организма и воздействием кластера других сердечно-сосудистых факторов риска, таких как гипергликемия, избыточная масса тела и изменение липидного профиля. Показано, что у женщин в постменопаузе встречаемость АГ в два раза выше, чем в пременопаузе, что было подтверждено данными суточного мониторирования АД (СМАД) после внесения поправки на возраст и ИМТ [66]. С другой стороны, существуют исследования, не доказавшие тесной ассоциации постменопаузы с развитием АГ.

Повышение уровня АД после наступления менопаузы обусловлено изменением гормонального фона организма женщины, а именно уровня эстрогенов и прогестерона. Клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что эстрогены вызывают вазодилатацию, предотвращают

процессы сосудистого ремоделирования, подавляют сосудистый ответ на повреждение, обеспечивают ренопротективный эффект и уменьшают активность симпатической нервной системы. Аналогично действию эстрогенов, прогестерон вызывает эндотелий-зависимую вазодилатацию, однако следует помнить, что эффекты этих гормонов в лекарственных формах могут отличаться [73, 58].

Доказано, что эндогенные эстрогены снижают активность циркулирующего АПФ за счет подавления превращения АТ I в АТ II, снижают чувствительность рецепторов АТ II, а также активацию кальциевых каналов в клеточных мембранах гладкомышечных клеток. Подавляя синтез тромбоксана  $A_2$ , эстрогены блокируют агрегацию тромбоцитов, увеличивают синтез простациклина и повышают чувствительность к инсулину. Дефицит эстрогенов в постменопаузе приводит к нарушению указанных механизмов регуляции АД, а также снижению активности липопротеиновой липазы подкожной жировой клетчатки бедренно-ягодичной области, что может влиять на процессы перераспределения жировой ткани и способствовать формированию висцерального ожирения у женщин в постменопаузе, что повышает вероятность развития осложнений на фоне АГ [153, 45, 120, 78]. Помимо этого, наличие у женщин во время постменопаузы такого фактора риска, как курение, ассоциируется с более быстрым структурно-функциональным изменением стенки артериального русла, что необходимо учитывать при подборе антигипертензивной терапии [42].

Установлены гендерные различия в профиле факторов риска и особенностях лечения пациентов с ишемическим инсультом на фоне АГ. Комплексный мета-анализ с участием 673 935 пациентов показал, что женщины были старше мужчин (+5,2 года), чаще имели АГ ( $p=0,017$ ) и фибрилляцию предсердий ( $p<0,001$ ), хотя реже курили ( $p<0,001$ ), употребляли алкоголь ( $p<0,001$ ), имели гиперлипидемию ( $p=0,033$ ) и сахарный диабет ( $p=0,003$ ). Несмотря на то, что исходно тяжесть инсульта была сопоставима у мужчин и женщин, инсульт у женщин чаще был кардиоэмбологенного, у мужчин – атеротромботического генеза. Более того, женщины реже получали лечение по поводу профилактики инсульта, в частности антиагреганты ( $p<0,001$ ) и статины



( $p < 0,001$ ). Хотя мета-регрессионный анализ не идентифицировал возраст или этиологию инсульта как причину этих различий, полученные данные могут помочь в выработке программ по вторичной профилактике инсульта в зависимости от пола пациента, что будет иметь высокое медико-социальное значение [84].

Таким образом, вышеприведенные данные свидетельствуют о более высоком риске развития осложнений АГ у женщин в период постменопаузы, частота которых нарастает при наличии факторов риска, что требует их своевременного выявления и коррекции.

Также выявлены некоторые особенности образа жизни у мужчин и женщин. Показано, что несоблюдение принципов средиземноморской диеты (ОШ 1,22; 95% ДИ: 1,03-1,51), низкий уровень физической активности у женщин (ОШ 1,35; 95% ДИ: 1,01-1,85) и курение у мужчин (ОШ 1,28; 95% ДИ: 1,04-1,82) были независимыми предикторами 10-летнего риска развития ССЗ [98]. Исследование, в котором приняли участие 5090 пациентов (2457 мужчин и 2633 женщины), показало, что диета, содержащая зерновые и бобовые продукты, снижает риск развития АГ у женщин. В свою очередь соблюдение такой же диеты у мужчин не уменьшало риск развития АГ, что может свидетельствовать о гендерных особенностях по отношению к диете [142].

Гендерные различия в распространенности, течении и контроле ССЗ, в частности АГ, связывают с рядом особенностей в строении и физиологии сердечно-сосудистой системы [127]. Помимо особенностей в строении и физиологии сердечно-сосудистой системы, существуют также различия в фармакокинетике и фармакодинамике ЛП, которые также объясняются различиями в анатомии и физиологии организма, степени связывания с белками плазмы, активности метаболизирующих ферментов и белков-переносчиков, особенностями экскреции и/или гормональных изменений (таблица 1).

**Таблица 1** - Особенности сердечно-сосудистой системы у женщин и мужчин

<b>Показатель</b>	<b>Женщины</b>	<b>Мужчины</b>
Размер сердца	↓	↑
Частота сердечных сокращений	↑	↓
Объем распределения липофильных лекарственных средств	↑	↓
Фракция выброса при АГ	↑	↓
Конечный диастолический объем левого желудочка	↓	↑
Гипертрофия левого желудочка	концентрическая	эксцентрическая
Количество кардиомиоцитов	↑	↓

Всасывание лекарственных средств так же, как и распределение, зависит от секреции желчной кислоты и времени всасывания, желудочно-кишечного кровотока и площади поверхности тела, кишечного и печеночного метаболизма, объема плазмы, степени связывания с белками плазмы. Хотя некоторые гендерные различия и присутствуют в этих механизмах, но они не оказывают существенного влияния на всасывание и распределение ЛП у мужчин и женщин [131].

Несмотря на актуальность проблемы особенностей антигипертензивного лечения мужчин и женщин, до сих пор не существует однозначного ответа в отношении преимуществ тех или иных ЛП. Возможно, это объясняется тем, что во многих крупных рандомизированных клинических исследованиях, проводимых до 2000 г., доля женщин составляла лишь 15-25%, в то время как в реальной жизни таких пациенток большинство. Невозможно полностью экстраполировать данные, полученные в большинстве клинических исследований, на женскую популяцию, особенно тех из них, где изучались разные дозы ЛП у мужчин и женщин, хотя в настоящее время участие женщин в клинических исследованиях по изучению антигипертензивной терапии нарастает [137]. Поэтому создание ЛП осуществляется без учета гендерных особенностей их

фармакокинетики и фармакодинамики.

Основной целью лечения АГ является уменьшение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [11]. Выбор антигипертензивного ЛП обусловлен его высокой эффективностью и хорошей переносимостью, поэтому при лечении пациентов следует обращать внимание на следующие аспекты:

- Научная доказательная база применения ЛП;
- Долгосрочные органопротективные эффекты ЛП;
- Дополнительные эффекты ЛП, наиболее значимые для конкретного пациента;
- Хорошая переносимость ЛП;
- Взаимодействие с уже принимаемыми ЛП.

Многие крупные контролируемые клинические исследования показали эффективность антигипертензивных ЛП у мужчин и женщин, в частности такие исследования как LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction) [67], VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) [94], ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) [56], ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm) [68]. Однако дополнительный дальнейший анализ и ряд последующих исследований обнаружил некоторые отличия у мужчин и женщин как в эффективности, так и в проявлениях нежелательных эффектов антигипертензивной терапии.

В специально отобранной группе пациентов - участников исследования VALUE, именно у женщин, а не у мужчин, при приеме валсартана по сравнению с теми, кто принимал амлодипин, наблюдался относительно более высокий риск развития сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [160]. Аналогично исследованию VALUE, результаты исследования ALLHAT показали, что антигипертензивный эффект был лучше у женщин при приеме амлодипина, а не лизиноприла, что ассоциировалось со значительным снижением риска инсульта.

В противоположность данным исследований VALUE и ALLHAT, в анализируемой группе 4963 женщин с АГ и гипертрофией левого желудочка,

участвовавших в исследовании LIFE, при приеме лозартана наблюдалось снижение риска первичных и вторичных анализируемых клинических исходов по сравнению с приемом атенолола. Несмотря на сходное снижение уровня АД при приеме аналогичных препаратов, нежелательных событий было меньше у женщин, чем у мужчин [119].

Данные многих клинических исследований свидетельствуют о практически одинаковом снижении уровня АД у мужчин и женщин при приеме современных антигипертензивных препаратов. Однако существуют некоторые предпочтения в выборе того или иного препарата у мужчин и женщин. В обзорном анализе 31-го рандомизированного клинического исследования с участием 87349 женщин и 103268 мужчин [148] не наблюдалось различий в эффекте антигипертензивной терапии в плане предупреждения инсульта, ИБС, сердечной недостаточности или сердечно-сосудистой смертности у мужчин и женщин, несмотря на исходно более высокий уровень АД у женщин, чем у мужчин. Дальнейший анализ не подтвердил влияние пола на ассоциацию между снижением АД и возникновением выше перечисленных клинических событий. Наблюдалась незначительная разница ( $p=0,05$ ) в лучшем протективном эффекте БМКК, чем ИАПФ, у женщин, по сравнению с мужчинами. Лечение бета-адреноблокаторами и диуретиками показало одинаковую эффективность у мужчин и женщин.

На сегодняшний день существуют данные, свидетельствующие о пользе применения ИАПФ или сартанов у женщин в постменопаузе. Активация РААС играет важнейшую роль в патогенезе многих ССЗ. Долгосрочные эффекты повышенной продукции ренина, АТ II и симпатической нервной системы включают развитие гипертрофии левого желудочка, дислипидемии, нарушений ритма сердца, гиперкоагуляции, дисфункции эндотелия, инсулинорезистентности, метаболического синдрома. Эстрогены оказывают влияние на уровень АТ II в плазме крови посредством механизма обратной связи, в связи с чем у женщин в пременопаузе отмечена меньшая активность РАС, чем в период постменопаузы [45].

В исследовании В.В. Скибицкого и соавт. изучалось влияние разных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии, включавшей ИАПФ или БРА в сочетании с бета-блокатором и диуретиком, на структурно-функциональные параметры левого желудочка у 198 пациентов (98 мужчин в возрасте  $59,6 \pm 3,5$  лет и 100 женщин в возрасте  $57,2 \pm 3,7$  лет) с АГ и сопутствующей стабильной ИБС. Результаты исследования свидетельствовали о выраженной регрессии гипертрофии и улучшении релаксации левого желудочка при приеме у мужчин зофеноприла или валсартана 2 раза в сутки, а у женщин – валсартана 1 или 2 раза в сутки в сравнении с терапией ИАПФ [39]. Разный эффект ИАПФ и БРА у мужчин и женщин объяснить достаточно сложно, но, вероятно, различия патогенетических механизмов формирования АГ у мужчин и женщин являются тому причиной, тем более, доказано, что у женщин, по сравнению с мужчинами, меньше синтез и активность АПФ [93, 70]. Помимо этого, преимущества БРА над ИАПФ у женщин, полученные в работе В.В. Скибицкого и соавт., были обусловлены тем, что женщины находились в периоде менопаузы, когда активность РАС усиливается, поскольку снижается синтез и активность эстрогенов, как естественных антагонистов АТ.

Исследование «ПОТЕНЦИАЛ», в котором приняли участие 408 мужчин и 653 женщины, показало, что назначение фиксированной комбинации периндоприл аргинина и амлодипина является более эффективной у женщин по сравнению с мужчинами. Авторы объясняют это различие более высокой частотой сопутствующей патологии в виде ИБС и перенесенного инфаркта миокарда в прошлом у мужчин, по сравнению с женщинами, включенных в это исследование, что и повлияло на полученные результаты [13].

Что касается лиц с ожирением, то препаратами выбора у таких больных также могут быть ИАПФ, применение которых в данной ситуации патогенетически обосновано и определяется высокой активностью РАС при АГ и ожирении.

В настоящее время жировая ткань признана крупнейшим эндокринным органом, секретирующим большое количество биологически активных веществ -

адипокинов, оказывающих влияние на прогрессирование атеросклероза, тромбообразование, инсулинорезистентность и др. Повышение уровня таких адипокинов, как лептин, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , ингибитор активатора плазминогена 1, интерлейкин  $1\beta$  усиливают развитие провоспалительного состояния. С другой стороны, уровень адипонектина - ингибитора воспалительного процесса, снижен у лиц с ожирением, что дополнительно способствует развитию ассоциированных с ожирением сердечно-сосудистых заболеваний, инсулинорезистентности и воспаления [78, 136, 60].

Диуретики предпочтительны у женщин, особенно старшего возраста, поскольку их применение ассоциируется со снижением риска инсульта и переломов шейки бедренной кости. Установлено, что тиазидные диуретики повышают реабсорбцию кальция в почках и, следовательно, его концентрацию в крови. Кроме того, было показано, что диуретики не уступают по органопротективным свойствам другим антигипертензивным средствам, включая блокаторы РААС у пациентов с сахарным диабетом без альбуминурии. Преимущества, приписываемые тиазидным и тиазидоподобным диуретикам (особенно при низких дозах) с точки зрения сердечно-сосудистой защиты, перевешивают риск ухудшения контроля глюкозы и других метаболических изменений [139]. Помимо вышесказанного, применение тиазидных диуретиков не только снижает вероятность развития инсульта и ИБС, но и смертность от этих заболеваний [157].

Гендерно-специфические различия фармакокинетики описаны для верапамила, нифедипина и амлодипина. Клиренс пероральных форм верапамила и амлодипина больше у женщин по сравнению с мужчинами, вероятно, из-за более высокой активности цитохрома P3A4 или более низкой активности ингибитора P-гликопротеина у женщин. Показано, что БМКК имеют свойства эстрогенов, с другой стороны, эстрогены в малых дозах проявляют эффекты БМКК. Эти лекарственные вещества подвергаются первичному метаболизму при прохождении через печень и являются субстратами для CYP3A4, активность которого у женщин выше, чем у мужчин. Соответственно, у женщин более

высокий клиренс и более низкая сывороточная концентрация БМКК, например, нифедипина, чем у мужчин. У женщин также выше клиренс верапамила при внутривенном введении, но его клиренс замедляется с возрастом.

Хотя амлодипин обладает более выраженным антигипертензивным эффектом и более часто вызывает периферические отеки у женщин, чем у мужчин, в исследованиях по изучению БМКК при АГ данных о различиях по влиянию на клинические исходы у мужчин и женщин выявлено не было [124].

Безопасность антигипертензивной терапии и ее хорошая переносимость является одним из важных моментов при лечении пациентов. Ряд исследований выявил отличия в развитии нежелательных явлений при приеме антигипертензивных ЛП у мужчин и женщин. У женщин побочные эффекты лекарственной терапии развиваются в 1,5-1,7 раз чаще, чем у мужчин [141]. В исследовании LIFE у женщин также чаще встречались нежелательные явления, но менее выраженные, чем у мужчин. Ответ на прием ЛП, по-видимому, на биохимическом уровне зависит от пола. Например, индуцированный приемом ИАПФ кашель в 2-3 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин, и женщины чаще жалуются на развитие у них периферических отеков на фоне приема БМКК. Возможно, что у женщин более высокий риск развития нежелательных эффектов объясняется также большей концентрацией ЛП в плазме крови из-за склонности женщин к более частому приему медикаментозной терапии.

Сексуальная дисфункция, связанная с антигипертензивной терапией, также является проблемой как у женщин, так и у мужчин. Этот эффект чаще всего связан с приемом бета-адреноблокаторов и тиазидных диуретиков, тогда как терапия блокаторами РАС может улучшить эти симптомы.

Таким образом, анализ результатов крупных контролируемых рандомизированных исследований не показал определенности в эффективности конкретных групп антигипертензивных препаратов у мужчин и женщин, что, возможно, объясняется различиями в популяции пациентов, длительности их наблюдения и методологическими особенностями проведения исследований. Отсутствие однозначных результатов, на наш взгляд, объясняется и тем фактом,

что повышение АД не является изолированным состоянием, при наличии АГ вовлекаются в патологический процесс разные органы-мишени, может иметь место мультиморбидная патология что, безусловно, сказывается на результатах лечения.

### **1.3. Артериальная гипертензия и приверженность лечению мужчин и женщин**

Проблема выполнения назначений лечащего врача сохраняется в центре внимания как научных исследований, так и реальной клинической практики. К сожалению, приверженность пациентов лечению, в том числе и антигипертензивному, остаётся на низком уровне – около 50% пациентов не выполняют рекомендации врача [2, 79, 27, 43]. При этом приверженность пациента рекомендациям рассматривается в качестве одной из важнейших составляющих успешного контроля АД и, соответственно, достижения органопротекции, улучшения качества и продолжительности жизни [105, 88].

Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) расценивает приверженность лечению как степень соответствия поведения пациента рекомендациям врача в отношении как регулярности приема, так и назначенной дозировки ЛП, схемы лечения и рассматривает приверженность исключительно в рамках «сотрудничества» врача и пациента [134].

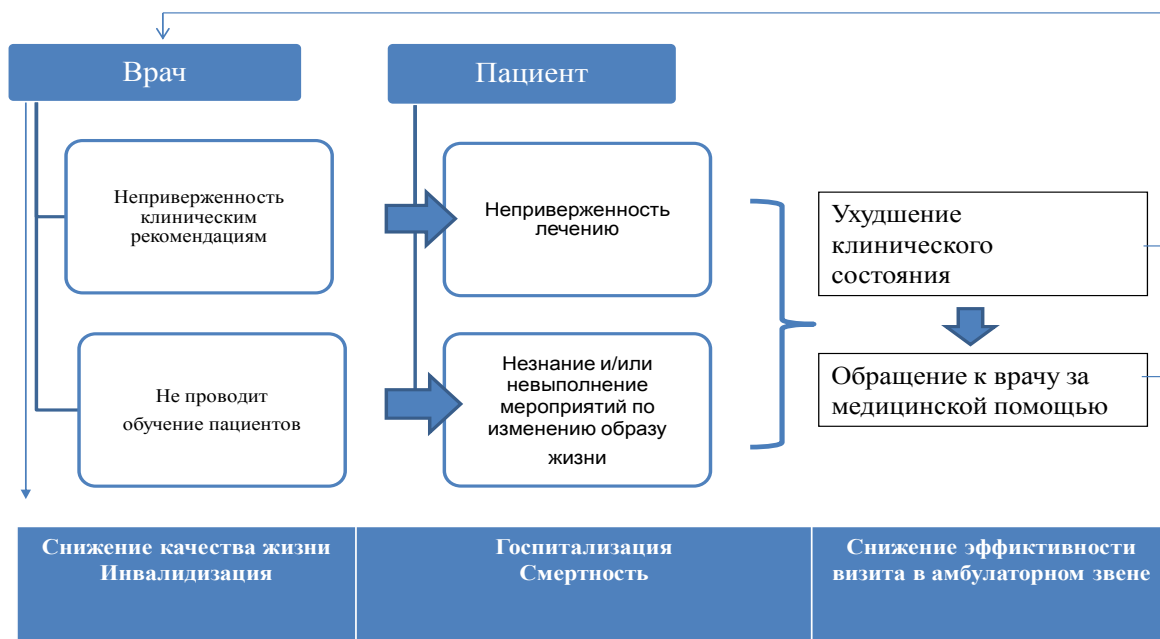
Приверженность является многофакторным процессом и зависит от социально-экономических факторов, организации работы врача и самой системой здравоохранения, болезни, лечения и пациента. Такие факторы, как осведомлённость о заболевании, уровень образования, микросоциальное окружение, реакция пациентов на лексику врача и многие другие сказываются на приверженности лечению.

Исследование М.Г. Бубновой [9], направленное на изучение понимания часто используемых медицинских терминов женщинами и мужчинами с ССЗ показало, что большинство пациентов не знают или имеют неверное понимание



истинного значения терминов, которые употребляют врачи. Например, мужчины, как правило, связывали болезнь с психическим аспектом, женщины - с физическими страданиями. Таким образом, понимание возможно рассматривать как один из факторов изменения поведения пациента, что, безусловно, также может влиять на улучшение приверженности лечению.

При недостаточной готовности пациента выполнять медицинские назначения лечащего врача происходит нерациональное использование ресурсов здравоохранения, связанное с частыми госпитализациями и более высокими финансовыми затратами на лечение как непосредственно заболевания, так и возникающих осложнений (Рисунок 2).



**Рисунок 2-** Порочный круг неприверженности пациента рекомендациям врача

Особенно актуальна приверженность лечению среди амбулаторных пациентов с АГ, поскольку именно на *догоспитальном* этапе осуществляется их постоянное лечение и пожизненное наблюдение [50, 41].

На приверженность лечению влияют пол и возраст пациента. Так, в ряде исследований продемонстрирована лучшая приверженность лечению у женщин, но не у мужчин. Исследование А. Tibebe и соавт. показало, что приверженность лечению антигипертензивными ЛП была выше у женщин, особенно на фоне сопутствующей патологии, но не у мужчин (скорректированное ОШ 2,18, 95% ДИ 1,33-3,58) [145].

Имеются данные, свидетельствующие о низкой приверженности антигипертензивной терапии мужчин в возрасте 20-59 лет [102], что требует дальнейшего изучения как гендерных особенностей приверженности лечению, так и факторов, способствующих её улучшению.

А.Ю. Ефанов и соавт. также свидетельствуют о худшей приверженности лечению у мужчин, а также о том, что женский пол и рекомендации для приема фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов способствуют её повышению [20].

Действительно, одним из факторов низкой приверженности лечению является количество принимаемых таблеток, что было подтверждено в недавнем многомерном анализе с учетом пола пациентов. Приверженность снижалась как среди женщин (ОШ 0,72, 95% ДИ 0,58 - 0,90), так и среди мужчин (ОШ 0,57, 95% ДИ 0,45-0,72], принимавших три или более антигипертензивных ЛП [104].

В свою очередь назначение фиксированных комбинации способно улучшить ситуацию, так как у них простой режим применения, что способствует улучшению приверженности лечению [92, 109].

Безусловно, что комбинации двух или более антигипертензивных ЛП, объединенных в одной таблетке, имеют преимущества перед свободными комбинациями, что нашло своё отражение в Рекомендациях 2018 года Европейского общества по АГ в виде повышения класса и уровня доказанности инициации терапии с двойной фиксированной комбинации (стратегия «одной таблетки») до IB [154].

В то же время показано, что приём двойной фиксированной комбинации и третьего препарата в свободной дозировке сопряжен с более низкой

приверженностью по сравнению с тройной фиксированной комбинацией антигипертензивных ЛП (ОШ 0,18; 95% ДИ 0,12-0,26;  $p < 0,001$ ) [151].

Данные исследований свидетельствуют о том, что фиксированную комбинацию антигипертензивных препаратов чаще получают мужчины (57%), чем женщины (43%), и у них отмечена более высокая приверженность лечению. Спустя 4 года от момента начала приёма фиксированной комбинации приверженность лечению сохранялась у 44,6% (95% ДИ 39,6-49,7) мужчин и у 35,1% женщин (95% ДИ 30,8 - 39,6). Такая же тенденция наблюдалась и на монотерапии ЛП (41,7% и 39,3%, соответственно) [86].

Таким образом, согласно представленным выше данным АГ превалирует у мужчин, но с возрастом чаще встречается у женщин, которые лучше осведомлены о ее наличии и более эффективно лечатся, чем мужчины. Повышенное АД у женщин в большей степени увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений, чем у мужчин, хотя эти данные неоднозначны.

На сегодняшний день отсутствуют клинические рекомендации по выбору лекарственной терапии АГ в зависимости от пола, хотя доказаны различия в механизмах, ответственных за контроль АД у мужчин и женщин и гендерно-специфические различия фармакокинетики для некоторых групп ЛП. На наш взгляд, выбирая тактику ведения мужчин и женщин с АГ, необходимо придерживаться принципов, сформулированных в текущих рекомендациях по ведению этой категории пациентов с обязательным учетом возраста и сопутствующей патологии.

Практический опыт и результаты клинических исследований свидетельствуют о некоторых отличиях эффективности, протективного действия и проявлений нежелательных эффектов антигипертензивной терапии у мужчин и женщин, чем и объясняется предпочтение в выборе того или иного препарата в зависимости от пола.

В связи с этим, для уточнения наиболее эффективного и безопасного антигипертензивного лечения у мужчин и женщин, необходимы хорошо спланированные контролируемые исследования с целью уточнения механизмов,

лежащих в основе формирования АГ, и ответа на применение разных групп ЛП у мужчин и женщин.

Вышеизложенное указывает на высокую актуальность и практическую значимость определения гендерных особенностей приверженности лечению артериальной гипертензии у лиц среднего возраста в рамках первичного звена здравоохранения.

Данные литературы в этой области неоднозначны, а изучение этой проблемы позволит оптимизировать мероприятия по коррекции высокого АД при высоком и очень высоком сердечно-сосудистом риске с позиции персонифицированного подхода и разработки профилактических мероприятий с учетом поражения органов-мишеней, что диктует необходимость дальнейшего изучения проблемы.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Открытое, сравнительное, нерандомизированное исследование.

Отбор пациентов в исследование проводился на амбулаторном приёме поликлинического отделения ГКБ №13 и ГБУЗ «Диагностический клинический центр № 1 Департамента Здравоохранения г. Москвы» - клинических базах кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России в период с декабря 2016 г. по октябрь 2018 г.

### 2.1. Критерии включения и исключения.

#### Клиническая характеристика больных

*Критерии включения:*

- Мужчины и женщины в возрасте от 50 до 65 лет;
- Гипертоническая болезнь II-III стадии, артериальная гипертензия 2-3 степени;
- Добровольное письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

*Критерии исключения:*

- Вторичная артериальная гипертензия;
- Изолированная систолическая артериальная гипертензия;
- Клинически выраженная ортостатическая гипотензия в анамнезе;
- Не достижение целевого уровня АД по данным офисного измерения;
- Наличие неконтролируемого сахарного диабета 2 типа или сахарного диабета 1 типа;
- Острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в течение 6 месяцев до включения в исследование;

- Нестабильная стенокардия в предшествующие 2 месяца до включения в исследование;
- Наличие желудочковых нарушений ритма; фибрилляции или трепетания предсердий в анамнезе или АВ-блокады второй или третьей степени или других нарушений ритма сердца, приводящих к значительному колебанию АД между разными сердечными сокращениями, или наличие заболеваний клапанов сердца (за исключением пролапса митрального клапана);
  - Гемодинамически выраженный стеноз устья аорты;
  - Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии единственной почки;
- Наличие тяжелого заболевания в настоящее время или в анамнезе, или психическое расстройство/заболевание в анамнезе, которые могут помешать проведению исследования;
- Активное заболевание печени или стойкое повышение трансаминаз неясной этиологии, превышающих в 3 раза верхнюю границу нормы;
- Беременность и период лактации;
- Калий сыворотки крови  $> 5,5$  ммоль/л;
- Повышенная чувствительность к компонентам получаемых лекарственных препаратов, а именно: аллергия/гиперчувствительность/непереносимость в анамнезе, идиопатический ангионевротический отек или отек Квинке, обусловленный приемом антигипертензивных препаратов;
- Злоупотребление алкоголем или наркотиками и/или алкогольная или наркотическая зависимость;
- Высокая вероятность того, что пациент не будет сотрудничать в ходе исследования, не будет принимать лекарственные препараты и приходить на визиты исследования;
- Участие в другом исследовании в настоящее время или в течение последних 30 дней.

В исследовании приняли участие 92 амбулаторных пациента в возрасте от 50 до 65 ( $56,2 \pm 4,3$ ) лет с гипертонической болезнью (ГБ) II – III стадии, АГ 2-3 степени. Среди пациентов было 52 мужчин в возрасте  $56,6 \pm 4,0$  лет и 40 женщин в возрасте  $55,6 \pm 4,6$  лет. Давность АГ с момента установления диагноза составила от 5 до 24 лет, в среднем  $11,9 \pm 3,7$  лет.

Высшее образование имели 52 (56,5%) пациентов. Все пациенты по поводу ГБ, АГ получали медикаментозное лечение в виде двойной фиксированной комбинации ЛП, в состав которой входили или ИАПФ, или БРАП, или БМКК, или тиазидные/тиазидоподобные диуретики. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 2.

**Таблица 2** - Клиническая характеристика пациентов

<b>Показатели</b>	<b>Пациенты (n=92)</b>
Возраст (лет)	$56,2 \pm 4,3$
Пол (n, %)	М 52 (56,5)/Ж 40 (43,5)
Высшее образование (n,%)	52 (56,5)
ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ )	$31,9 \pm 4,4$
АГ 2 степени, n (%)	22 (23,9)
АГ 3 степени, n (%)	70 (76,1)
Табакокурение, n (%)	43 (46,7)
ИБС (n, %)	57 (62)
Сахарный диабет (n, %)	43 (46,7)
Метаболический синдром (n, %)	69 (75)
Ожирение (n, %)	59 (64,1)
Дислипидемия (%)	55 (59,8)
САД мм рт. ст.	$171,6 \pm 3,6$
ДАД мм рт. ст.	$101,4 \pm 4,1$
ЧСС (ударов в минуту)	$67,3 \pm 4,7$

Медикаментозное лечение АГ в виде двойных фиксированных комбинаций ЛП у пациентов, включенных в исследование, представлено в таблице 3.

**Таблица 3** - Медикаментозное лечение АГ в виде двойных фиксированных комбинаций ЛП у пациентов, включенных в исследование

<b>Лекарственные средства</b>	<b>Пациенты (n=92)</b>
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, n (%)	66 (73,7)
Антагонисты рецепторов ангиотензина II, n (%)	26 (28,3)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	15 (16,3)
Блокаторы медленных кальциевых каналов, n (%)	52 (56,5)
Диуретики, n (%)	40 (43,5)

Терапия других заболеваний, имеющих у пациентов (ИБС, дислипидемия, сахарный диабет), осуществлялась согласно современным рекомендациям и не изменялась в течение 1 месяца до момента включения в настоящее исследование.

Продолжительность наблюдения для каждого пациента составила 3 месяца. Через 1 месяц и 3 месяца после окончания периода наблюдения осуществлялся телефонный контакт с каждым пациентом с целью оценки продолжения приёма ЛП.

Данные пациентов исключались из статистического анализа при пропуске планового амбулаторного визита и отказе от проведения СМАД, хотя бы однократно, в процессе наблюдения.

Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, протокол заседания №162 от 20.02.2017г.

## **2.2. Схема и дизайн исследования**

Исследование состояло из четырех этапов.

**Первый этап.** Скрининг, подписание информированного согласия и включение в исследование.



На амбулаторном приёме было осмотрено 136 пациентов с АГ, из которых 123 согласились принять участие в исследовании.

Из 123 пациентов 8 (6,5%) отказались от дальнейшего наблюдения. Пять пациентов (4,1%) с ГБ I стадии, АГ 1 степени, 2 (1,6%) с онкологическими заболеваниями и 2 (1,6%) пациента с перенесенным инфарктом миокарда 4 месяца назад не были включены в исследование, поскольку не соответствовали критериям включения.

Таким образом, согласно критериям включения/исключения в исследование было включено 92 пациента (52 мужчин и 40 женщин) с гипертонической болезнью II-III стадии, АГ 2-3 степени, высокого и очень высокого ССР.

У всех мужчин и женщин, включённых в исследование, проводился сбор жалоб, анамнеза, общепринятый физикальный осмотр, оценивалась принимаемая терапия, проводились лабораторные методы исследования (биохимический и клинический анализ крови), СМАД. Все пациенты заполняли опросники для оценки приверженности лечению (MMAS-4) и оценки качества жизни (опросник SF-36).

Все пациенты с АГ при первичном обследовании были подробно проинструктированы о необходимости и способах коррекции образа жизни (отказ от курения, при его наличии, правильное питание с потреблением не менее 400-500 г овощей и фруктов ежедневно, регулярная физическая активность, контроль массы тела и исключение злоупотребления алкоголем), даны индивидуальные рекомендации по его нормализации.

Пациентам, которые не были включены в исследование, также были даны рекомендации по соблюдению здорового образа жизни и приёму медикаментозной терапии.

**Второй этап.** Отмена двухкомпонентной и назначение трёхкомпонентной фиксированной комбинации антигипертензивных ЛП.

На втором этапе оценивалось клиническое состояние пациента, результаты лабораторных исследований, СМАД. В случае неэффективности двойной фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов (не достижения

целевого значения АД <140/90 мм рт. ст.), пациентам назначалась фиксированная комбинация блокатора кальциевых каналов (амлодипин 5 мг), диуретика (индапамид 1,25 мг), ингибитора АПФ (периндоприл 4 мг) в течение 4-х недель. Приём препарата был рекомендован утром, независимо от приёма пищи.

Для коррекции дозы препарата осуществлялись ежемесячные визиты пациентов к врачу с контролем клинического состояния, уровня АД, ЧСС, регистрацией нежелательных явлений на фоне приёма препаратов.

**Третий этап.** Через 4 недели пациентам, не достигшим целевого уровня АД, доза комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла была увеличена с 5/1,25/4мг до 10/2,5/8мг в сутки. Подбор дозы назначаемой фиксированной комбинации препаратов осуществляли с учетом общепринятых критериев достижения целевого уровня АД у больных с АГ.

**Четвёртый этап.** Через 3 месяца от момента начала приёма трёхкомпонентной фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов оценивались жалобы, нежелательные явления, проводился физикальный осмотр, забор крови, СМАД, заполнение пациентами опросников MMAS-4, SF-36, регистрация нежелательных явлений.

По окончании исследования **через 1 и 3 месяца** осуществляли телефонный контакт с пациентами с целью оценки продолжения приёма ЛП и соблюдения рекомендаций по ведению здорового образа жизни.

Схема дизайна исследования представлена на рисунке 3.



**Рисунок 3-** Дизайн исследования

### 2.3. Методы исследования

Всем больным, включенным в исследование, проводился сбор жалоб, оценка анамнеза с учетом вредных привычек, факторов риска и семейного анамнеза. Проводился общепринятый физикальный осмотр с аускультацией легких, сердца, измерением АД по методу Короткова и антропометрических показателей.

Диагноз эссенциальной АГ верифицировали с использованием клиничко-анамнестических данных, результатов физикального, лабораторного и инструментального исследования. АГ расценивалась при значении АД больше или равно 140/90 мм рт. ст. или если больной получал антигипертензивное лечение согласно рекомендациям по диагностике и лечению АГ [47]. АГ 2 степени рассматривалась в случае повышения систолического АД в интервале от

160 до 179 мм рт. ст. и диастолического АД - от 100 до 109 мм рт. ст.; АГ 3 степени - систолического АД в интервале от 180 мм рт. ст. и выше, диастолического АД - от 110 мм рт. ст. и выше. К пациентам высокого ССР относились лица с наличием одного из следующих критериев: повышение уровня холестерина  $\geq 8$  ммоль/л; сахарный диабет без поражения органов-мишеней; гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), обусловленная АГ; умеренная ХБП (СКФ 30-59 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>). К пациентам очень высокого ССР относились лица с наличием у них установленного диагноза ССЗ (по клиническим данным или бесспорно по данным визуализации); сахарного диабета с поражением органов-мишеней; тяжелой формы ХБП (СКФ < 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>).

Измерение АД проводилось с использованием аускультативного метода в спокойной обстановке, в кабинете врача на обеих руках. При последующих измерениях использовалась рука, на которой исходно определились более высокие значения АД. В течение 5 минут перед измерением АД пациент находился в положении сидя в спокойной тихой обстановке. Затем производилось измерение АД с интервалом 1-2 минуты. В случае, если два первых результата отличались на 10 мм рт. ст., то проводились дополнительные измерения. Регистрировалось АД, которое являлось средним из двух последних измерений.

Для исследования использовалась стандартная манжета (35 см в длину и 12-13 см в ширину), а при необходимости использовались манжеты большего или меньшего размера (для пациентов с ожирением или с недостаточной массой тела). Манжета располагалась на уровне сердца с обязательной поддержкой спины и руки пациента для избегания мышечного напряжения и изометрической нагрузки, которая могла привести к повышению АД. Использовались фазы I и V (внезапное уменьшение/исчезновение) тонов Короткова для определения систолического и диастолического давления. Через 1 и 3 минуты после принятия вертикального положения измерялось АД всем пациентам для исключения ортостатической гипотензии.

К регулярно курящим относили лиц, выкуривающих хотя бы 1 сигарету в день или бросивших курить менее 1 года назад.

Измерение массы тела осуществляли с помощью напольных весов «SCARLETT» модель SC 216 с точностью до 0,1 кг. Рост пациентов измеряли без обуви с помощью ростомера с точностью до 0,5 см.

Индекс массы тела рассчитывали по формуле Кетле, как отношение массы тела (кг) к росту (м), возведенному в квадрат. Значение ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> считалось показателем нормальной массы тела, а ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup> и более — критерием ожирения. Промежуточные значения рассматривались как показатель избыточной массы тела [36].

Дислипидемия рассматривалась при уровне холестерина  $\geq 4,5$  ммоль/л и ЛПНП ммоль/л  $\geq 2,5$  у пациентов высокого ССР, уровне холестерина  $\geq 4,0$  ммоль/л и ЛПНП  $\geq 1,5$  ммоль/л - для пациентов очень высокого ССР [62].

Малоподвижный образ жизни рассматривался, если пациент занимался менее 150 минут в неделю умеренной физической активностью или менее 75 минут в неделю физической активности высокой интенсивности [6].

Подтверждение диагноза сахарного диабета и ХБП проводилось согласно современным клиническим рекомендациям [18,40].

Метаболический синдром рассматривался при наличии основного критерия, а именно центрального (абдоминальный) типа ожирения (окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см - у мужчин) и двух любых дополнительных критериев: 1. уровень АД  $\geq 140$  и 90 мм рт. ст. или лечение антигипертензивными препаратами; 2. повышение уровня триглицеридов ( $\geq 1,7$  ммоль/л); 3. снижение уровня ХС ЛПВП ( $< 1,0$  ммоль/л у мужчин или  $< 1,2$  ммоль/л у женщин); 4. повышение уровня ХС ЛПНП 3,0 ммоль/л; 5. нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) (повышенный уровень глюкозы плазмы крови через 2 часа после нагрузки с помощью 75 г безводной глюкозы при ПГТТ  $\geq 7.8$  и  $< 11.1$  ммоль/л, при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее 7,0 ммоль/л); 6. нарушенная гликемия натощак (НГН) - повышенный уровень глюкозы плазмы натощак  $\geq 6,1$  и  $< 7,0$  ммоль/л, при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при ПГТТ составляет менее 7,8 ммоль/л; 7. комбинированное нарушение НГН/НТГ - повышенный уровень глюкозы плазмы натощак  $\geq 6,1$  и  $< 7,0$  ммоль/л

в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч при ПГТТ  $\geq 7,8$  и  $< 11,1$  ммоль/л [35].

### 2.3.1. Оценка приверженности антигипертензивной терапии

Оценка приверженности терапии осуществлялась с помощью подсчета принятых таблеток на амбулаторном визите. После подбора антигипертензивной терапии на визите у врача, пациент самостоятельно приобретал ЛП и предоставлял врачу принятые упаковки (блистеры) и дневник самоконтроля АД с обязательной записью о приеме или приеме ЛП на последующем визите. Затем подсчитывались оставшиеся таблетки и рассчитывался процент приверженности приему ЛП по формуле:

$$\text{приверженность (\%)} = \frac{\text{реальное число принятых таблеток}}{\text{ожидаемое число принятых таблеток}} \times 100\%$$

Показатель  $< 80\%$  расценивался как не приверженность терапии [1].

Помимо выше представленного метода, приверженность терапии оценивалась с помощью опросника Мориски-Грина (4-item Morisky Medication Adherence Scale - MMAS-4), содержащего 4 простых вопроса [Приложение 1;112]. При заполнении опросника пациент должен был самостоятельно ответить на вопросы, выбирая один из 2-х вариантов ответов. Каждый ответ оценивается в 1 балл. При обработке подсчитывается суммарный балл. Приверженным терапии считался пациент, набравший 4 балла согласно опроснику MMAS-4. Данный метод позволял оценить исходную приверженность пациентов и динамику этого показателя в ходе исследования.

Кроме того, через 1 и 3 месяца после окончания исследования, осуществлялся телефонный контакт с пациентом с целью оценки продолжения рекомендованной терапии.

### 2.3.2. Оценка качества жизни

Для оценки качества жизни использовался русифицированный опросник Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form Health Survey, созданный и рекомендованный Международным центром Исследования Качества Жизни (МЦИКЖ) [152]. Опросник отражает благополучие и степень удовлетворенности сторонами жизнедеятельности человека, на которые влияет состояние здоровья пациента.

Опросник состоит из 36 пунктов, которые сгруппированы в восемь шкал, включающих физическое, ролевое и социальное функционирование, интенсивность боли, общее состояние здоровья, жизнеспособность, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Благодаря двойной группировке шкал возможно оценить как «физический» так и «психологический» компоненты здоровья. Показатели каждой шкалы варьируют от 0 до 100 баллов, где 100 баллов отражают полное здоровье (приложение 2) [[https://www.rand.org/health/surveys\\_tools/mos/36-item-short-form.html](https://www.rand.org/health/surveys_tools/mos/36-item-short-form.html)].

### 2.3.3. Лабораторные методы исследования

Всем пациентам было проведено комплексное лабораторное обследование на базе клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ г. Москвы «ДКЦ № 1 Департамента Здравоохранения г. Москвы». Биохимические показатели определялись на автоматическом биохимическом анализаторе «Hitachi» («Boehringer Mannheim», Германия) по стандартным методикам с использованием реагентов производителя. В сыворотке крови определяли содержание электролитов (калия, натрия), мочевины, креатинина, мочевой кислоты, глюкозы, аланин-аминотрансферазы (АЛТ), аспартат-аминотрансферазы (АСТ), показатели липидного спектра: общий холестерин (ОХС), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ТГ).

В настоящем исследовании функциональное состояние почек оценивалось по скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration):  $СКФ = 141 \times i \times j \times \min\left(\frac{Scr}{k}, 1\right)^a \times \max\left(\frac{Scr}{k}, 1\right)^{-1.209} \times 0,993^{\text{возраст}}$ , где  $i$  – 1.018 для женщин, 1 для мужчин;  $j$  – 1,159 для негроидной расы, для остальных;  $k$  – 0,7 для женщин, 0,9 для мужчин;  $a$  – 0,329 для женщин, -0,411 для мужчин;  $Scr$  – креатинин сыворотки, мг/дл; возраст – полных лет [156].

### 2.3.4. Суточное мониторирование артериального давления

Для анализа профиля АД и выявления эпизодов повышения давления ( $\geq 130/80$  мм рт. ст. для суточного САД и ДАД,  $\geq 135/85$  мм рт. ст. – для дневного САД и ДАД,  $\geq 120/70$  мм рт. ст. – для ночного САД и ДАД) применялся метод суточного мониторирования артериального давления с помощью прибора Медиком 01, Россия, в течении 24 часов с использованием временных интервалов 15 минут днем и 30 минут ночью [117].

Оценивалась динамика АД в течение суток. Данные считывались автоматически в программе «ОРМАД» с дальнейшей расшифровкой данных. Оценивались следующие показатели:

- Усредненные характеристики суточного профиля АД: АД дневной (АДд), АД ночной (АДн), АД суточное (АД<sub>24</sub>).
- Индексы ранних утренних часов: величина утреннего подъема (ВУП) АД вычисляли как разницу между утренним АД и минимальным ночным АД. При этом утреннее АД определяли путем усреднения всех измерений, выполненных в первые 2 ч после пробуждения, минимальное ночное АД определяли путем усреднения трех измерений: минимального значения АД в период сна, а также предшествующего и последующего измерений [95].
- Индекс времени САД и ДАД.



- Количество измерений регистрации гипотонии: суммарное количество отдельных измерений САД и ДАД у одного больного, соответствующих критериям гипотонии – САД днем и ночью <100 и 90 мм рт. ст. или ДАД <65 и 50 мм рт. ст., соответственно [118].

Показатели СМАД анализировались отдельно для САД и ДАД.

#### 2.4. Оценка безопасности терапии

Оценка безопасности лечения включала учёт нежелательных явлений в виде кашля, отека Квинке, ортостатической гипотензии, эпизодов гипотонии по данным СМАД, изменений лабораторных показателей, как в сторону повышения, так и понижения значений (уровни мочевины, креатинина, калия, натрия, мочевой кислоты, общего холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП).

#### 2.5. Оценка эффективности терапии

В качестве эффективности терапии рассматривали долю лиц, среди принимающих назначенную фиксированную комбинацию антигипертензивных ЛП, достигших целевые значения АД. Критериями эффективности лечения рассматривались следующие показатели:

**Офисное АД:** динамика САД и ДАД – достижение целевого уровня САД <140 мм рт. ст. и ДАД <90 мм рт. ст. (<130/80 мм рт. ст. при хорошей переносимости).

**По данным СМАД:** снижение среднесуточного САД и ДАД, снижение дневного САД и ДАД, снижение ночного САД и ДАД, снижение индекса времени гипертензии.

Улучшение приверженности лечению по данным соответствующего опросника.

## 2.6. Статистическая обработка полученных результатов

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы IBM SPSS STATISTICS 21.0. Для описания количественных признаков с нормальным распределением использовали среднее  $\pm$  стандартное отклонение, для признаков с отличным от нормального распределения - медиану и межквартильный размах (25-й и 75-й процентиля). Сравнение количественных признаков проводили по ранговому U-критерию Манна – Уитни, сравнение качественных – с использованием таблиц сопряженности 2 2 по критерию 2 Пирсона с поправкой Йетса. Для исследования взаимосвязи между непрерывными показателями применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для оценки влияния признака применялся логистический регрессионный анализ с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считали статистически значимыми при значениях двустороннего  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Оценка эффективности фиксированной комбинации трех антигипертензивных препаратов у мужчин и женщин с артериальной гипертензией по данным офисного измерения и суточного мониторирования артериального давления

В исследовании приняли участие 40 (43,5%) женщин и 52 (56,5%) мужчины, возраст которых составил  $56,2 \pm 4,3$  лет, длительность АГ -  $11,9 \pm 3,7$  лет. АГ 2 степени имела у 22 (23,9%), 3 степени - у 70 (76,1%), ИБС - у 57 (62%), метаболический синдром – у 69 (75%), сахарный диабет 2 типа – у 43 (46,7%), дислипидемия – у 55 (59,8%), ожирение – у 59 (64,1%) пациентов. Регулярно курили 43 (46,7%) пациентов. Малоподвижный образ жизни вели 60 (65%).

При подсчете скорости клубочковой фильтрации до и после лечения не было обнаружено тяжелой стадии хронической болезни почек, что не потребовало коррекции лечения.

Исходно офисное САД составило  $171,6 \pm 3,6$  мм рт. ст., ДАД –  $101,4 \pm 4,1$  мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) -  $67,3 \pm 4,7$  ударов в минуту.

Пациенты мужского и женского пола, включённые в исследование, были сопоставимы по возрасту, полученному образованию, длительности АГ и её степени, встречаемости факторов риска и сопутствующей патологии.

В таблице 4 представлена исходная характеристика мужчин и женщин с АГ, включённых в исследование.

**Таблица 4** - Исходная характеристика обследуемых пациентов с артериальной гипертензией

<b>Показатель</b>	<b>Мужчины n=52</b>	<b>Женщины n=40</b>	<b>p</b>
Возраст, лет	56,6±4	55,6±4,6	0,897
Высшее образование, n (%)	31 (60)	21 (53)	0,638
Длительность АГ, лет	11,5±4,2	12,4±3	0,848
АГ 2 степени, n (%)	8 (15)	14 (35)	0,052
АГ 3 степени, n (%)	44 (85)	26 (65)	0,052
ИБС, n (%)	33 (63)	24 (60)	0,902
Табакокурение, n (%)	28 (54)	15 (38)	0,178
Ожирение, n (%)	32 (62)	27 (68)	0,710
Дислипидемия, n (%)	31 (60)	24 (60)	0,859
Метаболический синдром, n (%)	38 (73)	31 (78)	0,808
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	27 (52)	16 (40)	0,354
Офисное САД мм рт. ст.	172±3,8	171±3,3	0,164
Офисное ДАД мм рт. ст.	102±5,1	101±1,6	0,786
ЧСС, уд. в мин.	68,3±5,8	66,5±0,6	0,440

Примечание, здесь и далее: АГ – артериальная гипертензия, ИБС - ишемическая болезнь сердца, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС - частота сердечных сокращений

До включения в исследование женщины чаще принимали фиксированную комбинацию ЛП, содержащую ИАПФ и диуретик, мужчины – ИАПФ и БМКК (Таблица 5).

**Таблица 5 - Медикаментозная терапия пациентов до включения в исследование**

<b>Комбинация антигипертензивных препаратов</b>	<b>Мужчины n=52</b>	<b>Женщины n=40</b>	<b>p</b>
ИАПФ + БММК, n (%)	32 (61,5)	7 (17,5)	<0,001
БРА II + БММК, n (%)	6 (11,5)	7 (17,5)	0,608
ИАПФ + диуретик, n (%)	6 (11,5)	21 (52,5)	<0,001
БРА II+диуретик, n (%)	8 (15,5)	5 (12,5)	0,926

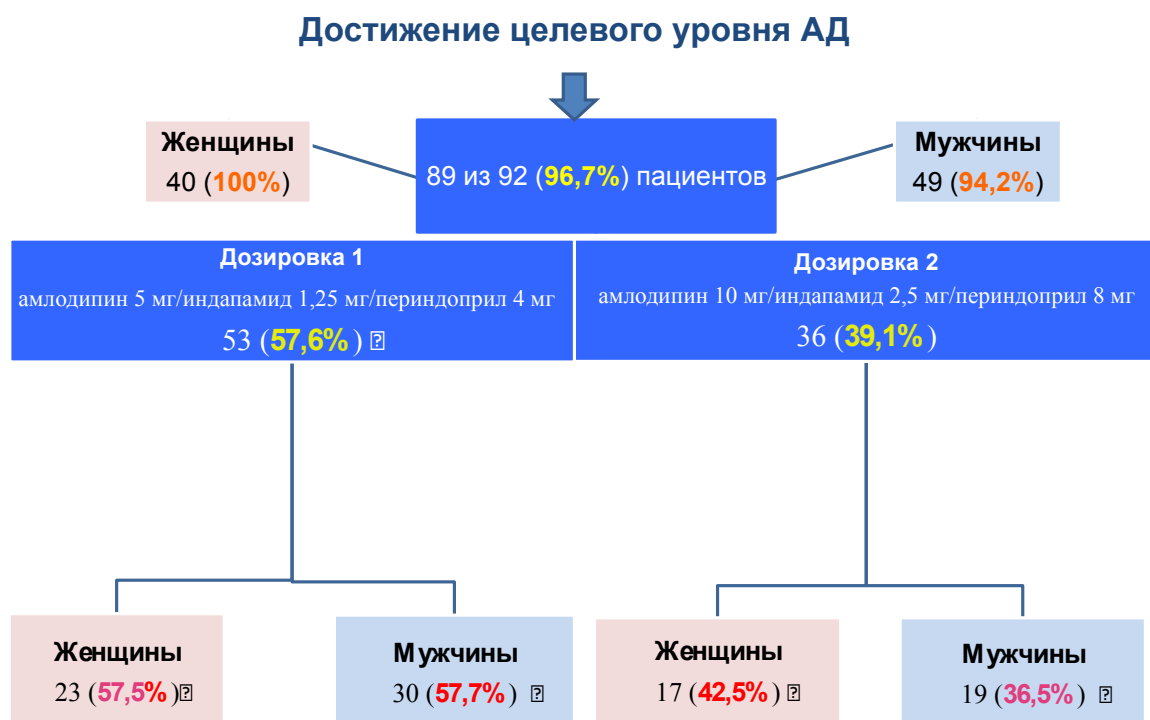
На фоне 12-недельной терапии фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид/периндоприл офисное САД снизилось на 40 (33%) мм рт. ст., ДАД — на 20,6 (20%) мм рт. ст.

Целевые значения офисного уровня АД к концу 12-ти недельного периода лечения были достигнуты у 89 из 92 (96,7%) пациентов: у 40 (100%) женщин и у 49 (94,2%) мужчин.

На дозе амлодипин 5 мг/индапамид 1,25 мг/периндоприл 4 мг целевой уровень АД достигли 53 из 92 (57,6%) пациентов: 30 из 52 (57,7%) мужчин и 23 из 40 (57,5%) женщины (p=0,846).

Для достижения целевого уровня АД 36 из 92 (39,1%) пациентам, из них 19 из 52 (36,5%) мужчинам и 17 из 40 (42,5%) женщинам (p=0,714), потребовалось увеличение дозы фиксированной комбинации ЛП (амлодипин 10 мг/индапамид 2,5 мг/периндоприл 8 мг) (рисунок 4).

Показатели суточного мониторирования артериального давления у мужчин и женщин на фоне тройной фиксированной антигипертензивной терапии представлены в таблицах 6 и 7.



**Рисунок 4** - Количество пациентов, достигших целевого уровня АД при приёме разных дозировок трёхкомпонентной фиксированной комбинации препаратов

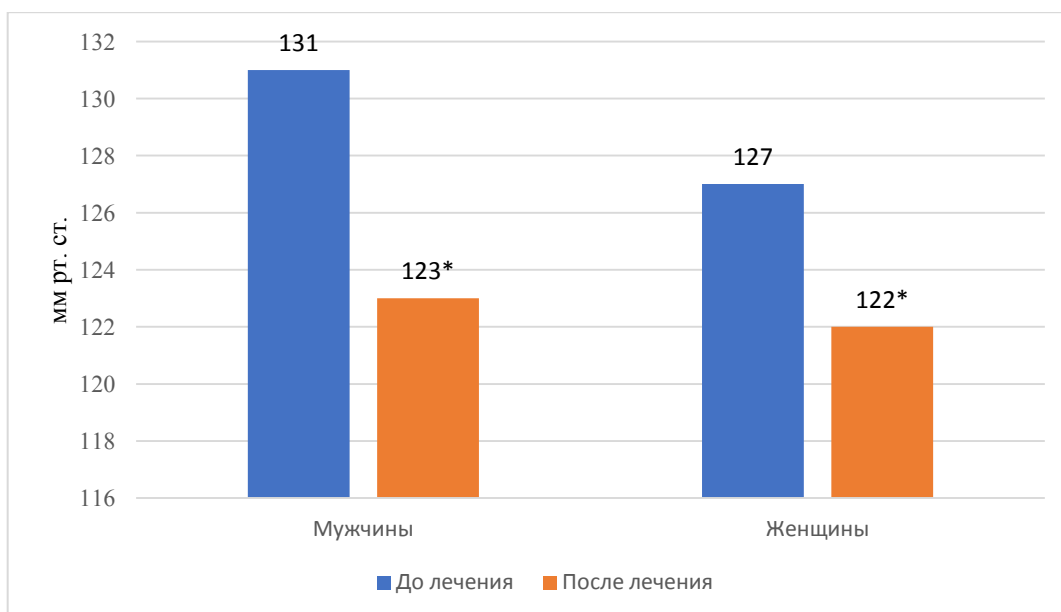
**Таблица 6** - Показатели суточного мониторингирования артериального давления у мужчин на фоне лечения

Показатель	Мужчины n=52		
	Исходно	Через 3 месяца	p
Суточное САД мм рт.ст.	149,3±6,1	132,3±5,8	<0,001
Суточное ДАД мм рт.ст.	89,7±3,7	82,1±2,8	<0,001
Суточное ПАД мм рт.ст.	59,3±2,5	50,2±3,9	<0,001
Суточная вариабельность САД мм рт.ст.	18,1±1,9	11,2±1,6	<0,001
Суточная вариабельность ДАД мм рт. ст.	12,3±1,7	9,3±1,3	<0,001
Дневное САД мм рт. ст.	155,3±5,7	136,4±5,9	<0,001
Дневное ДАД мм рт.ст.	92,7±3,9	84,9±2,4	<0,001
Ночное САД мм рт. ст.	131,3±8,7	122,9±9,1	<0,001
Ночное ДАД мм рт. ст.	81,3±3,8	75,4±4,6	<0,001

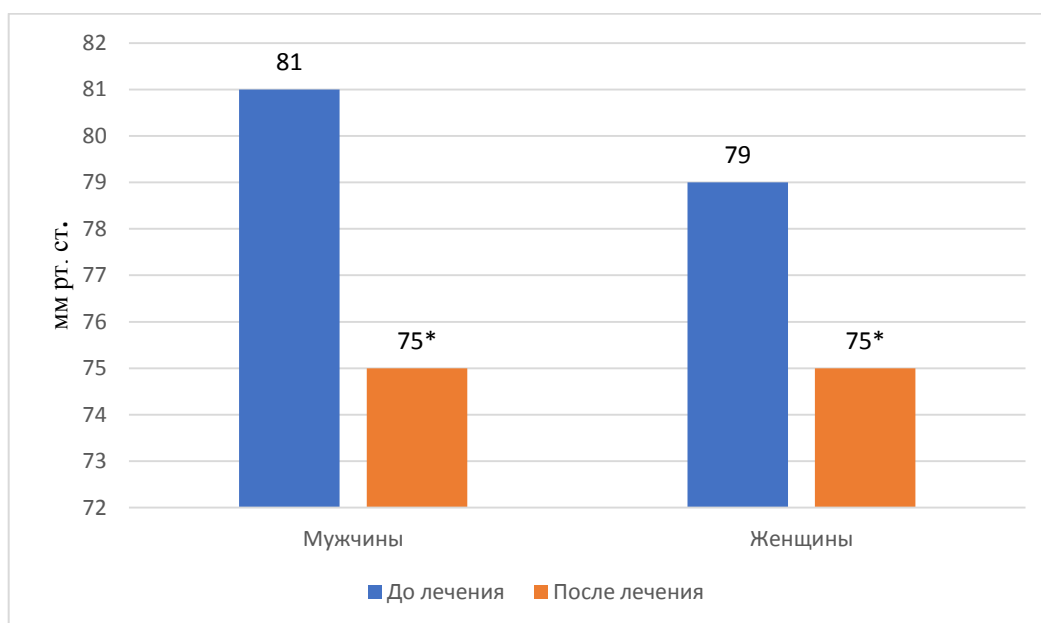
**Таблица 7** - Показатели суточного мониторинга артериального давления у женщин на фоне лечения

Показатель	Женщины n=40		
	Исходно	Через 3 месяца	p
Суточное САД мм рт. ст.	146,2±1,8	131,5±2,4	<0,001
Суточное ДАД мм рт. ст.	88,2±1,2	82,1±1,4	<0,001
Суточное ПАД мм рт. ст.	58,1±1,0	49,5±1,5	<0,001
Суточная вариабельность САД мм рт. ст.	17,7±0,8	11,3±1,9	<0,001
Суточная вариабельность ДАД мм рт. ст.	11,5±1,1	9,4±1,1	<0,001
Дневное САД мм рт. ст.	152,9±2,0	135,5±3,4	<0,001
Дневное ДАД мм рт. ст.	91,3±1,2	85,1±1,5	<0,001
Ночное САД мм рт. ст.	127,2±1,1	121,5±2,1	<0,001
Ночное ДАД мм рт. ст.	78,9±1,5	74,5±1,2	<0,001

Применение тройной фиксированной комбинации ЛП у мужчин и женщин способствовало статистически значимому снижению следующих показателей СМАД: суточного САД и ДАД, суточной вариабельности САД и ДАД, дневного САД и ДАД. Обращает на себя внимание более высокие исходные показатели ночного САД и ДАД (при норме менее 120/70 мм рт. ст.) у мужчин, но не у женщин, однако на фоне проводимой терапии улучшились показатели ночного САД и ДАД, как у мужчин (Рисунок 5), так и у женщин (Рисунок 6).



**Рисунок 5-** Динамика ночного систолического артериального давления у мужчин и женщин; *примечание: \** -  $p < 0,001$



**Рисунок 6-** Динамика ночного диастолического артериального давления у мужчин и женщин; *примечание: \** -  $p < 0,001$

В процессе лечения нормализация суточного САД (менее 130 мм рт. ст.) отмечена у 18 (35%) мужчин и у 11 (28%) женщин, суточного ДАД (менее 80 мм рт. ст.) - у 1 (2%) мужчины и у 1 (3%) женщины, дневного САД (менее 135 мм. рт. ст.) - у 21 (40%) мужчины и у 11 (28%) женщин, дневного ДАД (менее 85 мм рт.



ст.) - у 37 (71%) мужчин и у 14 (35%) женщин, ночного САД (менее 120 мм рт. ст.) - у 23 (44%) мужчин и у 13 (33%) женщин, ночного ДАД (менее 70 мм рт. ст.) - у 1 (2%) мужчины и у 1 (3%) женщины.

У мужчин статистически значимо снизилась величина утреннего подъема САД и ДАД, скорость утреннего подъема САД, индекс времени САД и ДАД, у женщин - величина утреннего подъема САД, скорость утреннего подъема САД, индекс времени САД и ДАД (Таблица 8 и 9).

**Таблица 8** - Прогностические показатели суточного мониторирования артериального давления у мужчин на фоне проводимой терапии

Показатель	Мужчины		
	Исходно	Через 3 месяца	p
ВУП САД мм рт.ст.	53,0±5,9	37,5±10,3	<0,001
ВУП ДАД мм рт.ст.	34,5±7,9	31,5±5,5	0,009
СУП САД мм рт.ст.	11,9±4,2	5,5±3,9,6	0,005
СУП ДАД мм рт.ст.	19,3±4,0	14,9±18,7	0,917
Индекс времени САД, %	85,9±4,1	39,6±20,5	<0,001
Индекс времени ДАД, %	71,8±8,5	48,6±21,0	<0,001

**Таблица 9** - Прогностические показатели суточного мониторирования артериального давления у женщин на фоне проводимой терапии

Показатель	Женщины		
	Исходно	Через 3 месяца	p
ВУП САД мм рт.ст.	52,8±5,9	37,9±10,3	<0,001
ВУП ДАД мм рт.ст.	32,5±4,9	31,8±3,4	0,864
СУП САД мм рт.ст.	28,4±13,0	13,9±6,5	<0,001
СУП ДАД мм рт.ст.	12,1±39,3	11,1±18,7	0,820
Индекс времени САД, %	84,9±4,9	37,6±10,9	<0,001
Индекс времени ДАД, %	71,8±6,5	43,2±7,3	<0,001

Снижение величины утреннего подъема САД до нормальных показателей наблюдалось у 52 (100%) мужчин и у 40 (100%) женщин, ДАД - у 52 (100%) мужчин и у 40 (100%) женщин, скорости утреннего подъема САД - у 11 (21%) мужчин и у 12 (30%) женщин, скорости утреннего подъема ДАД - у 32 (62%) мужчин и у 28 (70%) женщин. Ни у одного пациента не было достигнуто значение  $<15\%$  индекса времени САД и ДАД.

Эпизодов гипотонии по данным СМАД у мужчин и женщин зафиксировано не было.

Таким образом, фиксированная комбинация амлодипина/индапамида/периндоприла у пациентов с АГ высокого и очень высокого ССР обладает антигипертензивной эффективностью, позволяя достичь целевых уровней АД на фоне 12-недельной терапии у 96,7% пациентов: у 100% женщин и у 94,2% мужчин.

Применение тройной фиксированной комбинации у мужчин и женщин с АГ и высоким/очень высоким ССР способствовало статистически значимому снижению суточного, дневного, ночного уровня САД и ДАД. Трёхкомпонентная терапия позволила эффективно уменьшить суточную вариабельности САД и ДАД, благодаря чему возможно оптимально достичь снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и их неблагоприятных последствий. У мужчин отмечено снижение величины утреннего подъема САД и ДАД, скорости утреннего подъема САД, у женщин - величины утреннего подъема САД, скорости утреннего подъема САД и ДАД. Обращает на себя внимание уменьшение индекса времени САД и ДАД как у мужчин, так и у женщин, а также снижение ночного АД, который рассматривается в качестве независимого фактора риска неблагоприятных исходов.

### 3.2. Оценка безопасности трёхкомпонентной фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов у мужчин и женщин с артериальной гипертензией

Одной из задач проводимого исследования явилась оценка безопасности применения трёхкомпонентной фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов у мужчин и женщин с артериальной гипертензией высокого и очень высокого ССР.

В результате приёма трёхкомпонентной фиксированной комбинации ЛП у пациентов, находившихся под наблюдением, не было отмечено выраженных побочных эффектов, включая сухой кашель, типичный для ИАПФ, и периферические отёки, типичные для БМКК, а также негативных изменений общего самочувствия как у мужчин, так и у женщин (Таблица 10).

**Таблица 10** - Нежелательные побочные явления на фоне приема антигипертензивных препаратов у мужчин и женщин

Побочные явления	Мужчины		Женщины	
	Исходно	Через 3 месяца	Исходно	Через 3 месяца
Артериальная гипотензия n,%	-	-	-	-
Головокружение n,%	-	2 (3,8)	-	2 (5)
Головная боль n,%	3 (5,8)	-	-	-
Сердцебиение n,%	-	-	-	2 (5)
Кашель n,%	-	-	-	-
Ортостатические реакции n,%	-	-	-	-
Периферические отеки n,%	-	-	2 (5)	-
Эпизоды гипотонии по данным СМАД,%	-	-	-	-

Отмечена метаболическая нейтральность фиксированной комбинации ЛП, что проявлялось отсутствием выраженного изменения липидного профиля и

глюкозы у мужчин и улучшением этих показателей у женщин. Однако наблюдалось статистически значимое повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, как у мужчин, так и у женщин. Хотя у мужчин превышение этого показателя на фоне лечения не достигло 420 мкмоль/л, в отличие от женщин, у которых этот показатель превысил 360 мкмоль/л, что является верхними границами референсных значений. Несмотря на эти лабораторные изменения клинически выраженные приступы подагры в процессе наблюдения за пациентами зафиксированы не были.

Лабораторные показатели пациентов с АГ исходно и через 12 недель лечения представлены в таблицах 11,12.

**Таблица 11** - Лабораторные показатели мужчин с АГ исходно и через 12 недель лечения

Показатель	Мужчины		
	Исходно	Через 3 месяца	p
Мочевина, ммоль/л	5,5±1,1	5,47±1,01	0,862
Креатинин, мкмоль/л	91±15,5	94,3±13,1	0,121
Мочевая кислота, мкмоль/л	328,6±51,8	373,8±97,1	<0,001
Холестерин, ммоль/л	5,36±0,7	5,17±0,7	0,108
Триглицериды, ммоль/л	1,69±0,6	1,73±0,73	0,679
ЛПВП, ммоль/л	1,41±0,42	1,38±0,31	0,797
ЛПНП, ммоль/л	3,09±0,97	3,07±0,78	0,674
Глюкоза, ммоль/л	5,1±0,97	5,29±1,6	0,298
Натрий, ммоль/л	142±3,8	141,4±4,4	0,658
Калий, ммоль/л	4,21±0,51	4,24±0,48	0,095

**Таблица 12** - Лабораторные показатели женщин с артериальной гипертензией исходно и через 12 недель лечения

Показатель	Женщины		
	Исходно	Через 3 месяца	p
Мочевина, ммоль/л	6,1±1,5	5,8±1,4	0,006
Креатинин, мкмоль/л	84,3±18,3	84,9±16,9	0,536
Мочевая кислота, мкмоль/л	364,8±86,8	380,8±75,9	0,006
Холестерин, ммоль/л	5,94±1,02	5,6±0,99	0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,7±0,47	1,74±0,43	0,201
ЛПВП, ммоль/л	1,39±0,31	1,48±0,16	0,017
ЛПНП, ммоль/л	3,04±0,86	3,14±0,73	0,066
Глюкоза, ммоль/л	5,4±1,8	4,85±1,1	0,001
Натрий, ммоль/л	142,4±3,2	138,1±2,8	<0,001
Калий, ммоль/л	4,31±0,52	4,35±0,47	0,618

Исходно ни у одного мужчины уровень мочевой кислоты не превышал значение более 420 мкмоль/л, в то время как у 50% женщин уровень мочевой кислоты превышал значение 360 мкмоль/л.

Женщины с гиперурикемией и без гиперурикемии были сопоставимы по возрасту (56,4±4,3 лет и 54,7±4,9 лет, p=0,239); ИМТ (32,6±3,9 кг/м<sup>2</sup> и 30,7±3,9 кг/м<sup>2</sup>, p=0,123), уровню САД 171±3 мм рт. ст. и 171±4 мм рт. ст., p=0,923). Однако уровень ДАД был выше у женщин с гиперурикемией (101±2 мм рт. ст.), чем у женщин с нормальными показателями мочевой кислоты (99,6±2,2 мм рт. ст., p=0,048).

По данным СМАД среднедневной уровень САД был выше в группе женщин с гиперурикемией (154±2 мм рт. ст.), чем без гиперурикемии (152±2 мм рт. ст. p=0,004).

Уровни глюкозы (6,2±2,9 ммоль/л и 4,8±0,8 ммоль/л, соответственно, p=0,017), а также ЛПНП (3,4±0,9 ммоль/л и 2,8±0,7 ммоль/л, соответственно, p=0,011) также были выше в группе женщин с гиперурикемией.

У женщин с более высоким уровнем мочевой кислоты чаще имелся метаболический синдром ( $p=0,015$ ), дислипидемия ( $p<0,001$ ), ожирение ( $p<0,001$ ), АГ 3 степени ( $p<0,001$ ) по сравнению с женщинами с нормальным уровнем этого показателя.

В процессе лечения наблюдалось превышение нормальной величины уровня мочевой кислоты у 3 (5,8%) мужчин ( $p=0,241$ ) и у 24 (60%) женщин ( $p=0,500$ ), при этом лишь у 10% женщин исходно этот показатель был в пределах нормы.

Факторы, ассоциируемые с гиперурикемией у женщин с АГ и высоким ССР, представлены в таблице 13.

**Таблица 13** - Факторы, ассоциируемые с гиперурикемией у женщин с артериальной гипертензией

Показатель	ОШ	95%ДИ	p
СД 2 типа	4,70	1,21-18,1	0,025
ЛПНП	2,78	1,12-6,93	0,028
Глюкоза	2,60	1,01-6,71	0,048
Суточное САД	1,62	1,14-2,30	0,008
ИВ САД	1,25	1,07-1,46	0,005
ИВ ДАД	1,19	1,05-1,36	0,006

Таким образом, на фоне лечения тройной фиксированной комбинацией антигипертензивных ЛП не было отмечено выраженных побочных эффектов, включая сухой кашель, типичный для ИАПФ, и периферические отёки, характерные для БМКК, а также негативных изменений самочувствия как у мужчин, так и у женщин с АГ высокого/очень высокого ССР, находившихся под наблюдением. Существенным преимуществом данной лекарственной формы оказалось и отсутствие эпизодов гипотонии по данным СМАД на фоне её применения, как у мужчин, так и у женщин с АГ 2-3 степени.

В процессе лечения фиксированной трёхкомпонентной комбинацией ЛП было отмечено превышение нормального показателя сывороточной концентрации

мочевой кислоты у 5,8% мужчин и у 60% женщин, что не достигло статистически выраженной значимости. Учитывая, что исходно у 50% женщин сывороточная концентрация мочевой кислоты превышала значение 360 мкмоль/л, то лишь у 10% женщин с исходно нормальным уровнем мочевой кислоты отмечено небольшое её повышение в процессе лечения. Полученные результаты позволяют в полной мере расценивать данную фиксированную комбинацию ЛП как метаболически нейтральную из-за отсутствия изменения липидного профиля и глюкозы у мужчин и улучшением этих показателей у женщин. Что касается уровня мочевой кислоты, то лишь у 5,8% мужчин и у 10% женщин, имевших исходно нормальный уровень мочевой кислоты, отмечено нарастание этого показателя. 50% женщин с превышением этого показателя в процессе лечения с исходной гиперурикемией чаще имели метаболический синдром, дислипидемию, ожирение, АГ 3 степени, более высокий уровень ДАД, среднедневной уровень САД, уровень глюкозы и ЛПНП, по сравнению с женщинами, без гиперурикемии, что вполне закономерно ассоциировано с повышением уровня мочевой кислоты. Несмотря на эти лабораторные изменения клинически выраженные приступы подагры в процессе наблюдения за пациентами зафиксированы не были, что свидетельствует об относительной безопасности данной лекарственной формы у этой категории пациентов.

### **3.3. Приверженность антигипертензивной терапии у пациентов мужского и женского пола с артериальной гипертензией с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском**

Одной из причин эффективного лечения АГ является приверженность терапии пациентов, которая рассматривается в качестве важнейших составляющих успешного контроля АД. В связи с этим одной из задач настоящего исследования явилась оценка приверженности терапии и её особенностей у мужчин и женщин с АГ 2-3 степени высокого и очень высокого ССР. В

зависимости от приверженности лечению проанализирована клиническая характеристика пациентов с АГ.

К исходной терапии в виде двойной фиксированной комбинации антигипертензивных ЛП согласно опроснику Мориски-Грина были привержены 21 (40,4%) мужчина и 21 (52,5%) женщина. Следует отметить, что с наименьшим баллом приверженности лечению по шкале Мориски-Грин было 15 (28,8%) мужчин и ни одной женщины.

Приверженные лечению мужчины с АГ были старше, чем не приверженные, и регулярно принимали препарат утром в одно и то же время, ( $p < 0,001$ ) (таблица 14).

**Таблица 14** - Характеристика мужчин в зависимости от приверженности лечению

<b>Показатель</b>	<b>Привержены лечению</b> n=21	<b>Не привержены лечению</b> n=31	<b>p</b>
Возраст, лет	58,1±3,4	55,6±4,2	0,029
Высшее образование, n (%)	13 (61,9)	18 (58,1)	0,991
Длительность АГ, лет	12,6±4,5	10,7±3,9	0,053
АГ 2 степени, n (%)	3 (14,3)	5 (16,1)	0,833
АГ 3 степени, n (%)	18(85,7)	26 (83,9)	0,833
ИБС, n (%)	16 (76,2)	17 (54,9)	0,202
Табакокурение, n (%)	12 (57,1)	16 (51,6)	0,913
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,8±4,3	32,3±5,1	0,772
Ожирение, n (%)	12 (57,1)	20 (64,5)	0,805
Дислипидемия, n (%)	15 (71,4)	23 (74,2)	0,921
Метаболический синдром, n (%)	15 (71,4)	23 (74,2)	0,921
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	14 (66,7)	13 (41,9)	0,142
Офисное САД мм рт. ст.	171,5±3,6	172,1±4,0	0,379
Офисное ДАД мм рт. ст.	102,1±4,02	101,9±5,8	0,650
ЧСС, уд. в мин.	67,3±3,3	69,03±6,9	0,414



Приверженные и не приверженные лечению женщины оказались сопоставимы по возрасту, но у приверженных лечению женщин был более низкий ИМТ ( $p=0,017$ ), более длительный анамнез АГ и чаще встречался сахарный диабет ( $p=0,045$ ), чем у не приверженных лечению женщин (Таблица 15).

**Таблица 15** - Характеристика женщин с артериальной гипертензией в зависимости от приверженности лечению

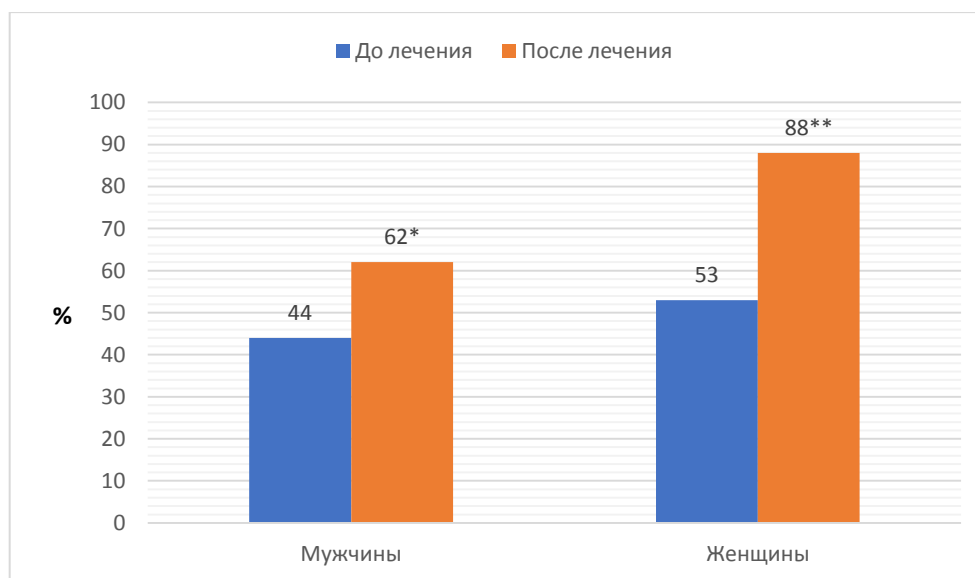
Показатель	Привержены лечению n=21	Не привержены лечению n=19	<i>p</i>
Возраст, лет	56,0±4,4	55,2±5,02	0,079
Высшее образование, n (%)	9 (43)	12 (63)	0,333
Длительность АГ, лет	12,9±3,4	11,7±2,4	0,033
АГ 2 степени, n (%)	7 (33)	7 (37)	0,920
АГ 3 степени, n (%)	14 (67)	12 (63)	0,920
ИБС, n (%)	14 (67)	10 (53)	0,560
Табакокурение, n (%)	9 (43)	6 (32)	0,682
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	30,4±3,0	33,2±4,3	0,017
Ожирение, n (%)	12 (57)	15 (79)	0,519
Дислипидемия, n (%)	15 (71)	9 (47)	0,219
Метаболический синдром, n (%)	16 (76)	15 (79)	0,568
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	12 (57)	4 (21)	0,045
Офисное САД мм рт. ст.	171,6±3,4	171,1±3,2	0,549
Офисное ДАД мм рт. ст.	100,9±2,2	100,2±0,63	0,739
ЧСС, уд. в мин.	66,5±7,5	66,5±0,5	0,270

Спустя 3 месяца от начала приёма трёхкомпонентной антигипертензивной терапии приверженность пациентов с АГ 2-3 степени и высоким/очень высоким ССР с помощью подсчета принятых таблеток на амбулаторном визите составила

90,2±20,4%. Отмечена более низкая приверженность лечению у мужчин (84,9±25,1%) и более высокая - у женщин (97,1±7,9%),  $p=0,004$ .

Высокая приверженность лечению трёхкомпонентной фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид/периндоприл спустя 3 месяца согласно опроснику Мориски-Грина была отмечена у 32 (61,5%) мужчин ( $p=0,016$ ) и у 35 (87,5%) женщин ( $p=0,015$ ).

Согласно опроснику MMAS-4 средний балл у мужчин исходно составил 2,6±1,4, через 3 месяца - 3,17±1,18 ( $p<0,001$ ), у женщин – исходно 3,05±1,2, через 3 месяца - 3,9±0,37 баллов ( $p<0,001$ ), что свидетельствует об улучшении приверженности лечению как мужчин, так и женщин. При этом, согласно опроснику Мориски-Грина, наименьший балл приверженности лечению через 3 месяца отмечен у 3-х мужчин (5,8%) и ни у одной из женщин.



**Рисунок 7** - Динамика приверженности лечению тройной фиксированной антигипертензивной комбинацией лекарственных препаратов у мужчин и женщин с артериальной гипертензией; \* $p=0,016$ ; \*\* $p=0,015$

Распределение ответов на вопросы опросника MMAS-4, оценивающие приверженность лечению у мужчин и женщин, представлены в таблицах 16 и 17.

**Таблица 16** - Ответы мужчин на вопросы анкеты, оценивающей приверженность лечению

№	Вопрос	n (%) мужчин, ответивших положительно		p
		Исходно	Через 3 месяца	
1	Вы когда-нибудь забывали принять ЛП? n (%)	24 (46)	11 (21)	0,128
2	Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема ЛП? n (%)	33 (64)	17 (33)	0,003
3	Не пропускаете ли Вы прием ЛП, если чувствуете себя хорошо? n (%)	15 (29)	12 (23)	0,654
4	Если Вы чувствуете себя плохо после приема ЛП, не пропускаете ли Вы следующий прием? n (%)	3 (6)	3 (6)	0,674

**Таблица 17** - Ответы женщин на вопросы анкеты, оценивающей приверженность лечению

№	Вопрос	n (%) женщин, ответивших положительно		p
		Исходно	Через 3 месяца	
1	Вы когда-нибудь забывали принять ЛП? n (%)	11 (28)	1 (3)	0,048
2	Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема ЛП? n (%)	18 (45)	4 (10)	0,018
3	Не пропускаете ли Вы прием ЛП, если чувствуете себя хорошо? n (%)	4 (10)	1 (3)	0,359
4	Если Вы чувствуете себя плохо после приема ЛП, не пропускаете ли Вы следующий прием? n (%)	5 (13)	0 (0)	0,066

В процессе лечения было отмечено, что и мужчины, и женщины стали более внимательно относиться к часам приёма ЛП, а мужчины реже стали забывать про приём ЛП, что, безусловно, положительным образом сказалось на приверженности лечению.

Определено отношение шансов приверженности лечению по сравнению с не приверженностью лечению у мужчин для более старшего возраста (ОШ 1,18, 95% ДИ 1,0-1,4,  $p=0,034$ ), у женщин - для сахарного диабета (ОШ 5,9, 95% ДИ 1,2-20,3,  $p=0,024$ ).

У женщин, у которых повысилась приверженность лечению на фоне трёхкомпонентной фиксированной комбинации ЛП, исходно был ниже уровень креатинина сыворотки крови ( $82,0 \pm 17,3$ ), чем у не приверженных лечению ( $100,6 \pm 14,9$ ),  $p=0,032$  и у них наблюдалось статистически значимое снижение среднедневного уровня ДАД ( $p=0,002$ ).

У женщин повышение приверженности лечению коррелировало с длительностью АГ ( $p=0,024$ ,  $r=0,35$ ), снижением среднедневного ДАД ( $r=0,66$ ,  $p<0,002$ ) и средненочного ДАД ( $p=0,002$ ,  $r=0,46$ ), у мужчин – с возрастом ( $p=0,043$ ,  $r=0,28$ ), регулярностью приёма приема ЛП в одно и то же утреннее время ( $p<0,001$ ,  $r=0,59$ ), улучшением суточной вариабельности САД ( $p=0,023$ ,  $r=0,31$ ) и ДАД ( $p=0,023$ ,  $r=0,31$ ), снижением уровня дневного САД ( $p=0,023$ ,  $r=0,31$ ) и ДАД ( $p=0,023$ ,  $r=0,31$ ), ночного САД ( $p=0,023$ ,  $r=0,31$ ) и ДАД ( $p=0,023$ ,  $r=0,31$ ), суточного ПАД ( $p=0,024$ ,  $r=0,31$ ), величиной утреннего подъема ДАД ( $p=0,008$ ,  $r=-0,35$ ) и улучшением индекса времени ДАД ( $p=0,023$ ,  $r=0,31$ ).

В целом по группе отмечено улучшение приверженности лечению у женщин в 4,8 раза (ОШ 4,8, 95% ДИ 1,5-13,0,  $p=0,008$ ) и у лиц в возрастной группе 60-65 лет (ОШ 1,13, 95% ДИ 1,01-1,27,  $p=0,041$ ).

Высокая приверженность приёму фиксированной комбинации амлодипина 5 мг/ индапамида 1,25 мг/периндоприл 4 мг в течение первых 4-х недель позволила достичь целевого уровня АД 53 из 92 (57,6%) пациентам.

Приверженные пациенты дозировке 5 мг/1,25мг/4 мг фиксированной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл были более старшего возраста

(56,9±4,8 лет и 55,1±3,2 лет,  $p=0,037$ , соответственно) и имели более длительный анамнез АГ (12,8±4,2 лет), чем не приверженные данной дозировке ЛП (10,6±2,5 лет),  $p=0,004$ .

Наблюдалась тесная корреляционная связь приверженности первоначальной дозировке ЛП с рядом параметров, представленных в таблице 18.

**Таблица 18** - Корреляционная связь приверженности дозе 5мг/1,25мг/4мг фиксированной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл и параметров офисного и суточного измерения артериального давления

Показатель	r	p
Нормализация суточного САД	0,35	0,001
Улучшение суточной вариабельности САД	0,21	0,040
Улучшение ночного САД	0,21	0,040
Улучшение ВУП САД	0,31	0,003
Улучшение СУП САД	0,32	0,002
Улучшение ИВ АД	0,21	0,040

Установлена взаимосвязь высокой приверженности первоначальной дозировке трёхкомпонентной фиксированной комбинации (5 мг/1,25мг/4мг) амлодипина/индапамида/периндоприла с последующим достижением целевого уровня АД с возрастным периодом 60-65 лет, с АГ 2 степени и более длительным течением АГ (таблица 19).

**Таблица 19** - Факторы, ассоциируемые с приверженностью дозе 5мг/1,25мг/4мг фиксированной трёхкомпонентной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл с последующим достижением целевого уровня артериального давления в целом по группе

Показатель	ОШ	ДИ	p
Артериальная гипертензия 2 степени	6,71	1,81-24,7	0,004
Длительность артериальной гипертензии	1,24	1,06-1,45	0,008
Возраст 60-65 лет	1,11	1,01-1,23	0,040

Таким образом, у лиц с АГ 2 степени приверженность лечению выше в 6,71 раз, чем у лиц с АГ 3 степени, а при более длительном анамнезе АГ приверженность выше на 24%, в возрасте 60-65 лет – на 11%, чем в возрасте 50-59 лет.

Для достижения целевого уровня АД 36 из 92 (39,1%) пациентам потребовалось увеличение дозы фиксированной комбинации (амлодипин 10 мг/индапамид 2,5 мг/периндоприл 8 мг).

Независимо от приверженности лечению данной комбинации ЛПП пациенты были сопоставимы по возрасту ( $p=0,239$ ) и длительности АГ ( $p=0,087$ ). Наблюдалась тесная корреляционная связь приверженности увеличенной дозировке ЛПП с рядом клинических данных и параметров АД, представленных в таблице 20.

**Таблица 20** - Корреляционная связь приверженности дозе 10мг/2,5мг/8мг фиксированной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл с клиническими данными и параметрами артериального давления, как офисного, так и по результатам суточного мониторинга в целом по группе

Показатель	r	p
Метаболический синдром	0,31	0,003
Офисное САД на первом визите	0,26	0,014
Суточное САД до лечения	0,51	<0,001
Суточное ДАД до лечения	0,54	<0,001
Дневное САД до лечения	0,69	<0,001
Дневное ДАД до лечения	0,62	<0,001
Ночное ДАД до лечения	0,23	0,025
ВУП САД после лечения	-0,23	0,031
СУП САД после лечения	-0,51	<0,001
СУП ДАД после лечения	-0,24	0,046

Факторами, влияющими на повышение приверженности увеличенной дозировке фиксированной трёхкомпонентной комбинации ЛП с последующим достижением целевого уровня АД оказались АГ 3 степени (включая исходно высокие показатели дневного и суточного САД и ДАД), наличие метаболического синдрома, высокого уровня ЛПНП (Таблица 21).

**Таблица 21** - Факторы, ассоциированные с приверженностью дозе 10мг/2,5мг/8мг фиксированной трёхкомпонентной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл с последующим достижением целевого уровня артериального давления в целом по группе

<b>Показатель</b>	<b>ОШ</b>	<b>95%ДИ</b>	<b>p</b>
Метаболический синдром	6,11	1,66-22,4	0,006
АГ 3 степени	5,64	1,53-20,8	0,009
Дневное ДАД до лечения	3,00	1,86-4,83	<0,001
Дневное САД до лечения	2,79	1,78-4,37	<0,001
ЛПНП до лечения	2,23	1,31-3,79	0,003
Суточное ДАД до лечения	2,18	1,48-3,20	<0,001
Суточная вариабельность САД до лечения	1,39	1,02-1,88	0,036
Суточное САД до лечения	1,35	1,11-1,64	0,003

При приёме исходной дозировки фиксированной комбинации ЛП в течение 4-х недель достигли целевого уровня АД 30 из 52 (57,7%) мужчин, которые были более старшего возраста ( $58,1 \pm 3,5$  лет и  $54,5 \pm 3,8$  лет,  $p=0,001$ , соответственно) и имели более длительное течение АГ ( $12,7 \pm 4,7$  лет), чем не приверженные данной дозировке ЛП мужчины ( $9,7 \pm 2,7$  лет),  $p=0,012$ .

Наблюдалась тесная корреляционная связь приверженности первоначальной дозировке ЛП с рядом параметров, представленных в таблице 22.

**Таблица 22** - Корреляционная связь приверженности дозе 5мг/1,25мг/4мг фиксированной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл и параметров офисного и суточного измерения артериального давления у мужчин

<b>Показатель</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
Возраст	0,43	0,002
Длительность АГ	0,31	0,027
АГ 2 степени	0,37	0,008
Суточное ЧСС до лечения	-0,33	0,018
Улучшение суточной вариабельности САД	0,24	0,038
Улучшение суточной вариабельности ДАД	0,29	0,038
ИВ САД после лечения	-0,49	<0,001
ИВ ДАД после лечения	-0,18	<0,001

Установлена взаимосвязь высокой приверженности первоначальной дозировке фиксированной трёхкомпонентной комбинации препаратов (5 мг/1,25мг/4 мг) амлодипина/индапамида/периндоприла у мужчин с возрастным периодом 60-65 лет (ОШ 10,00) и с длительным анамнезом АГ (ОШ 1,29), что позволило им достичь целевого значения АД (Таблица 23).

**Таблица 23** - Факторы, ассоциируемые с приверженностью дозе 5мг/1,25мг/4мг фиксированной трёхкомпонентной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл с последующим достижением целевого уровня артериального давления у мужчин

<b>Показатель</b>	<b>ОШ</b>	<b>95% ДИ</b>	<b>p</b>
Возраст 60-65 лет	10,0	1,97-50,5	0,005
Длительный анамнез АГ	1,29	1,03-1,62	0,027

Таким образом, у мужчин в возрасте 60-65 лет приверженность исходной дозировке фиксированной комбинации ЛП выше в 10 раз, чем у мужчин в



возрасте 50-59 лет. А при более длительном анамнезе АГ приверженность возрастает на 29%.

19 из 52 (36,5%) мужчин достигли целевого уровня АД при приёме увеличенной дозировки фиксированной комбинации амлодипин 10 мг/ индапамид 2,5 мг/ периндоприл 8 мг.

Не удалось достичь целевых значений АД 3-м пациентам мужского пола возрастной группы 50-54 лет с АГ 3 степени и длительностью не более 5 лет с даты постановки диагноза. Эти пациенты не имели высшего образования, работали, имели вредные привычки в виде курения, избыточную массу тела или ожирение, дислипидемию и ИБС.

Корреляционная связь приверженности данной дозировке ЛП с клиническими параметрами и данными СМАД представлена в таблице 24.

**Таблица 24** - Корреляционная связь приверженности к дозе 10мг/2,5мг/8мг фиксированной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл с клиническими данными и параметрами артериального давления по результатам суточного мониторинга у мужчин

<b>Показатель</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
АГ 3 степени	0,33	0,019
Метаболический синдром	0,37	0,007
Суточное САД до лечения	0,36	0,009
Суточное ДАД до лечения	0,56	<0,001

Метаболический синдром, исходно высокий уровень глюкозы и суточных показателей САД и ДАД оказались факторами, влияющими на повышение приверженности увеличенной дозировке фиксированной трёхкомпонентной комбинации с последующим достижением целевого уровня АД у мужчин (Таблица 25).

**Таблица 25** - Факторы, ассоциируемые с приверженностью дозе 10мг/2,5мг/8мг фиксированной трёхкомпонентной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл с последующим достижением целевого уровня артериального давления у мужчин

Показатель	ОШ	95% ДИ	р
Метаболический синдром	11,7	1,39-98,5	0,024
Глюкоза	2,58	1,11-6,03	0,028
Суточное ДАД до лечения	2,06	1,25-3,39	0,005
Суточное САД до лечения	1,18	1,0-1,38	0,048

Таким образом, у мужчин с метаболическим синдромом приверженность более высокой дозировке фиксированной комбинации ЛП выше в 11,7 раз, чем у мужчин без метаболического синдрома.

Высокая приверженность лечению фиксированной комбинации амлодипин 5 мг/индапамид 1,25 мг/периндоприл 4 мг в течение 4-х недель позволила достичь целевого уровня АД 23 из 40 (57,5%) женщинам.

Приверженные и неприверженные дозировке 5 мг/1,25мг/4 мг фиксированной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл женщины были сопоставимы по возрасту и длительности АГ, однако женщины, приверженные дозе 10 мг/2,5мг/8мг чаще имели абдоминальное ожирение (ОТ  $101,5 \pm 9,9$  см), чем не приверженные терапии (ОТ  $91,1 \pm 13,4$  см),  $p=0,018$ . Наблюдалась тесная корреляционная связь приверженности первоначальной дозировке ЛП с рядом параметров, представленных в таблице 26.

**Таблица 26** - Корреляционная связь приверженности разным дозам фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла и параметров офисного и суточного измерения артериального давления у женщин

Показатель	r	p
<b>Доза 5мг/1,25мг/4мг</b>		
Объём талии	-0,32	0,044
<b>Доза 10мг/2,5мг/8мг</b>		
Метаболический синдром	0,37	0,017
Объём талии	0,41	0,009

Дислипидемия (ОШ 4,0, 95% ДИ 1,1-15,5,  $p=0,041$ ) оказалась единственным фактором, сопряжённым с повышенной приверженностью первоначальной дозировке фиксированной трёхкомпонентной комбинации с последующим достижением целевого уровня АД у женщин. Высокий уровень мочевой кислоты и ЛПНП, высокий уровень исходного суточного ДАД определяли при приверженности увеличенной дозировке трёхкомпонентной фиксированной комбинации антигипертензивных ЛП.

**Таблица 27** - Факторы, повышающие приверженность дозе 10мг/2,5мг/8мг фиксированной трёхкомпонентной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл с последующим достижением целевого уровня артериального давления у женщин

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Суточное ДАД до лечения	5,11	1,71-15,29	0,004
ЛПНП	3,99	1,39-11,47	0,010
Мочевая кислота	1,01	1,00-1,03	0,021

Таким образом, высокая приверженность трёхкомпонентной фиксированной комбинации амлодипин 5 мг/индапамид 1,25 мг/периндоприл 4 мг способствовала достижению целевого уровня АД у лиц в возрасте 60-65 лет, с АГ

2 степени и более длительным анамнезом АГ, у мужчин - в возрасте 60-65 лет с длительным анамнезом АГ и у женщин - с сопутствующей дислипидемией.

Для достижения целевого уровня АД необходимо повышение суточной дозы трёхкомпонентной фиксированной комбинации (амлодипина до 10 мг/индапамида до 2,5 мг/периндоприла до 8 мг) при условии хорошей приверженности у лиц с АГ 3 степени (включая исходно высокие показатели дневного и суточного САД и ДАД, индекса времени), метаболическим синдромом, высоким уровнем ЛПНП, у пациентов мужского пола - с метаболическим синдромом и высокими суточными показателями АД, у пациентов женского пола - с высоким уровнем суточного ДАД, ЛПНП и мочевой кислоты.

Эффективность лечения во многом зависит как от ответственности пациента в отношении приёма ЛП, так и от длительности их приёма, что послужило основанием для проведения телефонных контактов с пациентами после окончания исследования. Через 1 месяц и 3 месяца после окончания периода наблюдения откликнулись на телефонный контакт 49 (94,2%) мужчин и 40 (100%) женщин. Все они подтвердили продолжение приёма назначенной фиксированной комбинации в прежней дозе и отсутствие выраженных нежелательных явлений, которые могли бы повлечь отмену ЛП.

В качестве примера подбора оптимальной антигипертензивной терапии АГ в виде фиксированной комбинации трёх ЛП в амбулаторных условиях у пациента с очень высоким ССР может послужить ниже представленное *клиническое наблюдение*.

**Пациент В., 59 лет**, в октябре 2017 года обратился к врачу терапевту поликлиники с жалобами на повышение АД до 190/100 мм рт. ст., периодическую головную боль в затылочной области, ощущение «тяжести» в голове, которые беспокоят в течение последнего месяца. Принимает постоянно бисопролол 10 мг утром, эналаприл 20 мг 2 раза в день, амлодипин 5 мг вечером, глимиперид 4 мг, метформин 1000 мг. Со слов пациента на фоне вышеуказанной антигипертензивной терапии АД снизилось до 150/90 мм рт. ст., но после

эмоционального стресса вновь повысилось. Из анамнеза заболевания известно, что у пациента повышается АД в течение 15 лет без клинических проявлений. Сахарный диабет 2 типа с 2015 года, инфаркт миокарда от 2014 года, пупочная грыжа, правосторонний коксартроз, базалиома (со слов пациента), диагностированная 4 года назад. В связи с базалиомой пациент был направлен онкологом на оперативное вмешательство, но из-за семейных обстоятельств не завершил лечение. Пациент не курит с 2008 года, работает в вахтовом режиме (3/3 недели) охранником, употребляет алкоголь не менее 10 стандартных доз алкоголя в неделю. Ведет малоактивный образ жизни в связи с ограничением движения в правом тазобедренном суставе из-за коксартроза. Семейный анамнез: у матери отмечалось повышение АД, у отца наличие ССЗ не помнит.

При осмотре состояние удовлетворительное, кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые, чистые. Рост 186 см, масса тела 140 кг, ИМТ 40,5 кг/м<sup>2</sup>, окружность талии 130 см, окружность бедер 120,5 см. Локальный статус: на лбу с левой стороны образование 4х3 см с изъязвлением в центре. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Пастозность нижней трети голени. В легких перкуторно ясный легочный звук, при аускультации жесткое дыхание, хрипы не выслушиваются. Область сердца не изменена. Ритм правильный, пульс удовлетворительного наполнения, ЧСС 80 ударов в минуту. Границы сердечной тупости не расширены, тоны сердца приглушены, АД сидя после 5 минут отдыха в спокойной обстановке 185/102 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Физиологические отправления в норме.

Согласно опроснику MMAS-4 у пациента была выявлена низкая степень приверженности лечению (2 балла).

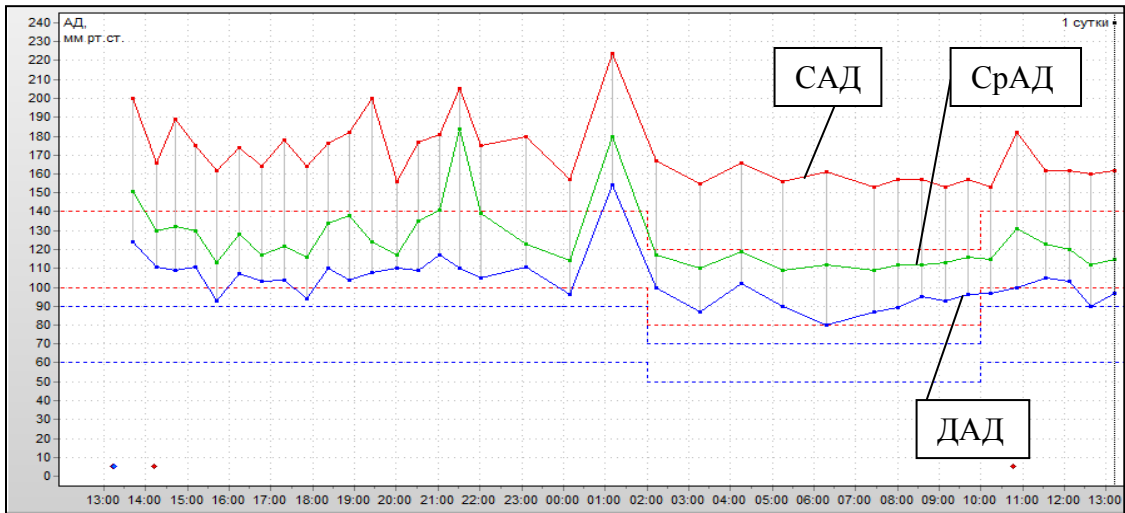
**Клинический анализ крови** без особенностей, гликозилированный гемоглобин 8,9%.

**Биохимический анализ крови:** креатинин 70,4 мкмоль/л, мочевины 5,07 ммоль/л, общий холестерин 5,81 ммоль/л, мочевая кислота 344,4 мкмоль/л,

глюкоза 8,36 ммоль/л, С-реактивный белок- 2,98 мг/л, ЛПНП-3,25 ммоль/л, ЛПВП-1,61 ммоль/л, триглицериды 2,08 ммоль/л, АЛТ 29 ед/л, АСТ 31,7 ед/л.

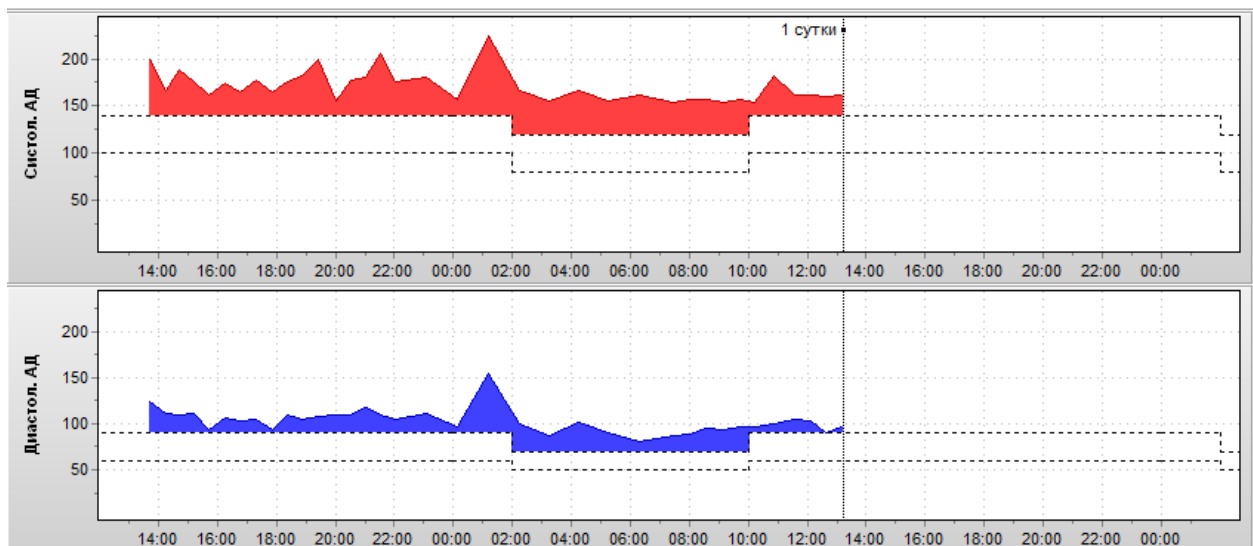
**Эхокардиографическое исследование:** дилатация (до 5,8 см) и объемная перегрузка левого предсердия, полость ЛЖ расширена: конечный диастолический размер 6,2 см; конечно-систолический размер 4,5 см. Эксцентрическая гипертрофия и дилатация ЛЖ, относительная толщина стенок ЛЖ 0,41; индексированная масса миокарда ЛЖ  $181 \text{ г/м}^2$ , фракция выброса ЛЖ по Симпсону 51%. Сегментарно выявлен гипокинез нижнего сегмента на апикальном, среднем и базальном уровне, ниже-перегородочного сегмента на среднем и базальном уровне, бокового сегмента на среднем и базальном уровне, диастолическая функция левого желудочка нарушена по 1 типу, признаки незначительной легочной гипертензии. Признаки недостаточности трикуспидального клапанов 1 степени.

**Суточное мониторирование артериального давления** проводили на аппарате (МЕДИКОМ МД-01, страна Россия): в дневные часы - каждые 30 минут, в ночные часы – каждый час. Согласно данным СМАД у пациента выявлено повышение суточного САД и ДАД, дневного САД и ДАД, ночного САД и ДАД. Обращает на себя внимание, что за весь период измерения АД у пациента были высокие показатели АД. Степень ночного снижения САД составила 10,2% (диппер), ДАД - 14% (диппер) (Рисунок 8).



**Рисунок 8** - График, изображающий динамику артериального давления в течение суток до лечения у пациента В. *Примечание:* САД - систолическое артериальное давление, СрАД - среднее артериальное давление, ДАД - диастолическое артериальное давление.

Суточный индекс времени (нагрузка давлением) САД и ДАД составил 100% и 99,9%, соответственно (Рисунок 9).



**Рисунок 9** - График, изображающий индекс времени систолического и диастолического артериального давления в течение суток до лечения пациента В.

Учитывая жалобы пациента, анамнез, физикальный осмотр, лабораторные и инструментальные исследования, был поставлен диагноз: гипертоническая

болезнь III стадия, степень АГ 2. ИБС: постинфарктный кардиосклероз. Дислипидемия. Ожирение 3 степени. Гипертрофия левого желудочка. Сахарный диабет 2 типа, риск ССО 4 (очень высокий).

С учетом тяжести основного заболевания, очень высоким риском развития сердечно-сосудистого события или летального исхода у пациента и неэффективности вышеуказанной комбинированной антигипертензивной терапии, был отменён эналаприл и амлодипин, дополнительно назначен комбинированный препарат амлодипин/индапамид/периндоприл в дозе 10 мг/2,5 мг/8 мг. Добавлен розувастатин в дозе 5 мг один раз в день вечером. Помимо этого даны немедикаментозные рекомендации: снижение употребления поваренной соли до 5 грамм в сутки, уменьшение употребления алкоголя до 2 стандартных доз алкоголя в сутки, коррекция избыточной массой тела, самостоятельный контроль АД утром и вечером дома. Рекомендована консультация эндокринолога по месту жительства для коррекции терапии сахарного диабета.

При повторных осмотрах через неделю и месяц при осмотре состояние пациента удовлетворительное, жалоб активно не предъявлял, АД снизилось до 140/80 мм рт. ст., ЧСС – в пределах 75-80 ударов/минуту. Эффект терапии расценен как хороший, было рекомендовано продолжить лечение.

Через 3 месяца пациент отмечает значительное улучшение самочувствия. Жалоб не предъявляет. АД сидя после 5 минут отдыха 138/84 мм рт. ст., ЧСС=81 ударов/минуту. Согласно опроснику MMAS -4 у пациента выявлена высокая степень приверженности (4 баллов).

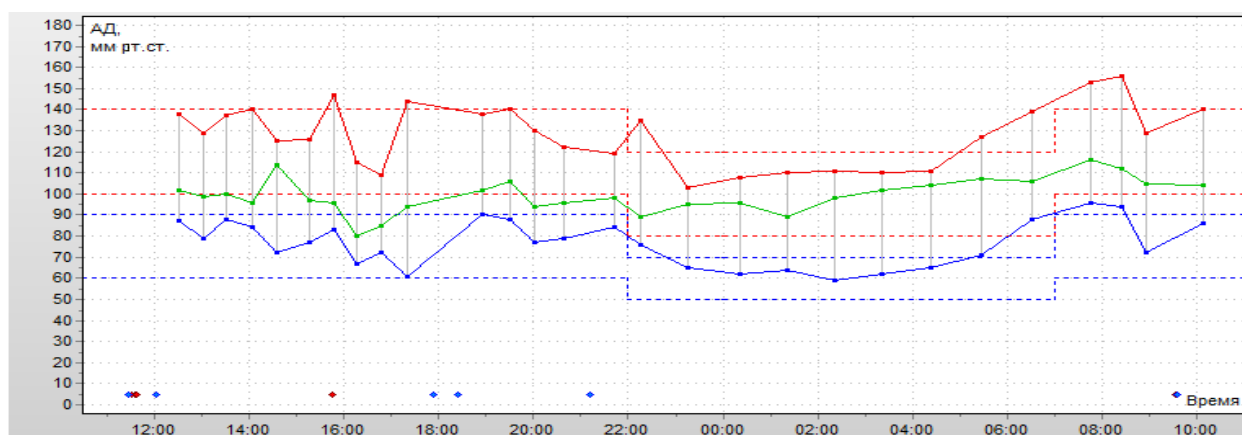
Данные лабораторного исследования до и спустя 3 месяца лечения тройной фиксированной комбинацией у пациента В. представлены в таблице 28.



**Таблица 28** - Данные лабораторного исследования до и спустя 3 месяца лечения тройной фиксированной комбинацией гипотензивных препаратов у пациента В.

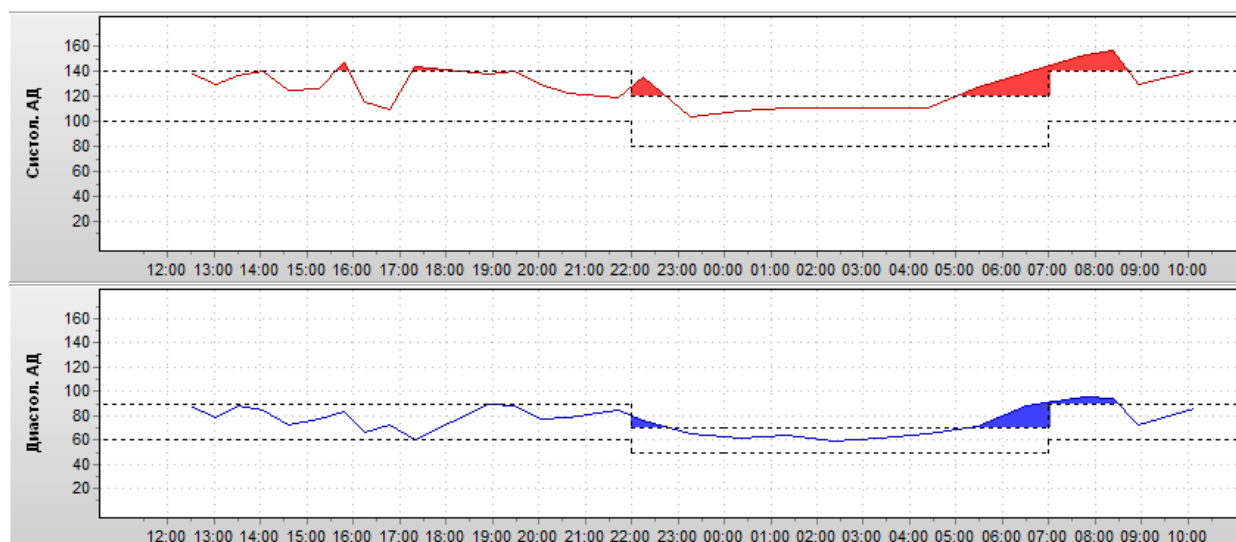
Показатель	Исходно	Через 3 месяца	норма
НвА1с, %	8,9	7,2	<5,7
Креатинин, мкмоль/л	70,4	84	44-115
Мочевина, ммоль/л	5,07	5,5	2,5-8,3
Холестерин, ммоль/л	5,81	3,94	<5,2
Глюкоза, ммоль/л	8,36	6,23	3,3-5,5
АЛТ, ед/л	29	32,2	<45
АСТ ед/л	31,7	34,3	<40

Согласно данным повторного СМАД отмечено снижение суточного САД и ДАД, дневного САД и ДАД, незначительное повышение ночного САД и ДАД. Степень ночного снижения САД составила 12,7% (диппер), ДАД 16% (диппер) (Рисунок 10).



**Рисунок 10-** График, изображающий динамику артериального давления в течение суток после лечения у пациента В.

Суточный индекс времени САД и ДАД составил 26,9% и 18,6%, соответственно (Рисунок 11).



**Рисунок 11-** График, изображающий индекс времени систолического и диастолического артериального давления в течение суток после лечения пациента В.

Данные СМАД до и спустя 3 месяца лечения тройной фиксированной комбинацией ЛП у пациента В. представлены в таблице 29.

**Таблица 29** - Данные суточного мониторинга артериального давления до и спустя 3 месяца лечения тройной фиксированной комбинацией гипотензивных препаратов у пациента В.

Показатель	Исходно	Через 3 месяца
Суточное САД мм рт.ст.	171	128
Суточное ДАД мм рт.ст.	103	77
Суточное ПАД мм рт.ст.	68	52
Суточное максимальное САД мм рт.ст.	224	156
Суточное максимальное ДАД мм рт.ст.	115	96
Суточное минимальное САД мм рт.ст.	153	109
Суточное минимальное ДАД мм рт.ст.	80	61
Суточная вариабельность САД мм рт.ст.	17	14
Суточная вариабельность ДАД мм рт.ст.	13	11
Дневная вариабельность САД мм рт.ст.	17	14
Дневная вариабельность ДАД мм рт.ст.	12	11

Ночная вариабельность САД мм рт.ст.	5	12
Ночная вариабельность ДАД мм рт.ст.	7	9
Среднедневное САД мм рт.ст.	176	134
Среднедневное ДАД мм рт.ст.	107	81
Ночное САД мм рт.ст.	158	117
Ночное ДАД мм рт.ст.	92	68
Индекс времени САД,%	100	26,9
Индекс времени ДАД,%	99,9	18,6

В данном клиническом наблюдении на приеме у терапевта поликлиники находился мужчина, 59 лет, с неконтролируемой АГ, гипертонической болезнью III стадии, ожирением, отягощённой наследственностью по АГ и очень высоким ССР. Кроме того, у пациента имелся сахарный диабет, в связи с чем он принимал глимиперид и метформин. При обследовании выявлены дополнительные признаки очень высокого риска – дислипидемия, гипертрофия миокарда ЛЖ. На момент первичного осмотра пациент уже получал комбинированную антигипертензивную терапию, включавшую ИАПФ, БМКК, однако, согласно данным физикального осмотра и СМАД, терапия не была эффективной: средние значения АД за сутки и нагрузка давлением превышали норму, не было зарегистрировано достаточного снижения АД в ночное время. Именно эти обстоятельства и наличие очень высокого ССР заставили провести коррекцию терапии в виде назначения фиксированной комбинации ИАПФ, БМКК и диуретика в максимальных дозах.

Фиксированная комбинация амлодипина, индапамида и периндоприла, в полной мере реализует принципы, лежащие в основе современной терапии АГ. Помимо этого, амлодипин, индапамид, периндоприл являются наиболее часто назначаемыми ЛП как отдельно, так и в виде комбинаций, что подтверждает их хорошую эффективность и переносимость и послужило основанием для выбора именно этой комбинации при коррекции терапии.

Коррекция терапии в виде добавления фиксированной комбинации БМКК, диуретика и ИАПФ в максимальных дозах способствовала снижению уровней офисного САД и ДАД на 25% и 18%, соответственно, САД и ДАД по данным СМАД - на 15%, индекса времени САД (гипертоническая нагрузка) на 73%, ДАД – на 81% и вариабельности САД и ДАД на 18%, соответственно, которые являются прогностически неблагоприятными признаками развития сердечно-сосудистых событий. В частности, индекс времени отражает процент времени, в течение которого АД превышает критический уровень (днем – 140/90 мм рт. ст., ночью – 120/80 мм рт. ст.) за соответствующий временной период и у здоровых лиц не должен превышать 10-25%.

При последующих телефонных звонках пациент подтвердил продолжение приема назначенной терапии.

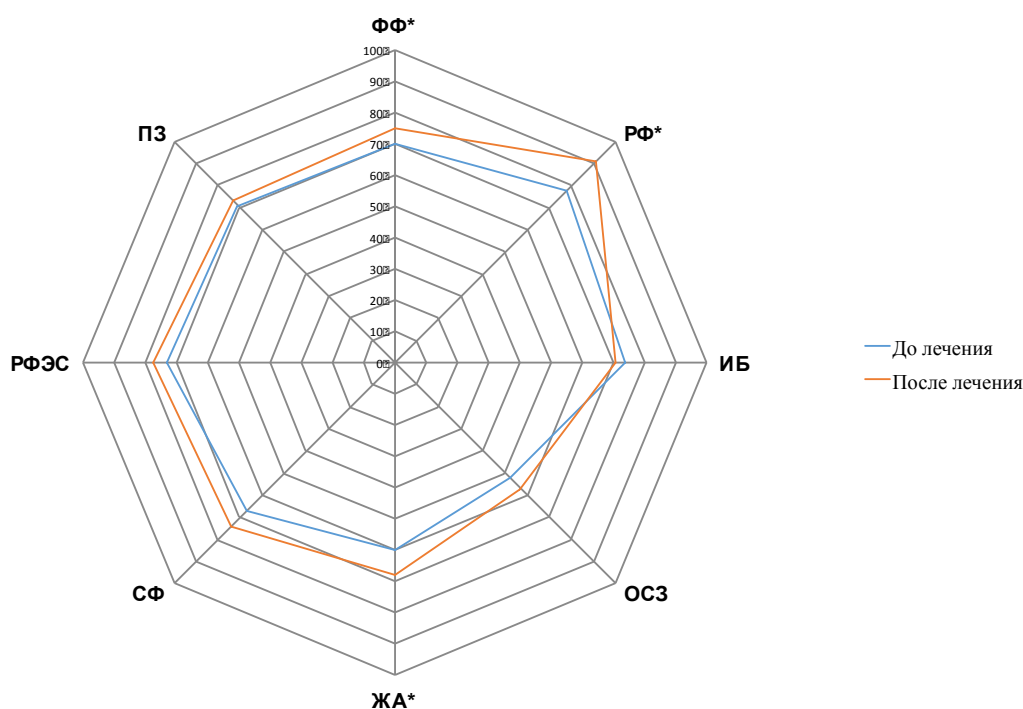
Таким образом, фиксированную комбинацию БМКК, диуретика и ИАПФ возможно рассматривать в качестве оптимального препарата выбора для лечения АГ у пациентов высокого/очень высокого ССР. Данная комбинация ЛП позволяет эффективно контролировать уровень АД как в дневные, так и в ночные часы, а его дополнительным преимуществом является удобство применения (однократно в сутки) и разные дозы ЛП в её составе, что является особенно актуальным для улучшения приверженности лечению.

### **3.4. Качество жизни у мужчин и женщин на фоне приёма трёхкомпонентной фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов**

Улучшение качества жизни рассматривается в качестве одного из дополнительных факторов, свидетельствующем о положительном эффекте антигипертензивной терапии. В связи с этим данный раздел диссертационного исследования был посвящён этому аспекту.

На фоне лечения тройной фиксированной комбинации ЛП у мужчин отмечено улучшение физического функционирования (ФФ) с  $70 \pm 20,8$  до  $75 \pm 20,6$

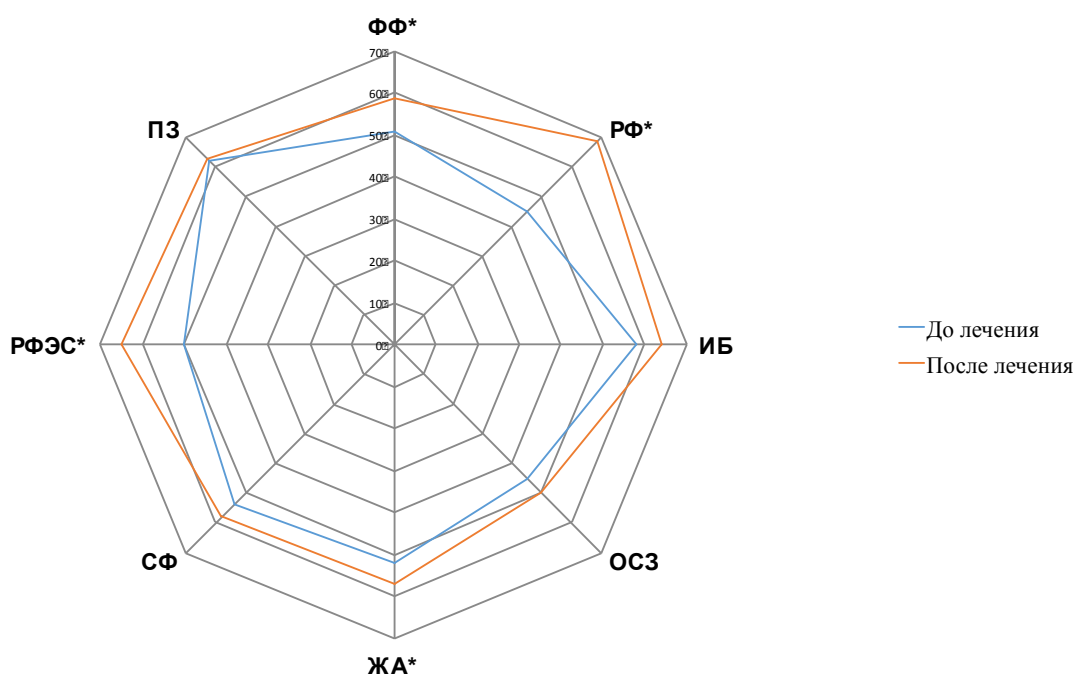
баллов ( $p < 0,001$ ), ролевого функционирования (РФ), обусловленного физическим состоянием, - с  $78 \pm 37$  до  $91 \pm 24,4$  баллов ( $p = 0,007$ ), снижение интенсивности боли (ИБ) - с  $74 \pm 22,2$  до  $70,9 \pm 20,6$  баллов ( $p = 0,784$ ), улучшение общего состояния здоровья (ОСЗ) - с  $52 \pm 15,6$  до  $57 \pm 15,6$  баллов ( $p = 0,394$ ), жизненной активности (ЖА) - с  $59,5 \pm 12,3$  до  $67,7 \pm 14,7$  баллов ( $p = 0,027$ ), социального функционирования (СФ) - с  $66,7 \pm 22,3$  до  $74,2 \pm 22,3$  баллов ( $p = 0,619$ ), ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (РФЭС) - с  $73,2 \pm 42,9$  до  $76,9 \pm 43$  баллов ( $p = 0,108$ ), состояния психического здоровья (ПЗ) - с  $71 \pm 15,6$  до  $72,9 \pm 14,5$  баллов ( $p = 0,637$ ) (Рисунок 12 ).



**Рисунок 12** - Качество жизни у мужчин на фоне проводимой терапии.

*Примечание.* Здесь и далее: ФФ – физическое функционирование, РФ – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, ИБ – интенсивность боли, ОСЗ – общее состояние здоровья, ЖА – жизненная активность, СФ – социальное функционирование, РФЭС – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, ПЗ – психическое здоровье. \* – статистически значимые отличия.

У женщин отмечено улучшение ФФ с  $51 \pm 25,4$  до  $59 \pm 18,5$  баллов ( $p < 0,001$ ), РФ - с  $45,2 \pm 36,2$  до  $69,3 \pm 37,7$  баллов ( $p = 0,001$ ), снижение ИБ - с  $58,2 \pm 20,7$  до  $64,4 \pm 22,1$  баллов ( $p = 0,322$ ), улучшение ОСЗ - с  $45,4 \pm 17,2$  до  $50,2 \pm 19,9$  баллов ( $p = 0,153$ ), ЖА - с  $51,6 \pm 16,1$  до  $57,4 \pm 13,1$  баллов ( $p = 0,008$ ), СФ - с  $54,8 \pm 19,5$  до  $57,8 \pm 20,9$  баллов ( $p = 0,185$ ), РФЭС - с  $49,6 \pm 43,7$  до  $65 \pm 37,3$  баллов ( $p = 0,005$ ), ПЗ - с  $62,4 \pm 17,7$  до  $63,1 \pm 15,7$  баллов ( $p = 0,871$ ) (Рисунок 13).



**Рисунок 13** - Качество жизни у женщин на фоне проводимой терапии.

Установлена корреляционная связь между повышением приверженности лечению и уровнем жизненной активности у мужчин ( $p = 0,016$ ,  $r = 0,37$ ), а также уменьшением интенсивности боли на фоне лечения у женщин ( $p = 0,007$ ,  $r = 0,48$ ). По данным регрессионного логистического анализа приверженность лечению ассоциировалась у мужчин с исходно высоким уровнем ЖА (ОШ 1,07, 95% ДИ 1,0-1,1,  $p = 0,044$ ), у женщин – с улучшением физического компонента состояния здоровья, а именно ИБ после лечения (ОШ 1,17, 95% ДИ 1,0-1,4,  $p = 0,045$ ).

Ниже представленное клиническое наблюдение подтверждает эффективность замены двухкомпонентной на трёхкомпонентную фиксированную комбинацию антигипертензивных ЛП в комплексной схеме лечения пациентки с

ожирением, АГ и высоким ССР, что повлекло за собой улучшение качества жизни.

**Пациентка К.**, 51 год, в ноябре 2017 года обратилась к врачу терапевту поликлиники с жалобами на повышение АД до 180/100 мм рт. ст., периодическую головную боль в затылочной области, которые беспокоят в течение последнего месяца. В течение 20 лет отмечает повышение АД, периодически принимала каптоприл. С 2017 года постоянно принимает фиксированную двойную комбинированную антигипертензивную терапию, содержащую периндоприл в дозе 10 мг и индапамид в дозе 2,5 мг. Пациентка не курит с 2005 года, работает бухгалтером. Ведет малоактивный образ жизни. Семейный анамнез: у матери и отца наличие ССЗ не помнит.

При осмотре состояние удовлетворительное, кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые, чистые. Рост 165 см, масса тела 99 кг, ИМТ 36,4 кг/м<sup>2</sup>, окружность талии 105 см, окружность бедер 130 см. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Пастозность нижней трети голеней. В легких перкуторно ясный легочный звук, при аускультации жесткое дыхание, хрипы не выслушиваются. Область сердца не изменена. Ритм правильный, пульс удовлетворительного наполнения, ЧСС 70 ударов в минуту. Границы сердечной тупости не расширены, тоны сердца приглушены, АД сидя после 5 минут отдыха в спокойной обстановке 170/110 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Физиологические отправления в норме.

Согласно опроснику 4-item Morisky Medication Adherence Scale у пациентки выявлена недостаточная степень приверженности лечению (3 балла).

**Клинический анализ крови и мочи:** без особенностей.

**Биохимический анализ крови:** креатинин 69 мкмоль/л, мочевины 5,5 ммоль/л, общий холестерин 6,1 ммоль/л, мочевая кислота 473 мкмоль/л, глюкоза 5,6 ммоль/л, ЛПНП-2,84 ммоль/л, ЛПВП-1,45 ммоль/л, триглицериды 1,73 ммоль/л, Натрий 144 ммоль/л, Калий 4,38 ммоль/л., ТТГ 1,090 мкМЕ/мл.

**УЗИ щитовидной железы:** Эхо-картина коллоидных кист в обеих щитовидных железах.

**Эхокардиографическое исследование:** Умеренное уплотнение корня аорты, структур аортального клапана, митрального клапана, полости сердца нормальных размеров, концентрическая гипертрофия левого желудочка (относительная толщина стенок ЛЖ 0,43, индексированная к площади поверхности тела масса миокарда ЛЖ 100 г/м<sup>2</sup>), глобальная систолическая функция левого желудочка не изменена (ФВ 70%), зон нарушение локальной сократимости нет, диастолическая функция левого желудочка нарушена по 1 типу, признаков легочной гипертензии нет.

**Цветовое дуплексное сканирование внечерепных отделов брахиоцефальных артерий:** нестенозирующий атеросклероз внечерепных отделов брахиоцефальных артерий. Признаки макроангиопатии: плавная S-образная извитость правой общей сонной артерии; S-образная извитость правой подключичных артерий от устья. Непрямолинейность хода позвоночных артерий между поперечными отростками шейных позвонков, что, очевидно, обусловлено наличием вертеброгенного воздействия на позвоночные артерии на фоне остеохондроза шейного отдела позвоночника. Уменьшение диаметра правой позвоночной артерии. Внутренние яремные вены не расширены, проходимы.

Согласно данным СМАД у пациентки выявлено повышение суточного САД и ДАД, дневного САД и ДАД, ночного САД и ДАД. Обращает на себя внимание, что за весь период измерения АД у пациентки были высокие показатели АД. Степень ночного снижения САД составила 15,2% (диппер), ДАД – 10,1% (диппер). Суточный индекс времени (нагрузка давлением) САД и ДАД составил 80% и 65,8%, соответственно.

**Консультация эндокринолога:** многоузловой эутиреоидный зоб 0 ст.

Учитывая жалобы пациентки, анамнез, физикальный осмотр, лабораторные и инструментальные исследования был поставлен диагноз: гипертоническая болезнь II стадия, степень АГ 2, ССР 3 (высокий). Ожирение 3 степени. Гиперурикемия.



С учетом тяжести основного заболевания, высоким риском развития сердечно-сосудистого события или летального исхода у пациентки и неэффективности вышеуказанной комбинированной антигипертензивной терапии, был назначен комбинированный ЛП, содержащий амлодипин/индапамид/периндоприл в дозе 5 мг/12,5мг/4 мг. Помимо этого даны немедикаментозные рекомендации: снижение употребления поваренной соли до 5 грамм в сутки, уменьшение употребления алкоголя до 2 стандартных доз алкоголя в сутки, коррекция массы тела, самостоятельный контроль АД утром и вечером дома.

Через неделю и месяц после начала тройной фиксированной комбинации препаратов состояние пациентки удовлетворительное, жалоб активно не предъявляла, АД снизилось до 136/80 мм рт. ст., ЧСС – до 76 ударов/минуту, ритм правильный. Эффект терапии расценен как хороший, было рекомендовано продолжить лечение.

Через 3 месяца пациентка отмечает значительное улучшение самочувствия. Жалоб не предъявляет. АД сидя после 5 минут отдыха 128/80 мм рт. ст., ЧСС 75 ударов в минуту, ритм правильный. Согласно опроснику MMAS - 4 у пациентки выявлена высокая степень приверженности (4 баллов).

Данные лабораторного исследования до и спустя 3 месяца лечения тройной фиксированной комбинацией у пациентки К. представлены в таблице 30.

**Таблица 30** - Данные лабораторного исследования до и спустя 3 месяца лечения тройной фиксированной комбинацией гипотензивных препаратов у пациентки К.

Показатель	Исходно	Через 3 месяца	норма
Креатинин, мкмоль/л	69	68	44-115
Холестерин, ммоль/л	6,1	4,33	<5
Мочевая кислота	473	468	360
Глюкоза, моль/л	5,6	4,81	4,1-6,1
Натрий, моль/л	144	143	136-145
Калий, ммоль/л	4,38	3,61	3,5-5,5

Обращает на себя внимание сохранение гиперурикемии на фоне терапии, которая, при опросе пациентки, является бессимптомной.

Согласно данным повторного СМАД отмечено снижение суточного САД и ДАД, дневного САД и ДАД, снижение ночного САД и ДАД. Степень ночного снижения САД составила 10,9% (диппер), ДАД - 13,8% (диппер). Суточный индекс времени САД и ДАД составил 48,8% и 51,4%, соответственно (таблица 31).

**Таблица 31** - Данные суточного мониторинга артериального давления до и спустя 3 месяца лечения тройной фиксированной комбинацией гипотензивных препаратов у пациентки К.

<b>Показатель</b>	<b>Исходно</b>	<b>Через 3 месяца</b>
Суточное САД мм рт.ст.	144	129
Суточное ДАД мм рт.ст.	86	79
Суточное максимальное САД мм рт.ст.	180	149
Суточное максимальное ДАД мм рт.ст.	110	97
Суточное минимальное САД мм рт.ст.	106	106
Суточное минимальное ДАД мм рт.ст.	60	60
Суточная вариабельность САД мм рт.ст.	18	12
Суточная вариабельность ДАД мм.рт.ст.	11	11
Дневная вариабельность САД мм рт.ст.	16	10
Дневная вариабельность ДАД мм рт.ст.	10	9
Ночная вариабельность САД мм рт.ст.	12	8
Ночная вариабельность ДАД мм рт.ст.	12	7
Среднедневное САД мм рт.ст.	151	133
Среднедневное ДАД мм рт.ст.	89	83
Средненочное САД мм рт.ст.	128	119
Средненочное ДАД мм рт.ст.	80	69
Индекс времени САД,%	80	32,3
Индекс времени ДАД,%	65,8	27,5

На фоне лечения тройной фиксированной комбинации ЛП отмечено изменение физического компонента здоровья (с 25 до 40 баллов), РФ, обусловленного физическим состоянием (с 75 до 80 баллов), изменение ИБ (с 62 до 74 баллов), улучшение ОСЗ (с 62 до 70 баллов), ЖА (с 60 до 70 баллов), социального функционирования (с 38 до 50 баллов), состояния психического здоровья (с 76 до 80 баллов), что в целом свидетельствует об улучшении качества жизни пациентки.

Поскольку антигиперурикемическая терапия не лишена риска развития побочных явлений, медикаментозная терапия рекомендуется в случае гиперурикемии и не менее двух атак подагры в течение года или при наличии тофусов. В связи с этим пациентке не была назначена специфическая терапия, но было рекомендовано снизить массу тела, повысить уровень физической активности, воздержаться от приёма продуктов, богатых пуринами, щавелевой кислотой и придерживаться диеты с ограничением килокалорий до 1600 в день. Через 3 месяца рекомендован лабораторный контроль.

При последующих телефонных контактах пациентка подтвердила продолжение приема назначенной терапии.

Таким образом, фиксированная комбинация амлодипина/индапамида/периндоприла позволяет не только эффективно контролировать уровень АД как в дневные, так и в ночные часы, улучшать показатели суточного профиля АД, но и за счёт повышения приверженности лечению улучшать параметры качества жизни, включая физический и душевный компоненты здоровья, что следует принимать во внимание при выборе тактики ведения пациентов с АГ 2-3 степени и высоким/очень высоким ССР.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Артериальная гипертензия занимает ведущую позицию среди сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторной практике как самая распространенная патология на сегодняшний день. Если в 2015 году пациенты с повышенным уровнем АД составляли 41%, в 2016 г. – 42%, то в 2017 г. – уже 42,9% [119,44]. Помимо этого, АГ сохраняется одним из модифицируемых факторов риска (ФР) ССЗ и смертности [79, 49, 11].

В мире у 1,4 миллиардов людей имеется высокое АД, из которых у менее чем половины оно не контролируется должным образом, что ассоциировано с чрезмерной летальностью, достигая более 10 миллионов человек в год [111].

Эффективный контроль уровня АД позволяет достичь снижения показателей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, риска развития осложнений и улучшения качества жизни пациентов. К сожалению, несмотря на определённые достижения в снижении смертности в нашей стране в последние годы, Россия остаётся в ряду стран с высоким уровнем смертности в Европе [51].

Согласно отечественным и зарубежным источникам литературы в мире наблюдается нарастание общей численности населения, особенно старшего возраста. Подтверждением этому служит увеличение показателей общей продолжительности жизни и процентное соотношение численности населения старшей возрастной группы по отношению к общей численности населения.

Следует отметить, что согласно данным крупного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, с возрастом встречаемость АГ нарастает более чем в 3 раза (с 18,3% среди лиц в возрасте 25–34 лет до 74,5% - в возрасте 55–64 лет), но при этом, по мере накопления *мультиморбидности*, наблюдается снижение доли эффективно лечащихся мужчин — с 64,5% (в возрасте 25–34 лет) до 24,5% (в возрасте 55–64 лет) и женщин (с 73,7% до 34,4%, соответственно). Доля лиц с АГ, у которых контролируется уровень АД, выше у женщин ( $p < 001$ ), но сохраняется низкой во всех возрастных группах, что имеет серьёзное значение для общественного здоровья, поскольку неадекватный контроль АД ассоциируется с

подъемом риска фатальных и не фатальных сердечно-сосудистых событий [5].

В связи с этим, изучение особенностей состояния здоровья, профилактических и лечебных мероприятий, направленных на контроль АД и *формирования* приверженности лечению у лиц в возрасте 50-65 лет, когда наблюдается, в том числе, и накопление сопутствующей патологии, может способствовать существенному снижению предотвратимых смертей от ССЗ в более старшем возрасте [31].

В настоящее время крайне необходимы данные об особенностях лечения АГ у мужчин и женщин 50-65 лет, поскольку показатели заболеваемости и летальности в этой возрастной группе остаются высокими, к тому же, несмотря на клинические преимущества применения комбинированной терапии, воздействие тройной фиксированной комбинации ЛП на приверженность лечению АГ под контролем СМАД у мужчин и женщин изучено недостаточно [7].

Недавно представленные результаты С.А. Шальной с соавт. показали гендерные различия ассоциаций факторов риска с причинами смерти в когортах российских мужчин и женщин, обследованных в 1975-2001 гг. [51]. Анализ возрастной динамики рисков смерти на 1000 человеко-лет наблюдения свидетельствовал о том, что мужчины статистически значимо чаще умирали от ИБС, сердечно-сосудистых и не сердечно-сосудистых причин, в то время как женщины – от инсульта. Обращал на себя внимание тот факт, что высокий уровень АД выступал в качестве фактора риска и смертности от ИБС, от инсульта, от ССЗ, от не ССЗ и от всех причин, как у мужчин, так и у женщин. Выявленные гендерные различия и некоторые особенности ассоциаций факторов риска с причинами летальности свидетельствуют о необходимости гендерной профилактики и лечения многих жизнеугрожающих факторов риска и заболеваний, в частности АГ.

Одна из ведущих причин низкого уровня контроля АГ является приём большинством пациентов антигипертензивных препаратов в виде монотерапии, хотя существуют доказательства в пользу того, что большинство пациентов с АГ должны принимать 2 и более ЛП для оптимального контроля АД.

Последние рекомендации, посвящённые ведению пациентов с АГ, акцентируют внимание на необходимости комбинированной антигипертензивной терапии большинству пациентов, включая лиц с АГ 2-3 степени, независимо от риска сердечно-сосудистых осложнений, с достижением целевого уровня АД < 140/90 мм рт. ст. у всех пациентов (< 130/80 мм рт. ст. при хорошей переносимости) [154].

Ведущим подходом к лечению этой категории пациентов является назначение фиксированных комбинаций антигипертензивных ЛП в одной таблетке («single-pilltherapy»), что может улучшить контроль АД без повышения риска развития нежелательных явлений и предотвратить миллионы смертей от инфаркта миокарда, инсульта и других осложнений неконтролируемой АГ, но и повысить уровень приверженности терапии [98]. Сочетание блокатора РААС, диуретика и БМКК является предпочтительным и безопасным у многих пациентов, особенно при наличии высокого и очень высокого ССР [154]. К тому же, в лечении больных с АГ необходимо не только достижение целевых уровней АД, но и защита органов-мишеней, что само по себе является самостоятельной и важной целью лечения, чему и удовлетворяют вышеуказанные группы ЛП. При этом выбор антигипертензивного препарата в любой клинической ситуации должен быть обусловлен его высокой эффективностью, хорошей переносимостью и безопасностью, особенно на фоне сопутствующих заболеваний.

Наше исследование было посвящено изучению антигипертензивной эффективности и приверженности лечению фиксированной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл у амбулаторных пациентов с неконтролируемой АГ высокого/очень высокого риска осложнений, средний возраст которых составил 56,2 лет, длительность АГ - 11,8 лет. В основном это были пациенты с АГ 3 степени (76,1%), исходным офисным уровнем САД  $171,6 \pm 3,6$  мм рт. ст., ДАД –  $101,4 \pm 4,1$  мм рт. ст., ЧСС -  $67,3 \pm 4,7$  ударов в минуту. У большинства пациентов имелись метаболический синдром (75%), ожирение (64,1%), ИБС (62%), дислипидемия (59,8%), сахарный диабет 2 типа (46,7%). Практически половина пациентов курили. Мужчины и женщины, включенные в

исследование, были сопоставимы по возрасту, уровню образования, длительности АГ, факторам риска, сопутствующей патологии, офисным показателям АД и ЧСС.

Предыдущий анализ лечения пациентов, включенных в исследование, показал, что наиболее популярной группой ЛП, назначаемой в амбулаторных условиях в фиксированных комбинациях, были блокаторы РААС, а именно ИАПФ, которые принимали 73% мужчин и 70% женщин, каждый 4-й мужчина и каждая 3-я женщина принимали БРА. Диуретики в составе комбинированной терапии принимали 27% мужчин и 65% женщин, БМКК – 61,5% мужчин и 17,5% женщин.

Полученные данные совпадают с результатами А.Ю. Ефанова и соавт., согласно которым блокаторы РААС рекомендованы большинству амбулаторных пациентов с АГ, при этом каждый третий пациент получал БРАП. Диуретики, бета-адреноблокаторы и БМКК оказались следующими по частоте назначения. Авторы отметили низкий уровень назначения фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов (27,3%), при этом в 79,3% случаев эти рекомендации были даны кардиологами, а не терапевтами поликлиник [20].

Быстрый эффект терапии повышает доверие пациента назначенному лечению и его эффективности. По результатам нашего исследования уже на следующем визите через 1 месяц после назначения терапии 53 из 92 (57,6%) пациентов высокого/очень высокого ССР достигли целевого уровня АД. Важно отметить, что достижение целевого уровня АД было одинаковым как среди пациентов мужского пола (57,7%), так и женского пола (57,5%),  $p=0,846$ .

На фоне терапии фиксированной комбинацией антигипертензивных препаратов наблюдалось статистически значимое снижение уровня САД на 40 мм рт. ст., ДАД — на 20,6 мм рт. ст. Целевые значения офисного уровня АД к концу 12-ти недельного периода лечения были достигнуты у 89 из 92 (96,7%) пациентов: у всех женщин и у 94,2% мужчин.

Ещё в 2009 году результаты мета-анализа более 40 исследований, представленные D. Wald и соавт., показали превосходство комбинации двух любых антигипертензивных ЛП над увеличением дозы одного ЛП в отношении

снижения уровня АД [150]. Сравнимая эффективность фиксированной и свободной комбинированной терапии, M. Bronsert с соавт. также показали более выраженный антигипертензивный эффект при приёме фиксированной комбинации в плане снижения САД (-5,3 мм рт. ст.; 95% ДИ от -6,5 до -4,1) и ДАД (-4,1 мм рт. ст. 95% ДИ: от -4,8 до -3,4), по сравнению со свободной комбинацией препаратов [63], что наблюдалось и в нашем исследовании, как у мужчин, так и у женщин.

Применение тройной фиксированной комбинации способствовало снижению у мужчин и женщин суточного, дневного, ночного уровня САД и ДАД. У мужчин снизилась величина утреннего подъема САД и ДАД, скорость утреннего подъема САД, индекс времени САД и ДАД. У женщин - величина утреннего подъема САД, скорость утреннего подъема САД и ДАД, индекс времени САД и ДАД. Обращает на себя внимание снижение ночного АД, как более точного предиктора неблагоприятного прогноза, чем дневного АД [118] как у мужчин, так и у женщин с АГ высокого и очень высокого риска. Наши данные согласуются с данными других исследований, в которых показана эффективность фиксированных комбинаций антигипертензивных ЛП у лиц с сочетанной сопутствующей патологией и высоким ССР [4, 23].

В настоящее время доказана ассоциация вариабельности АД с поражением органов-мишеней и её вклад, наряду с высокими значениями АД, в неблагоприятное течение АГ. Вариабельность АД, представляющая собой естественные физиологические колебания АД в течение суток, отражает автономное центральное и рефлекторное регулирование уровня АД и изменение состояния стенки сосудов. Существует мнение относительно того, что высокая вариабельность АД ассоциирована с нарушением функции эндотелия через блокирование выработки оксида азота и негативного влияния на интиму сосудистой стенки, что приводит к прогрессированию атеросклеротического поражения [107, 8].

В связи с этим актуальным является улучшение показателей вариабельности АД, особенно при лечении пациентов с высоким/очень высоким



ССР. Несомненным позитивным моментом нашего исследования явилось снижение суточной вариабельности САД и ДАД, как у мужчин, так и у женщин, что также свидетельствует о стойком антигипертензивном эффекте фиксированной трёхкомпонентной комбинации ЛП. Полученные данные согласуются с имеющимися данными литературы, подтверждающими высокую эффективность антигипертензивных свойств фиксированных комбинаций, содержащих в своём составе ИАПФ, диуретики и БМКК, что отражается изменением показателей СМАД [120, 143, 27].

Недавно опубликованные результаты 4-х месячного двойного-слепого, рандомизированного контролируемого исследования с участием 454 пациентов с АГ показали превосходство тройной фиксированной комбинации периндоприла/амлодипина/индапамида над двойной фиксированной комбинацией периндоприла/амлодипина в контроле уровня АД в 80% случаев, что подтвердилось данными СКАД и СМАД [113].

Аналогичные данные были представлены в субанализе исследования ADVANCE с участием 11140 пациентов с АГ и СД 2-го типа. В одной группе пациенты получали фиксированную комбинацию периндоприла и индапамида, во второй - к этой комбинации был добавлен амлодипин. В результате исследования значительно снизилась общая смертность и число макрососудистых событий в группе пациентов, получавших БМКК дополнительно к фиксированной комбинации периндоприла и индапамида (на 28% и 12% по сравнению с 5% и 6% в группе без добавления БМКК, соответственно) [65].

Хорошо известен факт, что ночное снижение АД сопряжено с изменением барорецепторной чувствительности. Помимо этого, недостаточное его снижение нередко обусловлено рядом других факторов: вегетативной дисфункцией, влиянием эпизодов обструктивного апноэ во сне, что нередко наблюдается у пациентов с АГ и, особенно, с ожирением [75]. Помимо этого, метаболические расстройства также вносят свой вклад в изменение ночного снижения АД, тем более, что в представленном нами исследовании 62% мужчин и 68% женщин имели ожирение, 73% мужчин и 78% женщин – метаболический синдром, 54%

мужчин и 38% женщин курили. В данной ситуации необходимо отметить положительные эффекты трёх антигипертензивных препаратов, вошедших в фиксированную комбинацию: амлодипина, индапамида и периндоприла. К примеру, в исследовании PIANIST с участием 4731 пациентов с высоким и очень высоким риском ССО, данная комбинация ЛП позволила снизить АД на 28,3/13,8 мм рт. ст., что считается критерием эффективности антигипертензивной терапии, а 72% больных смогли достигнуть целевых значений АД и была подтверждена метаболическая нейтральность этого сочетания [146].

На сегодняшний день существует множество данных, подтверждающих тесную взаимосвязь нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов с АГ и высоким ССР развития осложнений. Метаболический синдром как “пандемия XXI века” встречается практически у каждого пятого пациента в странах западной Европы [135], а частота его зависит от этнической принадлежности, пола, возраста, социально-демографических показателей, образа жизни. Такой фактор риска как ожирение, по данным наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ в представительной выборке населения в возрасте 25-64 лет 11 регионов РФ (n=18305), имеет тенденцию к росту в последние годы и встречается у 31% женщин и у 26,6% мужчин ( $p < 0,001$ ) [34].

Данные европейского статистического анализа показали, что метаболические факторы риска превалируют у женщин по сравнению с мужчинами: избыточная масса тела встречается у 62,8 и 56,2%, ожирение – у 32,9 и 18,6%, уровень общего холестерина более 5 ммоль/л – у 56,4 и 47,8%, соответственно [116]. В проведенном нами исследовании ожирение и связанный с ним метаболический синдром также наблюдались чаще у женщин, ровно как и более высокий уровень холестерина.

Накопленные в настоящее время данные свидетельствуют о ведущей роли активации симпатической нервной системы при ожирении, включая и абдоминальное, а висцеральный жир рассматривают как активную гормон-продуцирующую субстанцию с выделением ферментов, провоспалительных цитокинов, ответственных качества крови и пищевое поведение. На фоне

ожирения происходит гипертрофия и дисфункция адипоцитов, что ведёт к увеличению синтеза цитокинов и активности РААС. Одной из негативных сторон дисфункции эндотелия и повышенной активности симпато-адреналовой системы является снижение чувствительности ткани к инсулину и развитие инсулинорезистентности, представляющей собой нарушенный метаболический ответ на экзогенный и эндогенный инсулин. Эндотелиальная дисфункция и снижение выработки оксида азота усугубляют, в свою очередь, инсулинорезистентность, лежащую в основе метаболического синдрома [108].

Амлодипин обеспечивает антиоксидантный эффект и улучшает эндотелиальную функцию за счёт повышения образования оксида азота в сосудистой стенке. Блокада N-кальциевых каналов в окончаниях симпатических нервных волокнах оказывает местный симпатолитический эффект и подавляет отрицательное влияние адренергической системы на сосудистую систему. Приём БМКК уменьшает базальный тонус гладкомышечных клеток, снижает артериальную жёсткость за счёт угнетения тонической составляющей и уменьшения энергопотребления миоцитов, что предупреждает развитие гипертрофии [149].

У пациентов с ожирением более выраженный противовоспалительный и органопротективный эффекты оказывают липофильные ИАПФ, поэтому выбор конкретного препарата должен учитывать его липофильность, что определяет более выраженную аффинность препарата (влияние на активность АПФ не только в плазме крови, но и в тканях). К таким препаратам, в частности, относятся активные метаболиты периндоприла.

Периндоприл в большей степени, чем другие ИАПФ и БРА, снижает концентрацию АПФ в плазме и сосудистой стенке, увеличивает уровень брадикинина, соотношение брадикинина к ангиотензину II, снижает апоптоз прогениторных клеток эндотелия, увеличивает концентрацию и активность оксида азота в клетках эндотелия и гладкомышечных клетках сосудистой стенки, обеспечивая тем самым лучший контроль АД [14].

Индапамид имеет длительный период действия, обладает высокой метаболической нейтральностью, уменьшает выраженность гипертрофии левого желудочка и микроальбуминурии, а также имеет свойства аналогичные БМКК, что позволяет использовать его в комбинациях с антигипертензивными препаратами, в частности с периндоприлом. Положительный эффект индапамида в сочетании с периндоприлом был продемонстрирован в ряде исследований, включая такие, как ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation), PROGRESS (The Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) и HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) [144, 124, 59, 24, 132].

В некоторой степени выраженный антигипертензивный эффект фиксированной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл у амбулаторных пациентов с неконтролируемой АГ возможно объяснить и повышением приверженности лечению за счёт таких составляющих, как самого факта включения пациента в исследование, постоянного его наблюдения и консультирования по вопросам здорового образа жизни, важности постоянного приёма ЛП, необходимости достижения целевого уровня АД, а также своевременной коррекции дозировки ЛП. Действительно, многими исследователями подтверждается важность регулярного посещения врача, что оказывает существенное влияние на повышение приверженности лечению при многих заболеваниях сердечно-сосудистого происхождения [38, 32].

Улучшение приверженности лечению является одним из эффективных методов влияния на течение заболевания, и зачастую лучше, чем создание новых ЛП, особенно после публикации доказательств, свидетельствующих о высокой вероятности улучшения прогноза у пациентов, строго выполняющих рекомендации врача, включая и режим назначений [140, 74].

Приверженность лечению амбулаторных пациентов представляет исключительную актуальность, так как именно в условиях первичного звена здравоохранения осуществляется наблюдение пациентов на протяжении многих

лет, а прерывание лечения может явиться причиной осложнений, требующих госпитализации, и неблагоприятного прогноза заболевания.

Из-за множества факторов, влияющих на разные аспекты приверженности лечению, сохраняется ряд неоднозначных вопросов, требующих решения.

Среди факторов, которые оказывают влияние на приверженность, выделяются группы, связанные с пациентом (пол, возраст, семейное положение, образование), врачом, системой здравоохранения, социальными факторами, особенностями заболевания (острое или хроническое) и лекарственной терапии [83].

Успех назначенного лечения и достижение его основных целей — улучшение прогноза и качества жизни — обеспечиваются и качеством самой терапии, что во многом зависит от врачей и их отношения к клиническим рекомендациям, а также соблюдения пациентами врачебных назначений.

Низкая приверженность лечению является одной из важных составляющих, объясняющей уязвимость эффективности лечения пациентов с АГ 2-3 степени и высоким/очень высоким ССР. Из-за мало- или бессимптомного течения АГ на протяжении длительного периода времени до развития осложнений, эффект терапии, как правило, субъективно пациентом не ощущается, и убедить пациента пожизненно принимать ЛП бывает достаточно сложно.

В мировой литературе существует несколько терминов, определяющих степень следования пациентов назначенной терапии, включая такие понятия как «приверженность» (*adherence*), «комплаентность» (*compliance*) и «непрерывность лечения» (*persistence*). R. Haynes и соавт. в 1979 году определил *compliance* как соответствие поведения пациента (в отношении приёма ЛП, соблюдения диетических рекомендаций или изменений образа жизни) оказанию медицинской помощи или рекомендациям [90].

Эксперты Всемирной организации здравоохранения с учётом определения R. Haynes в докладе "Приверженность длительной терапии, доказательство действенности", опубликованном в 2003 г. [134], рассматривают этот процесс как «степень соответствия поведения пациента рекомендациям врача в отношении

регулярности приема препарата, его дозы и интервала между приемами, а повышение эффективности мероприятий, направленных на улучшение приверженности лечению, может иметь гораздо большее влияние на здоровье населения, чем усовершенствование каких-либо отдельных медицинских процедур».

Недостаточный контроль уровня АД на фоне высокой распространённости АГ является серьёзной современной проблемой и, нередко, результатом недостаточной приверженности лечению, которая выявляется практически у каждого второго пациента. Следует отметить, что в клинических исследованиях приверженность антигипертензивному лечению, как правило, выше, чем в рутинной клинической практике. Существуют данные, согласно которым приверженность лечению диуретиками и бета-адреноблокаторами ниже, чем блокаторами РААС [100]. Следовательно, длительная приверженность лечению, особенно у пациентов, получающих терапию в амбулаторных условиях, может зависеть и от класса антигипертензивного ЛП.

Целью ретроспективного анализа, проведённого S. Baggarly и соавт. [57] явилась оценка степени удержания на комбинированной антигипертензивной терапии (диуретики, бета-адреноблокаторы, ИАПФ, БРАП, БМКК) 4544 пациентов (66% женщин) с впервые диагностированной артериальной гипертензией. Удержание на терапии (продолжительность времени, в течение которого пациент продолжает принимать препарат) и расчётный процент времени приёма препаратов пациентом оценивали на протяжении 6 и 12 месяцев. Исходно 33% пациентов получали монотерапию, 11% - 2 и более лекарственных препаратов (ЛП), 8% - фиксированные комбинации ЛП, 48% - не лечились. Спустя год 62% пациентов не принимали ЛП. Удержание на терапии колебалась от 26% до 42% к 6-му месяцу и от 14 до 28% - к 12-му месяцу лечения. Пропорция лиц, приверженных лечению (расчётный показатель 80% и выше), колебалась от 43% до 60% к 6-му месяцу лечения и от 25% до 42% - к 12-му месяцу лечения.

Интересно, что полученные в данном исследовании данные соответствуют результатам В. Bloom [61], которые ещё в 1998 году свидетельствовали о

приверженности терапии практически половины пациентов с АГ. Помимо этого, среди пациентов, которые лечились, половина прекратила лечение уже через год. Эти результаты и данные других исследователей иллюстрируют необходимость усиления мер по повышению приверженности лечению за счёт как образовательных мероприятий, направленных на повышение информированности пациентов о необходимости лечения, так и более широкого применения как ЛП с длительным периодом полувыведения, так и их фиксированных комбинаций, в которых рациональный подбор компонентов создает предпосылки для назначения препарата один раз в сутки, что имеет принципиальное значение для повышения приверженности лечению.

В нашем исследовании проводилась оценка приверженности лечению мужчин и женщин с помощью простого и доступного опросника Мориски-Грина, который был разработан для выявления проблем и оценки барьеров на пути к соблюдению рекомендаций врача. Данный тест используется как диагностический инструмент оценки отношения пациента к лечению и ряда поведенческих факторов.

Одной из находок проведённого выше исследования явилось то, что исходно более низкую приверженность лечению имели мужчины (40,4%), но не женщины (52,5%) в возрастной группе 50-65 лет с АГ высокого сердечно-сосудистого риска. Помимо этого, среди мужчин 28,8% имели наименьший балл приверженности лечению по шкале Мориски-Грин. Среди женщин такой тенденции обнаружено не было.

Полученные нами данные согласуются с существующими, свидетельствующими о приверженности антигипертензивной терапии 45,2% пациентов с АГ и 31,2% пациентов с АГ и мультиморбидностью. Достаточно высокая пропорция пациентов (83,7%) с неконтролируемой АГ также не привержена рекомендуемому лечению. Риск неприверженности лечению в 1,3 раза был выше у мужчин, но не у женщин. Эти данные были получены по данным систематического мета-анализа данных 28 исследований из 15 стран с участием 13866 пациентов, посвящённых изучению приверженности лечению при АГ [54].

Пациенты мужского пола с АГ, принимавшие участие в нашем исследовании и исходно приверженные лечению двухкомпонентной фиксированной комбинацией антигипертензивных ЛП, были старше ( $p=0,029$ ) и регулярно принимали препарат утром строго в одно и то же время, чем не приверженные лечению ( $p<0,001$ ). Приверженные исходно лечению женщины имели более длительный анамнез АГ, низкий ИМТ ( $p=0,017$ ) и у них чаще встречался сахарный диабет ( $p=0,045$ ) по сравнению с не приверженными лечению женщинами.

Регрессионный анализ подтвердил, что независимым фактором, определяющим высокую приверженность лечению у мужчин, является более старший возраст (ОШ 1,18,  $p=0,034$ ), у женщин – сахарный диабет (ОШ 5,9,  $p=0,024$ ).

Возможно, это объясняется более тяжёлым клиническим состоянием с последующим более интенсивным наблюдением со стороны врачей и так называемым «парадоксом сопутствующих заболеваний», когда пациенту с сопутствующими заболеваниями и факторами риска уделяется больше внимания уже на начальном этапе их появления, что влияет на течение заболевания и приверженность лечению.

В процессе постоянного наблюдения за пациентами было отмечено улучшение приверженности лечению как у мужчин ( $p<0,001$ ), так и у женщин ( $p<0,001$ ), несмотря на то, что исходно приверженность была выше среди женщин (30%), но не среди мужчин (21,1%).

Спустя 3 месяца от начала приёма фиксированной трёхкомпонентной антигипертензивной терапии приверженность пациентов с АГ 2-3 степени и высоким/очень высоким ССР с помощью подсчета принятых таблеток на амбулаторном визите составила  $90,2\pm 20,4\%$ : у мужчин  $84,9\pm 25,1\%$  и более высокая - у женщин ( $97,1\pm 7,9\%$ ),  $p=0,004$ . Кроме того, высокая приверженность лечению трёхкомпонентной фиксированной комбинацией ЛП спустя 3 месяца согласно опроснику Мориски-Грина была отмечена у 61,5% мужчин и у 87,5% женщин.



По результатам нашего исследования в целом по группе отмечено улучшение приверженности лечению у лиц женского пола в 4,8 раза (ОШ 4,8,  $p=0,008$ ) и более старшего возраста (от 60 до 65 лет) - на 13% (ОШ 1,13,  $p=0,041$ ), что позволило выделить группу риска низкой приверженности лечению у лиц с АГ 2-3 степени и высоким/очень высоким ССР – пациентов мужского пола и лиц более молодого возраста (от 50 до 59 лет).

Согласно данным исследования С.Ю. Марцевича и соавт., 55,4% пациентов АГ высокого ССР не привержены медикаментозному лечению, при этом чаще не привержены рекомендациям врача были мужчины, но не женщины ( $p=0,012$ ). Однако авторы отметили, что в процессе пристального наблюдения за пациентами этот разрыв нивелировался [33].

Более высокая приверженность женщин лечению возможно объясняется их большей вовлечённостью в процесс общения с врачом, взаимодействия с системой здравоохранения, что было показано, к примеру, бразильскими исследователями [126].

В исследовании М. Qvarnström и соавт. пациенты мужского пола чаще, чем лица женского пола, прекращали приём или меняли классы антигипертензивных препаратов. Авторы объяснили этот феномен тем, что женщины, из-за более частых побочных эффектов от медикаментозного лечения, чаще обращаются за первичной помощью, и, следовательно, своевременно получали квалифицированную коррекцию терапии, что предотвращало беспорядочную смену ЛП [125].

Высокая приверженность приёму фиксированной комбинации амлодипина 5 мг/ индапамида 1,25 мг/периндоприл 4 мг в течение первых 4-х недель позволила достичь целевого уровня АД 57,6% пациентам с АГ. Возраст 60-65 лет (ОШ 1,11), АГ 2 степени (ОШ 6,71) и длительный анамнез АГ (ОШ 1,24), оказались ассоциируемыми с приверженностью дозе 5мг/1,25мг/4мг фиксированной трёхкомпонентной комбинации с последующим достижением целевого уровня АД в целом по группе.

Для достижения целевого уровня АД 39,1% пациентам потребовалось увеличение дозы фиксированной комбинации.

Факторами, влияющими на повышение приверженности увеличенной дозировке фиксированной трёхкомпонентной комбинации с последующим достижением целевого уровня АД оказались АГ 3 степени (ОШ 5,64), наличие метаболического синдрома (ОШ 6,11), высокий уровень ЛПНП (ОШ 2,23).

Согласно нашим результатам пациенты мужского пола в возрасте 60-65 лет (ОШ 10,00) с длительным анамнезом АГ (ОШ 1,29) и женского пола с дислипидемией (ОШ 4,0) оказались более привержены антигипертензивной терапии, поэтому эффект достижения целевого уровня АД отмечен на более низкой дозе ЛП у 57,7% мужчин и у 57,5% женщин.

Наличие метаболического синдрома (ОШ 11,7), исходно высокого уровня глюкозы (ОШ 2,58), суточных показателей САД (ОШ 1,18) и ДАД (ОШ 2,06) у пациентов мужского пола и высокий уровень ЛПНП (ОШ 3,99) и суточного ДАД (ОШ 5,11) – у пациентов женского пола определили приверженность увеличенной дозировке комбинации антигипертензивных ЛП, что свидетельствует о вкладе метаболических факторов в процесс повышения приверженности лечению.

Формирование приверженности лечению является сложным и мультифакторным процессом, требующим усилий как со стороны лечащего врача, так и пациентов. Проведенное нами исследование в динамике позволило определить «группы риска» низкой приверженности антигипертензивной терапии у пациентов в возрасте 50-65 лет с АГ 2-3 степени и высоким/очень высоким ССР. В эту группу вошли пациенты мужского пола в возрасте от 50 до 59 лет с небольшим анамнезом АГ и женщины без сопутствующих метаболических расстройств, которые, как правило, не придают значимости имеющейся у них АГ и при хорошем самочувствии отказываются от приема ЛП или забывают их принимать. Наличие метаболических изменений возможно рассматривать в качестве предикторов, улучшающих приверженность лечению у женщин, независимо от стадии процесса, у мужчин - по мере «утяжеления» заболевания.

Наши данные согласуются с данными А.В. Концевой и соавт., по которым более высокую приверженность антигипертензивной терапии имели лица с длительным анамнезом АГ и большим числом сердечно-сосудистых заболеваний [27]. Также ранее установлена связь низкой приверженности с мужским полом [71], что также нашло подтверждение в нашей работе. К тому же, по результатам нашего исследования отмечено, что у мужчин кардинально изменяются факторы приверженности лечению, связанные с дозой ЛП, а у женщин эта динамика не прослеживается и, независимо от дозы ЛП, приверженность лечению определяется метаболическими факторами. Возможным объяснением этому феномену может быть тот факт, что женщины, в отличие от мужчин, имеют более высокий процент жировой ткани в организме и более низкую массу тела, объем плазмы и кровотока в органах. Эти особенности способствуют более быстрому началу и продолжительности действия ЛП, высокому объему распределения липофильных лекарств, тогда как объем распределения гидрофильных препаратов выражен гораздо меньше. Следовательно, за счет более высокой концентрации в плазме липофильных препаратов, их эффективность выше у женщин, по сравнению с мужчинами, возможно, что это один из факторов, объясняющих более высокую приверженность лечению у женщин с АГ и высоким/очень высоким ССР.

Учитывая полученные нами данные, возможно высказать предположение, что значительная часть факторов, ассоциированных с неприверженностью приему ЛП, является управляемой и требующей специальных подходов, в частности, в виде образовательных программ при участии лечащего врача или школ для пациентов.

Что касается пациентов мужского пола, то такие некорректируемые факторы как более молодой возраст и недлительный анамнез АГ требуют особого внимания для своевременной разработки мер, по повышению приверженности лечению, особенно в первичном звене здравоохранения.

Эффективность лечения во многом зависит как от ответственности пациента в отношении приёма ЛП, так и от длительности их приёма, что

послужило основанием для проведения телефонных контактов с пациентами после окончания исследования. Через 1 месяц и 3 месяца после окончания периода наблюдения откликнулись на телефонный контакт 94,2% мужчин и все женщины. Пациенты продолжали приём назначенной фиксированной комбинации ЛП в прежней дозе, что подтверждает факт удобства данной лекарственной формы для лечения АГ.

Интерес к оценке качества жизни пациентов с АГ сохраняется на достаточно высоком уровне, поскольку комплексный подход позволяет изучить как тяжесть клинического состояния, так и эффективность терапии более прицельно. Для достижения положительного эффекта антигипертензивной терапии важно достигнуть приверженности пациента лечению, которая повышается не только при улучшении клинических симптомов заболевания и нормализации уровня АД, но и при улучшении качества жизни. Качество жизни – это интегральный показатель, который определяется многими факторами: возрастом, сопутствующей патологией, профессией, уровнем образования, наличием семьи. Правильно подобранная антигипертензивная эффективная терапия позволяет существенно улучшить приверженность лечению и качество жизни пациентов.

Существующие данные свидетельствуют о том, что при АГ наиболее чувствительными характеристиками качества жизни являются психологическое состояние пациента, симптомы заболевания, нежелательные эффекты ЛП, социальное функционирование и отношение к собственному здоровью.

Лечение тройной фиксированной комбинацией ЛП приводило к статистически значимому улучшению показателей, охватывающих практически все составляющие качества жизни у женщин (физическое самочувствие, работоспособность, психологические способности, способность к социальным контактам), а фактором, ассоциированным с улучшением приверженности лечению, оказался физический компонент состояния здоровья (ОШ 1,17,  $p=0,045$ ). Возможно, что улучшение многих составляющих качества жизни объясняется большей приверженностью лечению женщин с АГ и метаболическими

расстройствами, за счёт комплексного изменения отношения к лечению в целом, в том числе коррекции питания и массы тела, увеличения физической активности.

С другой стороны, у мужчин только некорректируемые факторы (более старший возраст и длительный анамнез АГ) внесли вклад в повышение приверженности лечению. Возможно, что именно этими факторами и объясняется ассоциация высокой приверженности лечению у мужчин с исходно высоким уровнем жизненной активности (ОШ 1,07,  $p=0,044$ ).

Улучшение физического компонента, как у мужчин, так и у женщин, также возможно объяснить нормализацией на фоне проводимой терапии исходно повышенного АД, тем более, что при АГ в наибольшей степени страдает именно физический компонент здоровья и возникают ограничения для выполнения повседневной работы.

Положительное влияние данной комбинации препаратов на психологическую сферу у женщин возможно связано с влиянием ингибиторов АПФ на активность ангиотензина II и опиоидных пептидов (бета-эндорфинов) в центральной нервной системе и на центральную катехоламинергическую регуляцию.

Полученные результаты подтверждает существующее мнение, что показатели качества жизни существенно варьируют в зависимости от пола и возраста пациентов.

Следует отметить, что в исследовании БОЛЕРО минимально значимое повышение качества жизни отметили более половины больных с АГ, причем этот результат был достигнут у 54% женщин и у 49% мужчин ( $p=0,033$ ). Минимально значимое улучшение качества жизни чаще наблюдалось у лиц более молодого и среднего возраста при нормальном индексе массы тела. Кроме того, у женщин, но не у мужчин, улучшение качества жизни отмечалось при более выраженном снижении ЧСС; применении в комплексной терапии БМКК; отсутствии ИБС в анамнезе; исходно низкой физической активности [15].

Поскольку показано предпочтение приёма фиксированных над свободными комбинациями антигипертензивных ЛП во многих отдельных исследованиях,

недавний систематический обзор публикаций в системах PubMed, Web of Science, Cochrane databases подтвердил эти данные. Проанализирован 301 абстракт, 26 исследований и 2 мета-анализа, из которых 12 исследований было включено в текущий мета-анализ и 3 исследования – в краткий обзор. Фиксированная комбинированная терапия способствовала статистически значимому повышению приверженности лечению и её сохранению по сравнению со свободными комбинациями препаратов (ОШ 1,47, 95% ДИ 1,23-1,74;  $p < 0,001$ ). К тому же, было показано, что высокая приверженность лечению приводила к снижению риска сердечно-сосудистых событий и была сопряжена с удобством и простотой применения, титрацией дозы и соблюдения режима приёма [97].

Аналогичные данные были получены в исследовании N. Kumagai с соавт., согласно которым лучшее снижение уровня АД по данным СМАД было достигнуто при приёме фиксированной, а не свободной комбинации препаратов, что сопровождалось повышением приверженности лечению ( $p < 0,01$ ) [101].

Одной из задач нашего исследования была оценка безопасности назначаемого препарата. В результате приёма фиксированной комбинации у больных, находившихся под нашим наблюдением, не было отмечено выраженных побочных эффектов, включая сухой кашель, типичный для ингибиторов АПФ, и периферические отёки, а также негативных изменений самочувствия как у мужчин, так и у женщин. Возможно, что это обусловлено тем, что пациенты не идентифицировали побочные эффекты терапии и действительно хорошо переносили назначенное лечение. Также немаловажным фактором является блокада контррегуляторных механизмов: назначение фиксированной комбинации препаратов разных классов может компенсировать их побочные эффекты, в частности, уменьшить выраженность периферических отеков, возникающих вторично на фоне приёма блокаторов медленных кальциевых каналов.

Отёки лодыжек и голеней нередко развиваются на фоне приёма БМКК дигидропиридинового ряда. В основе развития этого побочного эффекта лежит вазодилатация на уровне артериол, приводящая к повышению внутрикапиллярного давления и усилению экссудации жидкости из капилляров в

интерстициальное пространство. При этом не происходит повышения объема циркулирующей плазмы и задержки натрия из-за натрийуретического действия дигидропиридиновых БМКК. ИАПФ способствуют вазодилатации посткапиллярных венул и снижению высокого гидростатического давления в капиллярах, препятствуя развитию периферических отеков, увеличивая приверженность пациентов лечению.

Наши данные сходны с данными других исследователей, согласно которым у небольшого количества пациентов отмечены нежелательные явления. Так, в международное, многоцентровое, открытое, рандомизированное контролируемое исследование было включено 148 пациентов в возрасте 18 лет и старше с неконтролируемой АГ: 75 пациентов вошло в группу приёма амлодипина 5 мг /индапамида 1.25 мг/ периндоприла 5 мг и 73 - в группу приёма индапамида 1.25 мг/периндоприла 5 мг + амлодипина 5 мг. Средний возраст пациентов составил 56 лет, 44% из них были в возрасте 60 лет и старше, 53% - женщины. Длительность АГ составила 99 (2-471) месяцев, семейный анамнез АГ имелся у 70% пациентов, курили 18% пациентов. 134 пациента завершили исследование: 70 – в группе приёма тройной фиксированной комбинации, 64 – тройной свободной комбинации. Длительность лечения составила  $82.2 \pm 13.8$  дней, при этом у всех пациентов была отмечена хорошая приверженность лечению ( $97.6 \pm 6.4\%$ ) и контроль АД. Безопасность лечения оценивалась у всех пациентов на протяжении исследования. Нежелательные явления были зафиксированы у 18,7% пациентов первой группы и у 21,9% - второй группы. Наиболее частые нежелательные явления в первой группы были гипокалиемия (2,7%) и назофарингит (2,7%), во второй группе – гиперурикемия, гиперкалиемия и повышение уровня мочевины (по 2,7% на каждый случай). Сообщений о кашле или периферических отёках зарегистрировано не было. Таким образом, вероятность развития нежелательных явлений была крайне низкой и лишь по одному человеку из каждой группы пришлось завершить исследование по этой причине [115].

В представленном нами исследовании трёхкомпонентная фиксированная комбинация амлодипин/индапамид/периндоприл показала метаболическую нейтральность, не оказывая выраженного изменения липидного профиля и глюкозы у мужчин, но приводя к улучшению этих показателей у женщин.

Отмечено статистически значимое снижение уровня натрия у женщин на фоне терапии (в пределах нормальных значений), что вполне закономерно и обусловлено приёмом индапамида. Хорошо известен тот факт, что у женщин чаще развивается гипонатриемия, а также нередко наблюдаются гипокалиемия и нарушения ритма сердца, а у мужчин – гиперурикемия и подагра в ответ на диуретическую терапию. Женский пол является одним из факторов риска индуцированной тиазидными диуретиками гипонатриемии, которая в 4 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин [133].

Однако на этом фоне наблюдалось статистически незначимое повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, как у мужчин (5,8%), так и у женщин (60%). Несмотря на эти лабораторные изменения клинически выраженные приступы подагры в процессе наблюдения за пациентами зафиксированы не были.

У мужчин превышение концентрации мочевой кислоты на фоне лечения не достигло 420 мкмоль/л, в отличие от женщин, у которых этот показатель превысил 360 мкмоль/л (верхние границы референсных значений). Следует отметить, что лишь у 10% женщин с исходно нормальным уровнем мочевой кислоты, отмечено небольшое её повышение в процессе лечения. Обратило на себя внимание, что женщины с гиперурикемией, в отличие от женщин без гиперурикемии, чаще имели метаболический синдром ( $p=0,015$ ), дислипидемию ( $p<0,001$ ), ожирение ( $p<0,001$ ), АГ 3 степени ( $p<0,001$ ), более высокий уровень ДАД ( $p=0,048$ ), среднесуточный уровень САД по данным СМАД ( $p=0,004$ ), уровень глюкозы ( $p=0,017$ ) и ЛПНП ( $p=0,011$ ).

Метаболический синдром представляет собой нарушение углеводного, липидного, белкового, пуринового обмена, в основе которого лежат активация симпатно-адреналовой, ренин-ангиотензиновой системы, провоспалительных



цитокинов и эндотелиальная дисфункция с нарушением синтеза оксида азота и брадикинина, а также снижение чувствительности тканей к инсулину и развитие инсулинорезистентности, что, в свою очередь, усугубляет эндотелиальную дисфункцию, обмен белков, липидов, пуринов, способствуя формированию гиперурикемии [129]. Повышение уровня мочевой кислоты у пациентов с АГ, особенно неконтролируемой, метаболическим синдромом, избыточной массой тела, дислипидемией вполне закономерно, поскольку изменения в организме, происходящие с момента формирования факторов риска до развития клинических проявлений заболевания, могут быть как причиной гиперурикемии, так и её последствием.

К гиперурикемии ведёт любое нарушение метаболизма мочевой кислоты: повышение синтеза; нарушение экскреции почками или сочетание этих двух процессов. В возникновении гиперурикемии, гиперлипидемии, ожирения невозможно отрицать и влияния внешней среды, характера пищевого рациона, фармакологических назначений, что имеет важное значение при коррекции лечения. К тому же, многолетние исследования подтверждают, что уровень мочевой кислоты в сыворотке крови выше у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, сопутствующей ИБС и неконтролируемой АГ, чем в группе здоровых лиц [103].

Определение факторов риска высокой концентрации мочевой кислоты крайне важно для выбора эффективной стратегии лечения больных с неконтролируемой АГ. У женщин среднего возраста с АГ высокого риска вероятность развития гиперурикемии при приёме трёхкомпонентной фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла в 4,7 раза выше при наличии сахарного диабета, в 2,6 раза – при неконтролируемой гипергликемии, в 2,78 раза – при высоком уровне ЛПНП, на 62% - при высоком среднедневном уровне САД по данным СМАД, что необходимо принимать во внимание при выборе ЛП.

Возможным подходом к коррекции гиперурикемии в этой ситуации может быть приём низких доз диуретиков, особенно при сопутствующем ожирении,

строгий контроль факторов риска ССЗ и немедикаментозные методы лечения: коррекция массы тела, изменение стереотипа питания, повышение физической активности.

Таким образом, терапевтический режим с применением фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла у пациентов с неконтролируемой АГ обладает высокой антигипертензивной эффективностью, позволяя достичь целевых уровней АД на фоне 12-недельной терапии у 97% пациентов: у 100% женщин и у 94% мужчин, при удовлетворительном профиле безопасности и метаболической нейтральности. В исследовании продемонстрирована способность комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла повышать приверженность лечению мужчин и женщин с неконтролируемой АГ и улучшать показатели, охватывающих практически все составляющие качества жизни у женщин (физическое самочувствие, работоспособность, психологические способности, способность к социальным контактам), и физическое самочувствие - у мужчин, что позволяет рассматривать данную комбинацию в качестве препарата выбора при неконтролируемой АГ как у мужчин, так и у женщин.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вышепредставленное исследование было посвящено изучению гендерных особенностей приверженности лечению фиксированной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл, а также её антигипертензивной эффективности у амбулаторных пациентов с неконтролируемой АГ, средний возраст которых составил 56,2 лет, длительность АГ - 11,8 лет. В основном это были пациенты с АГ 3 степени (76,1%), исходным офисным уровнем САД  $171,6 \pm 3,6$  мм рт. ст., ДАД –  $101,4 \pm 4,1$  мм рт. ст., ЧСС -  $67,3 \pm 4,7$  ударов в минуту. У большинства пациентов имелись метаболический синдром (75%), ожирение (64,1%), ИБС (62%), дислипидемия (59,8%), сахарный диабет 2 типа (46,7%). Практически половина пациентов курили. Пациенты мужского и женского пола, включенные в исследование, были сопоставимы по возрасту, уровню образования, длительности АГ, факторам риска, сопутствующей патологии, офисным показателям АД и ЧСС.

До включения в исследование женщины чаще принимали фиксированную комбинацию ЛП, содержащую ИАПФ и диуретик, мужчины – ИАПФ и БМКК.

К исходной терапии в виде двойной фиксированной комбинации антигипертензивных ЛП согласно опроснику Мориски-Грина были привержены 40,4% мужчин и 52,5% женщин. При этом с наименьшим баллом приверженности лечению по шкале Мориски-Грин было 28,8% мужчин и ни одной женщины.

Приверженные лечению пациенты мужского пола с АГ были старше, чем не приверженные ( $p=0,029$ ), и регулярно принимали препарат утром в одно и то же время, ( $p<0,001$ ).

Приверженные и не приверженные лечению пациенты женского пола были сопоставимы по возрасту, но у приверженных лечению был более низкий ИМТ ( $p=0,017$ ), более длительный анамнез АГ и чаще встречался сахарный диабет ( $p=0,045$ ), чем у не приверженных лечению женщин.

На фоне терапии фиксированной комбинацией антигипертензивных ЛП наблюдалось статистически значимое снижение офисного уровня САД, ДАД и

ЧСС, при этом целевые значения к концу 12-ти недельного периода лечения были достигнуты у 100% женщин и у 94,2% мужчин. На дозе амлодипин 5 мг/индапамид 1,25 мг/периндоприл 4 мг через 4 недели лечения целевой уровень АД достигли 58% мужчин и 57,5% женщин, однако 37% мужчинам и 42,5% женщинам потребовалось увеличение дозировки этой лекарственной комбинации.

Трёхкомпонентная терапия позволила эффективно уменьшить суточное САД и ДАД, а также суточную вариабельность САД и ДАД, благодаря чему возможно оптимально достичь снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и их неблагоприятных последствий. У мужчин отмечено снижение величины утреннего подъема САД и ДАД, скорости утреннего подъема САД, у женщин - величины утреннего подъема САД, скорости утреннего подъема САД и ДАД. Обращает на себя внимание уменьшение индекса времени САД и ДАД как у мужчин, так и у женщин, а также снижение ночного АД, который рассматривается в качестве независимого фактора риска неблагоприятных исходов.

У мужчин статистически значимо снизилась величина утреннего подъема САД и ДАД, скорость утреннего подъема САД, индекс времени САД и ДАД, у женщин - величина утреннего подъема САД, скорость утреннего подъема САД, индекс времени САД и ДАД.

Одной из задач проводимого исследования явилась оценка безопасности применения трёхкомпонентной фиксированной комбинации антигипертензивных ЛП мужчин и женщин с АГ высокого и очень высокого ССР. В результате приёма трёхкомпонентной фиксированной комбинации ЛП у пациентов, находившихся под наблюдением, не было отмечено выраженных побочных эффектов, включая сухой кашель, типичный для ИАПФ, и периферические отёки, типичные для БМКК, а также ухудшения общего самочувствия. Существенным преимуществом данной лекарственной формы оказалось и отсутствие эпизодов гипотонии по данным СМАД на фоне её применения, как у мужчин, так и у женщин с АГ 2-3 степени.

Полученные результаты позволяют в полной мере расценивать данную фиксированную комбинацию ЛП как метаболически нейтральную из-за отсутствия изменения липидного профиля и глюкозы у мужчин и улучшением этих показателей у женщин. Что касается уровня мочевой кислоты, то лишь у 5,8% мужчин и у 10% женщин, имевших исходно нормальный уровень мочевой кислоты, отмечено нарастание этого показателя. 50% женщин с превышением этого показателя в процессе лечения с исходной гиперурикемией чаще имели метаболический синдром и АГ 3 степени по сравнению с женщинами, без гиперурикемии. Факторами, ассоциируемыми с гиперурикемией у женщин с АГ и высоким/очень высоким ССР, оказались СД (ОШ 4,7,  $p=0,025$ ), высокий уровень ЛПНП (ОШ 2,78,  $p=0,028$ ) и глюкозы (ОШ 2,6,  $p=0,048$ ), что вполне закономерно. Несмотря на эти изменения клинически выраженные приступы подагры в процессе наблюдения зафиксированы не были, что свидетельствует об относительной безопасности данной лекарственной формы у этой категории пациентов.

Одной из причин эффективного лечения АГ является приверженность терапии пациентов, которая рассматривается в качестве одной из важнейших составляющих успешного контроля АД в настоящем исследовании. В связи с этим проанализирована клиническая характеристика пациентов с АГ в зависимости от их приверженности лечению.

Спустя 3 месяца от начала приёма трёхкомпонентной антигипертензивной терапии приверженность пациентов с АГ 2-3 степени и высоким/очень высоким ССР с помощью подсчета принятых таблеток на амбулаторном визите составила 90,2%. Отмечена более низкая приверженность лечению у пациентов мужского пола (84,9%) и более высокая – женского пола (97,1%),  $p=0,004$ .

Высокая приверженность лечению трёхкомпонентной фиксированной комбинацией ЛП спустя 3 месяца согласно опроснику Мориски-Грина была зарегистрирована у 61,5% мужчин ( $p=0,016$ ) и у 87,5% женщин ( $p=0,015$ ).

Согласно опроснику MMSA-4 средний балл у мужчин исходно составил 2,6, через 3 месяца - 3,17 ( $p < 0,001$ ), у женщин - 3,05 и 3,9 баллов, соответственно ( $p < 0,001$ ).

В процессе лечения было отмечено, что и мужчины, и женщины стали более внимательно относиться к часам приёма ЛП, а мужчины реже стали забывать про приём ЛП, что, безусловно, положительным образом сказалось на приверженности лечению.

Факторами, положительно влияющими на приверженность у пациентов мужского пола оказался более старший возраст (ОШ 1,18,  $p = 0,034$ ), женского пола - сахарный диабет (ОШ 5,9,  $p = 0,024$ ).

В целом по группе отмечено улучшение приверженности лечению у женщин в 4,8 раза (ОШ 4,8,  $p = 0,008$ ) и на 13% у лиц в возрастной группе 60-65 лет (ОШ 1,13,  $p = 0,041$ ).

Высокая приверженность приёму исходной дозировки фиксированной комбинации ЛП в течение первых 4-х недель позволила достичь целевого уровня АД 57,6% пациентам, которые были более старшего возраста (56,9 и 55,1 лет,  $p = 0,037$ , соответственно) и имели более длительный анамнез АГ (12,8 лет), чем не приверженные данной дозировке ЛП (10,6 лет),  $p = 0,004$ .

Установлена ассоциация высокой приверженности первоначальной дозировке трёхкомпонентной комбинации ЛП и последующим достижением целевого уровня АД с возрастом пациентов 60-65 лет (ОШ 1,11,  $p = 0,040$ ), АГ 2 степени (ОШ 6,71,  $p = 0,004$ ) и более длительным течением АГ (ОШ 1,24,  $p = 0,008$ ).

Для достижения целевого уровня АД через 4 недели от начала терапии 39,1% пациентам потребовалось увеличение дозы фиксированной комбинации ЛП (амлодипин 10 мг/индапамид 2,5 мг/периндоприл 8 мг). Факторами, ассоциированными с высокой приверженностью этой дозировке ЛП, оказались АГ 3 степени (ОШ 5,64,  $p = 0,009$ ), наличие метаболического синдрома (ОШ 6,11,  $p = 0,006$ ) и высокого уровня ЛПНП (ОШ 2,23,  $p = 0,003$ ).

Следует отметить, что при приёме исходной дозировки фиксированной комбинации ЛП в течение 4-х недель достигли целевого уровня АД 57,7%

мужчин, которые, по сравнению с не приверженными лечению были более старшего возраста (58,1 и 54,5 лет,  $p=0,001$ , соответственно) и имели более длительное течение АГ (12,7 и 9,7 лет, соответственно),  $p=0,012$ . Возрастной период 60-65 лет (ОШ 10,00,  $p=0,005$ ) и длительный анамнез АГ (ОШ 1,29,  $p=0,027$ ), оказались факторами, ассоциируемыми с приверженностью первоначальной дозе трёхкомпонентной комбинации ЛП с последующим достижением целевого уровня АД у мужчин.

36,5% мужчин достигли целевого уровня АД при приёме увеличенной дозировки фиксированной комбинации ЛП. Метаболический синдром (ОШ 11,7,  $p=0,024$ ) и исходно высокие суточные показатели САД (ОШ 1,18,  $p=0,048$ ) и ДАД (ОШ 2,06,  $p=0,005$ ) оказались факторами, влияющими на повышение приверженности увеличенной дозировке фиксированной трёхкомпонентной комбинации ЛП с у мужчин.

Высокая приверженность лечению исходной дозировкой фиксированной комбинации ЛП в течение первых 4-х недель позволила достичь целевого уровня АД 57,5% женщинам. Дислипидемия (ОШ 4,0,  $p=0,041$ ) оказалась единственным фактором, влияющим на повышение приверженности исходной дозировке трёхкомпонентной комбинации ЛП с последующим достижением целевого уровня АД у женщин. 42,5% женщинам потребовалось увеличение дозы фиксированной комбинации ЛП (амлодипин 10 мг/индапамид 2,5 мг/периндоприл 8 мг) для достижения целевого значения АД. При этом факторами, ассоциируемыми с высокой приверженностью этой дозировке у женщин, оказались высокие уровни мочевой кислоты (ОШ 1,01,  $p=0,021$ ) и ЛПНП (ОШ 3,99,  $p=0,010$ ), а также высокий уровень суточного ДАД (ОШ 5,11,  $p=0,004$ ).

Таким образом, высокая приверженность трёхкомпонентной фиксированной комбинации амлодипин 5 мг/индапамид 1,25 мг/периндоприл 4 мг способствовала достижению целевого уровня АД у лиц в возрасте 60-65 лет, с АГ 2 степени и более длительным анамнезом АГ, у мужчин - больше в возрасте 60-65 лет с длительным анамнезом АГ и у женщин - с сопутствующей дислипидемией.

Для достижения целевого уровня АД требуется повышение дозы трёхкомпонентной фиксированной комбинации (амлодипина до 10 мг/индапамида до 2,5 мг/периндоприла до 8 мг) при условии хорошей приверженности у лиц с АГ 3 степени, метаболическим синдромом, высоким уровнем ЛПНП, у пациентов мужского пола - больные с метаболическим синдромом и высокими суточными показателями АД, у пациентов женского пола - с высоким уровнем суточного ДАД, ЛПНП и мочевой кислоты.

Через 1 месяц и 3 месяца после окончания периода наблюдения откликнулись на телефонный контакт 49 (94,2%) мужчин и 40 (100%) женщин. Все они подтвердили продолжение приёма фиксированной комбинации ЛП в прежней дозе и отсутствие нежелательных явлений, которые могли бы повлечь отмену ЛП.

Таким образом, приверженность лечению антигипертензивными препаратами имеет гендерные особенности: на первом этапе приёма низкодозовой комбинации ЛП такие некорректируемые факторы риска, как возраст и длительный анамнез АГ влияют на приверженность лечению у мужчин с АГ 2 степени, на приверженность лечению увеличенной дозировке при АГ 3 степени влияют метаболические факторы. С возрастом меняется приверженность лечению и это зависит как от самого возраста, так и длительного анамнеза АГ (некорректируемые факторы), но в более молодом возрасте и при более тяжёлом течении заболевания решающую роль в повышении приверженности лечению играют корректируемые метаболические составляющие. В отличие от пациентов мужского пола, у пациентов женского пола приверженность терапии зависела от корректируемых факторов на всех этапах лечения (приём низкой или высокой дозы ЛП), таких как дислипидемия и гиперурикемия, что определяется, в большинстве случаев, поведенческими особенностями.

Как показали результаты проведённого исследования, целевого уровня АД на малых дозах ЛП достигли мужчины более старшего возраста с длительным анамнезом АГ благодаря высокой приверженности лечению, а на высокой дозе ЛП – мужчины с другим типом поведения, у которых имелся метаболический



синдром, обусловленный, в том числе, и поведенческими факторами. Это свидетельствует о том, что не только поведенческие, но и метаболические факторы влияют на приверженность терапии. В связи с этим важно не только выявлять метаболические факторы, как прогностически значимые и оказывающие влияние на приверженность лечению, но и обязательно включать их в диагноз, что позволит выбрать верную тактику ведения пациента. Безусловно, не вызывает сомнений необходимость коррекции образа жизни (отказ от курения, правильное питание с потреблением 400-500 г овощей и фруктов ежедневно, ограничении потребления соли до 5 мг в сутки и воды до 1,5-1,7 литров, регулярные физические нагрузки, контроль массы тела и исключение злоупотребления алкоголем) как неотъемлемый компонент рекомендаций всем пациентам с АГ, независимо от категории риска.

Анализ сопутствующих метаболических расстройств раскрывает важнейшую по своей значимости проблему раннего выявления неприверженности лечению и других психосоциальных факторов риска и их коррекцию прежде всего у пациентов женского пола с АГ 2-3 степени и мужского пола более молодого возраста с недлительным анамнезом АГ.

На фоне лечения тройной фиксированной комбинации ЛП у мужчин и женщин отмечено статистически значимое улучшение физического компонента здоровья, ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, жизненной активности, помимо этого у женщин отмечено улучшение и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием. Улучшение приверженности лечению ассоциировалась у мужчин с исходно высоким уровнем ЖА (ОШ 1,07,  $p=0,044$ ), а у женщин – с улучшением физического компонента состояния здоровья (ОШ 1,17,  $p=0,045$ ).

Вполне очевидно, что улучшение эмоционального фона повлекло за собой улучшение и физической составляющей здоровья у женщин. Помимо этого, улучшение физического компонента, как у мужчин, так и у женщин, возможно объяснить нормализацией исходно повышенного АД, тем более, что при АГ в

наибольшей степени страдает именно физический компонент здоровья и возникают ограничения для выполнения повседневной работы.

Механизмы, связывающие психосоциальные факторы с высоким ССР, тесно связаны с поведенческими факторами ССР (нездоровый образ жизни, нездоровое питание, недостаток ФА, употребление алкоголя) и низкой приверженностью лечению – это подтверждает факт необходимости их выявления и коррекции, что будет оказывать влияние на повышение приверженности лечению.

Таким образом, фиксированную комбинацию БМКК, диуретика и ИАПФ возможно рассматривать в качестве оптимального препарата выбора для лечения АГ 2-3 степени у пациентов высокого/очень высокого ССР с целью эффективного контроля уровня АД как в дневные, так и в ночные часы, а его дополнительным преимуществом является удобство применения (однократно в сутки) и разные дозы ЛП в её составе, что является особенно актуальным для улучшения приверженности терапии. Кроме того, фиксированная комбинация «амлодипин/индапамид/периндоприл» за счёт повышения приверженности лечению позволила улучшать параметры качества жизни, включая физический и душевный компоненты здоровья при удовлетворительном профиле безопасности и метаболической нейтральности, что следует принимать во внимание при выборе тактики ведения пациентов с АГ 2-3 степени и высоким/очень высоким ССР.

Выявленные гендерные различия и ряд факторов риска низкой приверженности лечению, в том числе и зависимости от дозы ЛП, свидетельствуют о необходимости профилактики и лечения АГ с учётом этих особенностей.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Необходимо более детальное изучение проблемы приверженности лечению у пациентов мужского и женского пола с артериальной гипертензией на фоне комплексной сопутствующей патологии в разных возрастных группах и с разным сердечно-сосудистым риском; более углубленное изучение особенностей побочных эффектов антигипертензивной терапии у мужчин и женщин с учётом влияния на их качество жизни; изучение половых и гендерных особенностей суточного профиля артериального давления и ремоделирования миокарда левого желудочка на фоне приёма антигипертензивных препаратов и их разных дозировок, что позволит более эффективно проводить лечебно-профилактические мероприятия в амбулаторных условиях и предотвратить развитие осложнений, а также связанных с ними госпитализации и ухудшение качества жизни пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. Среди амбулаторных пациентов 50-65 лет с АГ 2-3 степени высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском исходно низкая приверженность лечению выявлена у 59,6% мужчин и у 47,5% женщин. Через 3 месяца лечения трёхкомпонентной фиксированной комбинацией «амлодипин/индапамид/периндоприл» отмечена высокая приверженность терапии у 61,5% мужчин и у 87,5% женщин.

2. Определена «группа риска» низкой приверженности антигипертензивной терапии при АГ 2-3 степени высокого/очень высокого ССР: пациенты мужского пола в возрасте от 50 до 59 лет с недлительным анамнезом АГ и женского пола - без сопутствующих метаболических расстройств.

3. Высокая приверженность трёхкомпонентной фиксированной комбинации «амлодипин 5 мг/индапамид 1,25 мг/периндоприл 4 мг» через 4 недели от начала лечения способствовала достижению целевого уровня АД у пациентов мужского пола в возрасте 60-65 лет с длительным анамнезом АГ и женского пола - с сопутствующей дислипидемией; комбинации «амлодипин 10 мг/индапамид 2,5 мг/периндоприл 8 мг» - у пациентов мужского пола с метаболическим синдромом и высокими суточными показателями АД, женского пола - с высоким уровнем суточного ДАД, ЛПНП и гиперурикемией. При этом проводимая терапия оказалась безопасной и метаболически нейтральной.

4. Использование в течение 3 месяцев тройной фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов в комплексном лечении пациентов с АГ 2-3 степени, высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском привело к статистически значимому снижению средних суточных параметров АД, прогностических показателей СМАД (величина утреннего подъема САД, скорости утреннего подъема САД, индекса времени САД и ДАД) и достижению целевого уровня АД у 94,2% пациентов мужского пола и у 100% - женского пола.

5. Повышение приверженности лечению на фоне приёма тройной фиксированной комбинации препаратов улучшило показатели, охватывающие

практически все составляющие качества жизни у женщин (физическое самочувствие, работоспособность, психологические способности, способность к социальным контактам) и физического компонента здоровья у мужчин.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У мужчин и женщин в возрасте 50-65 лет с АГ 2-3 степени, высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, наблюдающихся в амбулаторных условиях, необходимо учитывать вероятность низкой приверженности лечению.
2. Для достижения целевого уровня АД у мужчин и женщин с АГ 2-3 степени, высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском возможно назначение фиксированной комбинации «амлодипин/индапамид/периндоприл» ввиду её высокой эффективности и благоприятного профиля безопасности.
3. Для контроля эффективности подбора дозы лекарственных препаратов и оценки приверженности лечению, по сравнению со среднесуточными показателями, целесообразен анализ дневных и ночных показателей систолического и диастолического АД, скорости утреннего подъёма и индекса времени САД и ДАД у мужчин и женщин по данным СМАД.
4. Для улучшения многих составляющих качества жизни у женщин и мужчин с АГ 2-3 степени, высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском возможно рекомендовать фиксированную комбинацию «амлодипин/индапамид/периндоприл».

## **ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Небольшая выборка пациентов, наблюдение в амбулаторно-поликлинических условиях, применение по одной анкете с целью оценки как приверженности лечению, так и качества жизни, ограничивает экстраполяцию полученных результатов на популяцию пациентов с артериальной гипертензией 2-3 степени высокого/очень высокого сердечно-сосудистого риска.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АГ — артериальная гипертензия  
АГТ – антигипертензивная терапия  
АД — артериальное давление  
АТ - ангиотензин  
БПП - брадикинин-потенцирующий пептид  
БРА – блокатор рецептора ангиотензина II  
БМКК – блокатор медленных кальциевых каналов  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ВУП – величина утреннего подъема  
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка  
ДАД—диастолическое артериальное давление  
ДИ – доверительный интервал  
ЖА – жизненная активность  
ИАПФ – ингибитор ангиотензин превращающего фермента  
ИБ – интенсивность боли  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИВ – индекс времени  
ИМ — инфаркт миокарда  
ИМТ — индекс массы тела  
ЛП – лекарственный препарат  
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности  
МАУ - микроальбуминурия  
МС — метаболический синдром  
ОНМК—острое нарушение мозгового кровообращения  
ОР – относительный риск  
ОСЗ – общее состояние здоровья  
ОТ — окружность талии



ОХС – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

ПЗ – психическое здоровье

РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РФ – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием

РФЭС – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием

САД — систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СКС - стандартизованный коэффициент смертности

СКАД – суточный контроль артериального давления

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССР – сердечно-сосудистый риск

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

СФ – социальное функционирование

СУП – скорость утреннего подъема

ТГ — триглицериды

ФФ – физическое функционирование

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Агеев, Ф.Т. Методы оценки, контроля и повышения приверженности терапии. Методические рекомендации / Ф.Т. Агеев, Т.В. Фофанова, М.Д. Смирнова. – М., 2013. – 64 с.
2. Андреева, О.Ю. Лечение пациентов с артериальной гипертензией в реальной амбулаторной практике. / О.Ю. Андреева, А.В. Мелехов, Г.Е. Гендлин, И.Г. Никитин // Российский медицинский журнал. - 2018. - Т. 24. - № 1. - С. 4-8.
3. Бадин, Ю.В. ЭПОХА-АГ 1998–2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в Европейской части РФ. / Ю.В. Бадин, И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков и др. // Кардиология. – 2019. –Т. 59. - №1S. - С. 34-42.
4. Безуглова, Е. И. Оценка эффективности комбинированной фармакотерапии с использованием фиксированной комбинации периндоприл / амлодипин у больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией в условиях обычной амбулаторной практики. / Е. И. Безуглова, Ю.В. Лунева, А.А. Корнилов, С.В. Поветкин // Кардиология. - 2018. - Т. 58. - №3. – С. 37-42.
5. Бойцов, С.А. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. / С.А. Бойцов, Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13. - №4. - С. 4-14.
6. Бойцов, С.А. Кардиоваскулярная профилактика 2017г. Российские национальные рекомендации. / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, М.Г. Бубнова и др.// Российский кардиологический журнал. -2018. –Т. 23. - №6. – С.7-122.
7. Борисова, Е.В. Фиксированная комбинация индапамида и периндоприла аргинина: оптимальное сочетание ангиопротекции и коррекции гемодинамических факторов риска у пациентов с артериальной

- гипертонией. / Е.В. Борисова, А.И. Кочетков, О.Д. Остроумова // Кардиология. - 2019. – Т. 59. - № 3. - С. 18-26.
8. Борисова, Е.В. Влияние фиксированной комбинации валсартан/амлодипин на уровень артериального давления и параметры жесткости сосудов у пациентов с эссенциальной гипертонией 1-2 степени. / Е.В. Борисова, А.И. Кочетков, О. Д. Остроумова // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2018. – Т. 14. - №6. – С. 831-839.
9. Бубнова, М.Г. Понимание некоторых медицинских терминов мужчинами и женщинами с сердечно-сосудистыми заболеваниями. / М. Г. Бубнова // Проблемы женского здоровья. – 2016. - Т. 11. - №3. - С. 5-13.
10. Гиляревский, С.Р. Гибкий режим применения комбинированной антигипертензивной терапии в условиях снижения артериального давления до более низких целевых уровней: взгляд кардиолога и клинического фармаколога. / С.Р. Гиляревский, М.В. Голшмид, Синицина И.И. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т. 15. - №2. – С. 265-270.
11. Гиляревский, С.Р. Перспективы и реальность максимального снижения риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у больных с артериальной гипертонией. / С.Р. Гиляревский, М.В. Голшмид, И.М. Кузьмина и др. // Кардиология. - 2017. - Т. 57. - № 6. - С. 64-68.
12. Глезер, М.Г. Половая и возрастная характеристики смертности от заболеваний системы кровообращения в Московской области. Данные 2016 года. / М.Г. Глезер // Кардиология. – 2019. – Т. 59. - №1. - С. 49-56.
13. Глезер, М.Г. от лица участников программы Программа ПОТЕНЦИАЛ: использование фиксированной комбинации периндоприла А/амлодипина обеспечивает высокую приверженность к терапии, эффективное и безопасное снижение артериального давления у пациентов с ранее неэффективной комбинированной терапией. / М.Г. Глезер // Кардиология. – 2015. – Т. 55. - №12. - С. 17-24.

14. Глезер, М.Г. от лица участников программы ОПТИМУМ. Оценка антигипертензивной эффективности и приверженности пациентов к лечению при использовании новой лекарственной формы периндоприла аргинина в общей клинической практике: программа ОПТИМУМ. / Глезер М.Г. от лица участников программы ОПТИМУМ // Кардиология. – 2016. - Т. 56. - №4. – С. 36-41.
15. Глезер, М.Г. Эффективность лечения артериальной гипертонии индапамидом замедленного высвобождения у мужчин и женщин в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа. Результаты программы БОЛЕРО. / М.Г. Глезер, Р.Т. Сайгитов // Проблемы женского здоровья. – 2008. - Т. 3. - №4. – С. 5–13.
16. Горбунов, В.М. Современные представления о вариабельности артериального давления. / В.М. Горбунов. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2012. – Т. 8. - №6. - С. 810–818.
17. Гринштейн, Ю.И. Распространенность артериальной гипертензии Красноярском крае по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. / Ю.И. Гринштейн, М.М. Петрова, В.В. Шабалин и др. // Артериальная гипертензия. - 2016. - Т. 22. - №6. – С. 551-559.
18. Дедов И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. - М.: УП ПРИНТ; 2017. – С. 112.
19. Елфимова, Е.М. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и дополнительными факторами риска: ожирением и синдромом обструктивного апноэ сна. / Е.М. Елфимова, А.Ю. Литвин, И.Е. Чазова. // Терапевтический архив. – 2018. - №12. – С. 28-33.
20. Ефанов, А.Ю. Приверженность к лечению и эффективность антигипертензивной терапии среди больных артериальной гипертонией в Тюменской области. / А.Ю. Ефанов, И.М. Петров, Ю.А. Петрова и др. // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23. - №4. – С. 43–48.

21. Самородская, И.В. Показатели смертности населения старше 50 лет от цереброваскулярных болезней за 15-летний период в России и США. / И.В. Самородская, Е.М. Андреев, О.В. Заратьянц // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2017. – Т. 9. - №2. – С. 15–24.
22. Карпов, Ю.А. Программа Фортиссимо: оценка эффективности и безопасности нолипрела А Би-Форте в лечении артериальной гипертензии у мужчин и женщин. / Ю.А. Карпов, М.Г. Глезер. // Проблемы женского здоровья. - 2013. – Т. 8. - №3. - С. 5-15.
23. Карпов, Ю. А. Исследование ПРОРЫВ-2: влияние фиксированной комбинации периндоприл / амлодипин на артериальное давление, измеренное в кабинете врача, с помощью суточного мониторинга и самоконтроля у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. / Ю.А. Карпов, В.М. Горбунов, А.Д. Деев от имени участников исследования ПРОРЫВ-2 // Атмосфера. Новости кардиологии. - 2014. - №1. - С. 1-6.
24. Кисляк, О.А. Рациональный подход к назначению комбинированной терапии при артериальной гипертензии: современные рекомендации и собственный опыт. / О.А. Кисляк, М.В. Похильченко, Ю.В. Шелудько, Е.В. Моисеева // Кардиология. – 2014. - №6. – С. 81-85.
25. Кобалава, Ж.Д. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием трехкомпонентной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина в клинической практике: организация и основные результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО. Ж.Д. Кобалава, Е.А. Троицкая, В.В. Толкачева. // Кардиология. – 2018. – Т. 58. - №9. – С. 21–30.
26. Козловский, В.И. Приверженность к терапии у пациентов с артериальной гипертензией II степени. Обзор литературы и собственные данные. / В. И. Козловский, А.В. Симанович // Вестник ВГМУ. – 2014. – Т. 13. - №2. – С. 6-16.

27. Концевая, А.В. Анализ регулярности приема антигипертензивной терапии как компонента приверженности лечению у амбулаторных пациентов специализированного кардиологического учреждения. / А.В. Концевая, Т.С. Романенко, В.А. Выгодин, С.Б. Фитилев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11. - №3. – С. 238-246.
28. Кореннова, О.Ю. Антигипертензивная эффективность фиксированной комбинации амлодипина и рамиприла у пациентов с артериальной гипертонией и очень высоким сердечно-сосудистым риском. / О.Ю. Кореннова, С.П. Подольная, Е.П. Приходько и др. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2018. – Т. 14. - №6. – С. 840-845.
29. Кравченко, А.Я. Вариабельность артериального давления у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела. / А.Я. Кравченко, А.А. Черных, А.В. Будневский. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т.15. - №5. -С. 100.
30. Леонова, М.В. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV (опрос пациентов с артериальной гипертонией). / М.В. Леонова, Ю.Б. Белоусов, Л.Л. Штейнберг и др. // Системные гипертензии. – 2015. - Т. 12. - №3. - С. 11–18.
31. Масленникова, Г.Я. Профилактика неинфекционных заболеваний как возможность увеличения ожидаемой продолжительности жизни и здорового долголетия. / Г. Я. Масленникова, Р.Г. Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18. - №2. – С. 5–12.
32. Марцевич, С.Ю. Приверженность к терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики: диагностика и возможные пути решения проблемы (по данным наблюдательного исследования ПРИОРИТЕТ). / С.Ю. Марцевич, Ю.В. Лукина, Н.П. Кутишенко и др. от имени рабочей группы наблюдательного исследования ПРИОРИТЕТ. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2018. – Т. 14. - №6. – С. 891-900.

33. Марцевич, С.Ю. Изучение приверженности терапии пациентов с метаболическим синдромом на примере нового комбинированного антигипертензивного препарата рамиприла и амлодипина по результатам наблюдательного исследования гранат-1. / С.Ю. Марцевич, Ю.В. Лукина, Н.П. Кутишенко и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2017. – Т. 16. - №1. – С. 67-73.
34. Муромцева, Г.А. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. / Г.А. Муромцева, А.В. Концевая, В.В. Константинов и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13. - №6. – С. 4–11.
35. Мычка, В.Б. Консенсус экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом. / В. Б. Мычка, А.Л. Верткин, Л. И. Вардаев и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 12. - №6. – С. 41-82.
36. Недогода, С.В. Национальные клинические рекомендации по ожирению: концепция и перспективы. / С.В. Недогода, И.Н. Барыкина, А.С. Саласюк // Вестник ВолГМУ. – 2017. - №1 (61). – С. 134-140.
37. Остроумова, О.Д. Современные представления о выборе фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов: Фокус на эффективность и прогноз. / О.Д. Остроумова, А. И. Кочетков, Е.Е. Павлеева, Т.Ф. Гусева. // Лечебное дело. – 2018. - №2. – С. 39-48.
38. Семенова, Ю.В. Приверженность к посещению лечебно-профилактических учреждений, качество терапии и ближайшие исходы острого коронарного синдрома: исследование в рамках регистра ЛИС-3. / Ю.В. Семенова, Н.П. Кутишенко, А.В. Загребельный и др. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2016. - Т. 12. - №4. – С. 430-434.
39. Скибицкий, В.В. Гендерные особенности влияния комбинированной антигипертензивной терапии на структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертонией и

- ишемической болезнью сердца. / В. В. Скибицкий, Е.В. Городецкая, А.В. Фендрикова, Е.А. Кудряшов // Проблемы женского здоровья. -2015. - Т. 10. - №1. - С.10-19.
- 40.Смирнов, А.В. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А.В. Смирнов, Е.М. Шилов, В.А. Добронравов и др. // Нефрология. – 2012. – Т. 16. - №1. – С.89-115.
- 41.Смирнова, М.Д. Какие “новые” факторы целесообразно учитывать при оценке сердечно-сосудистого риска? / М.Д. Смирнова, И.В. Барина, Т.В. Фофанова и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2018. –Т. 17. - №6. – С. 77-85.
- 42.Улубиева, Е.А. Курение и менопауза. Структурно-функциональные изменения артерий у женщин / Е.А. Улубиева, А.Г. Автандилов, А.А. Пухаева, И.А. Либов. // Проблемы женского здоровья. – 2016. - Т. 11. - №2. – С. 22-27.
- 43.Фофанова, Т.В. Приверженность к терапии в амбулаторных условиях: возможность выявления и оценка эффективности терапии. / Т.В. Фофанова, Ф.Т. Агеев, М.Д. Смирнова, А.Д. Деев // Кардиология. – 2017. – Т. 57. - №7. - С. 35-42.
- 44.Чазова, И.Е. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией. / И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова, Е.В. Ощепкова и др. // Кардиология. – 2014. – Т. 54. - №10. – С. 4-12.
- 45.Чазова, И.Е. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. / И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова от имени экспертов. // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16. - №1. – С. 6–31.
- 46.Чазова, И.Е. Эпидемиологическая характеристика резистентной и неконтролируемой артериальной гипертензии в Российской Федерации Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензии РЕГАТА-ПРИМА (Резистентная Гипертензия артериальная –



- причины и ме). / И.Е. Чазова, В.В. Фомин, М.А. Разуваева, А. В. Вигдорчик. // Системные гипертензии. – 2010. - №3. – С. 34-41.
47. Чазова, И.Е. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации 2013г. / И.Е. Чазова, Е.В. Ощепкова, Ю.В. Жернакова // Кардиологический вестник. - 2015. - №1. – С.3-30.
48. Чазова, И.Е. Артериальная гипертензия в свете современных рекомендаций. / И.Е. Чазова // Терапевтический архив. – 2018. - №9. – С. 4-7.
49. Чазова, И. Е. Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002—2012 гг. / И.Е. Чазова, Е.В. Ощепкова. // Вестник РАМН. - 2013. – Т. 68. - №2. – С. 4-11.
50. Чукаева, И.И. Что такое приверженность к лечению и что можно сделать для её улучшения (на примере артериальной гипертензии). / И.И. Чукаева // Лечебное дело. – 2012. - №2. – С. 21-27.
51. Шальнова, С.А. Тренды смертности от болезней системы кровообращения и злокачественных новообразований у российских мужчин и женщин в 2000-2016 гг. / С.А. Шальнова, О.М. Драпкина // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т. 15. - №1. – С. 77-83.
52. Шальнова, С.А. Факторы, ассоциированные с основными причинами смерти в России. Данные многолетнего проспективного исследования 1977-2001 гг. / С. А. Шальнова, А.В. Капустина, А.Д. Деев, Ю.А. Баланова // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т. 15. - №1. – С. 4-16.
53. Шаповалова, Э.Б. Половые и гендерные различия сердечно-сосудистого риска. / Э.Б. Шаповалова, С.А. Максимов, Г.В. Артамонова // Российский кардиологический журнал. - 2019. - №4. - С. 99-104.
54. Abegaz, T.M. Nonadherence to antihypertensive drugs. A systematic review and meta-analysis. / T.M. Abegaz, A. Shehab, E.A. Gebreyohannes et al. // Medicine. – 2017. – №96 (4). [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201701270-00009>.

- 55.Ábrahám, G. The Antihypertensive Efficacy of the Triple Fixed Combination of Perindopril, Indapamide, and Amlodipine: The Results of the PETRA Study. / G. Ábrahám, C. Dézsi. // *Advances in Therapy*. – 2017. - №34 (7). - P. 1753-1763.
- 56.ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). / ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. // *JAMA*. - 2002. - №288. – P. 2981–2997.
- 57.Baggarly, A. Factors associated with medication adherence and persistence of treatment for hypertension in a Medicaid population. / A. Baggarly, R. Kemp, X. Wang, A. Magoun // *Research in Social and Administrative Pharmacy*. – 2014. - №10. - P. 99–112.
- 58.Balan, H. "Gender specific medicine": a focus on gender-differences in hypertension. / H. Balan, L. Popescu. // *Romanian journal of internal medicine*. – 2014. -№52 (3). –P.129-141.
- 59.Beckett, N.S. HYVET Study Group Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. / N.S. Beckett, R. Peters, A.E. Fletcher et al. // *New England Journal of Medicine*. - 2008. - №358 (18). - 1887–1898.
- 60.Bermudez, J.A. Profile of free fatty acids (FFA) in serum of young Colombians with obesity and metabolic syndrome. / J.A. Bermudez, C.M. Velasquez // *Archivos latinoamericanos de nutricion*. – 2014. - №64 (4). –P. 248-257.
- 61.Bloom B. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. / Bloom B. // *Clinical Therapeutics*. - 1998. - №20. – P. 671–681.
- 62.Braam, B. Recognition and Management of Resistant Hypertension. / B. Braam, S. Taler, M. Rahman et al. // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. –2017. - №12 (3). - P. 524-535.
- 63.Bronsert, M. Comparative effectiveness of antihypertensive therapeutic classes and treatment strategies in the initiation of therapy in primary care patients: a Distributed Ambulatory Research in Therapeutics Network (DARTNet) study. /

- M. Bronsert, W. Henderson, R. Valuck et al. // The Journal of the American Board of Family Medicine. - 2013. - №26. – P. 529–538.
64. Catapano, A. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. / A. L Catapano, I. Graham, G. Backer et al. // European Heart Journal. – 2016. - №37 (39). - P. 2999- 3058.
65. Chalmers, J. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. / J. Chalmers, H. Arima, M. Woodward et al. // Hypertension. - 2014. - №63. – P. 259–264.
66. Coylewright, M. Menopause and hypertension: an age-old debate. / M. Coylewright, J. Reckelhoff, P. Ouyang. // Hypertension. - 2008. - №51. - P. 952–959.
67. Dahlof, B. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. / Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. // Lancet. – 2002. - №359. - P. 995–1003.
68. Dahlof, B. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. / B. Dahlof, P.S. Sever, N.R. Poulter et al. // Lancet. - 2005. - №366. – P. 895–906.
69. Deborde, T. Sex differences in antihypertensive treatment in France among 17856 patients in a tertiary hypertension unit. / T. Deborde, L. Amar, G. Bobrie et al. // Journal of Hypertension. – 2018. - №36 (4). – P. 939-946.
70. Denton, K.M. Sex-Related Differences in Hypertension: Seek and Ye Shall Find. / K. M. Denton, L.M. Hilliard, M. Tare // Hypertension. – 2013. - №62. - P. 674–677.

71. Dessie, A. Adherence to antihypertensive treatment and associated factors among patients on follow up at University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia. / A. Dessie, G. Asres, S. Meseret et al. // BMC Public Health. – 2012. - №12(1) [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-12-282>.
72. Doumas, M. Gender differences in hypertension: myths and reality. / M. Doumas, V. Papademetriou, C. Faselis, P. Kokkinos. // Current Hypertension Reports. – 2013. - № 15(4). - 321-330.
73. Dubey, R. Sex hormones and hypertension. / R. Dubey, S. Oparil, B. Imthurn, E. Jackson // Cardiovascular Research. – 2002. - №53. - P. 688–708.
74. D sing, R. Pharmacological interventions into the renin–angiotensin system with ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: effects beyond blood pressure lowering. / R. D sing // Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease. - 2016. - №10 (3). - P. 151–161.
75. Ernst, G. Difference between apnea-hypopnea index (AHI) and oxygen desaturation index (ODI): proportional increase associated with degree of obesity. / G. Ernst, M. Bosio, A. Salvado et al. // Sleep Breath. - 2016. - №4 (20). – С. 1175-1183.
76. Ettehad, D. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. / D. Ettehad, C. Emdin, A. Kiran et al. // Lancet. – 2016. - №387. – P. 957–967.
77. Ferrari, R. Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction Investigators. Effects of angiotensin- converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. / R. Ferrari. // Archives of Internal Medicine. – 2006. - №166 (6). -P. 659-666.
78. Ferreire, S.A. Bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venom of Bothrops jararaca. / S.A. Ferreire. // British Journal of Pharmacology. – 1965. - №24. – P. 163-169.

79. Forouzanfar, M. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. / M. Forouzanfar, P. Liu, G. Roth et al. // *JAMA*. - 2017. - №317. – P. 165–182.
80. Fox, K. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). / K. Fox, J. Henderson, M. Bertrand et al. // *Lancet*. -2003. - №362 (9386). – P. 782-788.
81. Gavras, H. Antihypertensive effect of the oral angiotensin convertingenzyme inhibitor SQ 14225 in man. / H. Gavras, H.R. Brunner, G.A. Turini et al. // *New England Journal of Medicine*. – 1978. - №298 (18). – P. 991–995.
82. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. / GBD 2016 Stroke Collaborators. // *Lancet Neurology*. – 2019. – P. 439-458.
83. Ghembaza, M. Impact of patient knowledge of hypertension complications on adherence to antihypertensive therapy. / M. Ghembaza, Y. Senoussaoui, M. Tani, et al. // *Current Hypertension Reviews*. – 2014. - №10. – C. 41–48.
84. Giralt, D. The gender gap in stroke: a meta-analysis. / D. Giralt, S. Domingues-Montanari, M. Mendioroz et al. // *Acta Neurol Scand*. – 2012. - №125 (2). – P. 83-90.
85. Gouni-Berthoid, H.R. Management of Blood Pressure and Heart Rate in Patients with Diabetes Mellitus. / H.R. Gouni-Berthoid, L. Ravarani, H. Berthold. // *Current Pharmaceutical Design*. – 2017. - №23 (31). - P. 4573-4582.
86. Grimmsmann, T. Comparison of therapy persistence for fixed versus free combination antihypertensives: a retrospective cohort study. / T. Grimmsmann, W. Himmel. // *BMJ Open* 2016. - №6 (11). [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://bmjopen.bmj.com/content/6/11/e011650.long>.
87. Hajar, R. Framingham Contribution to Cardiovascular Disease. / R. Hajar // *Heart Views*. - 2016. - №17 (2). - P. 78-81.
88. Hamood, H. Effect of adherence to evidence-based therapy after acute myocardial infarction on all-cause mortality. / H. Hamood, R. Hamood, M.S.

- Green et al. // *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. – 2015. - №24 (10). – P.1093-1104.
- 89.Hansen, T.W. Diagnostic Thresholds for Ambulatory Blood Pressure Moving Lower: A Review Based on a Meta\_Analysis – Clinical Implications. / T.W. Hansen, M. Kikuya, L. Thijs et al. // *Journal of Clinical Hypertension*. (Greenwich). – 2008. - №10(5). – P. 377–381.
- 90.Haynes, R.B. Strategies to improve compliance with referrals, appointments, and prescribed medical regimens. In *Compliance in Health Care*. / edited by R.B. Haynes, D.W. Taylor, D.L. Sackett. - Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1979. –P. 121.
- 91.Hsia, J. Prehypertension and cardiovascular disease risk in the Women's Health Initiative. / J. Hsia, K. Margolis, C. Eaton et al. // *Circulation*. – 2007. - №115. – P. 855–860.
- 92.Hwang, A.Y. Trends in Antihypertensive Medication Use Among US Patients With Resistant Hypertension, 2008 to 2014. / A.Y. Hwang, C. Dave, S.M. Smith // *Hypertension*. – 2016. - №68 (6). – P. 1349-1354.
- 93.Jicheng, L. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. / L. Jicheng, V. Perkovic, C.V. Foote et al // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012. – V. 12. - [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004136.pub3>
- 94.Julius, S. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. / S. Julius, S.E. Kjeldsen, M. Weber et al. // *Lancet*. – 2004. - №363. – P. 2022–2031.
- 95.Kario, K. Time for focus on morning hypertension. Pitfall of current antihypertensive medication. / K. Kario. // *American journal of hypertension*. - 2005. - №18. – P. 149-151.
- 96.Katsi, V. Arterial Hypertension and Health-Related Quality of Life. / V. Katsi, M. Kallistratos, K. Kontoangelos et al. // *Frontiers in Psychiatry*. - 2017. - №8. –

[Электронный ресурс]. - Режим доступа:  
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00270>.

97. Kawalec, P. Effectiveness of fixed-dose combination therapy in hypertension: systematic review and meta-analysis. / P. Kawalec, P. Holko, M. Gawin, A. Pilc // *Archives of Medical Science*. – 2018. - №14 (5). – P. 1125–1136.
98. Kishore, S. Fixed-dose combinations for hypertension. / S. Kishore, A. Salam, A. Rodgers et al. // *Lancet*. - 2018. - №392. – P. 819-820.
99. Kouvari, M. Attica Greeks Studies Investigators; Gender-specific, Lifestyle-related Factors and 10-year Cardiovascular Disease Risk; the ATTICA and GREECS Cohort Studies. / M. Kouvari, D.B. Panagiotakos, C. Chrysohoou et al. // *Current vascular pharmacology*. – 2019. - №17 (4). – P.401-410.
100. Kronish, I. Metaanalysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. / I. Kronish, M. Woodward, Z. Sergie et al. // *Circulation*. – 2011. - №123. – P. 1611–1621.
101. Kumagai, N. Improving drug adherence using fixed combinations caused beneficial treatment outcomes and decreased health-care costs in patients with hypertension. / N. Kumagai, K. Onishi, K. Hoshino et al. // *Clinical and Experimental Hypertension*. -2013. - №35. – P. 355–360.
102. Lalic, J. Medication Adherence in Outpatients with Arterial Hypertension. / J. Lalic, R. Velickovic Radovanovic, B. Mitic et al. // *Scientific Journal of the Faculty of Medicine in Nis*. – 2013. - №30 (4). - P. 209–218.
103. Landolfo, M. Hyperuricaemia and vascular risk: the debate continues. / M. Landolfo, C. Borghi // *Current opinion in cardiology*. – 2019. - №34 (4). –P. 399-405.
104. Lefort, M. Sex differences in adherence to antihypertensive treatment in patients aged above 55: The French League Against Hypertension Survey (FLAHS). / M. Lefort, L. Neufcourt, B. Pannier et al. // *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. – 2018. - №20 (10). - P. 1496-1503.
105. Lim, S. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a

- systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. / S. Lim, T. Vos, A. Flaxman et al. // *Lancet*. - 2012. - №380. - P. 2224–2260.
106. Mancia, G. ESH/ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension./ G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al. // *Blood Pressure*. – 2014. - №23. – P. 3–16., Williams, B. ESC Scientific Document Group; 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering et al. // *European Heart Journal*. – 2018. - №39 (33). – P. 3021–3104.
107. Mancia, G. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. / G. Mancia, M. Bombelli, R. Facchetti et al. // *Hypertension*. - 2007. - №49. – P. 1265-1270.
108. Mandviwala, T. Obesity and Cardiovascular Disease: a Risk Factor or a Risk Marker? / T. Mandviwala, U. Khalid, A. Deswal // *Current atherosclerosis reports*. – 2016. - № 18. [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11883-016-0575-4>.
109. Mallat, S.G. Free versus Fixed Combination Antihypertensive Therapy for Essential Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. / S. G. Mallat, B.Y. Tanios, H.S. Itani et al. // *PLOS ONE*. 2016. [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161285>
110. Mena, L.J. The behalf of the International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators How Many Measurements Are Needed to Estimate Blood Pressure Variability Without Loss of Prognostic Information? / L.J. Mena, G.E. Maestre, T.W. Hansen et al. // *Journal of Hypertension*. – 2014. - №27 (1). – P. 46-55.
111. Mills, K.T. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of populationbased studies from 90 countries. / K.T. Mills, J.D. Bundy, T.N. Kelly et al. // *Circulation*. – 2016. - №134. – C. 441–450.



112. Morisky, D. E. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. / D. E. Morisky, L. W. Green, D.M. Levine // *Medical Care*. – 1986. - №24 (1). – С. 67-74.
113. Mourad, J. Blood pressure-lowering efficacy and safety of perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination in patients with uncontrolled essential hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. / J. Mourad, C. Amodeo, M. de Champvallins et al. // *Journal of Hypertension*. – 2017. - №35 (7). – P. 1481-1495.
114. Musini, V. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. / V. Musini, M. Nazer, K. Bassett, J. Wright // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014. [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003824.pub2>
115. Nedogoda, S. Single-Pill Combination of Perindopril/Indapamide/Amlodipine in Patients with Uncontrolled Hypertension: A Randomized Controlled Trial. / S. Nedogoda, V. Stojanov // *Cardiology and Therapy*. – 2017. – V. 6. – I. 1. – P. 91–104.
116. Nichols, M. European cardiovascular disease statistics 2012. / M. Nichols, N. Townsend, P. Scarborough et al. – Brussels: European Society of Cardiology; 2012. – P.125.
117. O'Brien, . European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring./ . O'Brien , G. Parati, G. Stergiou et al. // *Journal of hypertension*.- 2013.- V. 31. – I. 9. – P. 1731-1768.
118. O'Brien, . The role of twenty-four-hour ambulatory blood pressure measurement in clinical practice. / E. O'Brien, J. Cox, K. O'Malley.// *Journal of Hypertension*. – 1991. - №9 (8). – P. 63-65.
119. Os, I. Effects of losartan in women with hypertension and left ventricular hypertrophy: results from the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. / I. Os, V. Franco, S.E. Kjeldsen et al. // *Hypertension*. – 2008. - №51. - P. 1103–1108.

120. Pall, D. Triple Combination Therapy in Hypertension: The Antihypertensive Efficacy of treatment with Perindopril, Amlodipine, and Indapamide SR. / D. Pall, L. Szanto, Z. Szabo. // *Clinical Drug Investigation*. – 2014. - №34 (10). – P. 701-708.
121. Parati, G. Impact of antihypertensive combination and monotherapies on blood pressure variability: assessment by old and new indices. Data from a large ambulatory blood pressure monitoring database. / G. Parati, E. Dolan, H. Schumacher. // *Journal of Hypertension*. – 2014. - V. 32. - I. 6. - P. 1326-1333.
122. Parati, G. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. / G. Parati, G. Stergiou, E. O'Brien et al. // *Journal of Hypertension*. - 2014. – №32. –P. 1359–1366.
123. Pimenta, E. Hypertension in women. / E. Pimenta // *Hypertension Research*. – 2012. - №35. – P. 148-152.
124. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. / PROGRESS Collaborative Study Group. // *Lancet*. – 2001. - №358 (9287). – P. 1033-1041.
125. Qvarnström, M. Persistence to antihypertensive drug classes: A cohort study using the Swedish Primary Care Cardiovascular Database (SPCCD). / M. Qvarnström, T. Kahan, H. Kieler et al. // *Medicine (Baltimore)*. -2016. - №95 (40). [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201610040-00030>.
126. Raymundo, A. Adherence to anti-hypertensive treatment within a chronic disease management program: A longitudinal, retrospective study. / A. Raymundo, A. Pierin // *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. - 2014. - V. 48. – I. 5. – P. 809-817.

127. Reckelhoff, J. Gender differences in hypertension. / J. Reckelhoff // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. – 2018. – V. 27. - I. 3. – P. 176-181.
128. Regitz-Zagrosek, V. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. / V.Regitz-Zagrosek, S. Oertelt-Prigione, E. Prescott et al. // *European Heart Journal*. – 2016. - №37 (1). – P. 24–34.
129. Rock, K. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. / K. Rock, H. Kataoka, J. Lai // *Nature reviews. Rheumatology*. -2013. –V. 1. - I. 9. - P. 13-23.
130. Roger, V.L. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. / V.L. Roger, A.S Go, D.M. Lloyd-Jones et al. // *Circulation*. - 2011. - №123. – P. 18–209.
131. Rosano, G. Gender differences in the effect of cardiovascular drugs: a position document of the Working Group on Pharmacology and Drug Therapy of the ESC. / G. Rosano, B. Lewis, S. Agewall et al. // *European Heart Journal*. – 2015. - №36. - P. 2677–2680.
132. Roush, G. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. / G. Roush, M. Ernst, J. Kostis et al. // *Hypertension*. - 2015. - №65. – P. 1041–1046.
133. Rydberg, D.M. Sex differences in spontaneous reports on adverse drug events for common antihypertensive drugs. / D.M. Rydberg, S. Mejyr, D. Loikas et al. // *European journal of clinical pharmacology*. – 2018. –V. 74 – I. 9. - P. 1165-1173.
134. Sabate E. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. / / [edited by E. Sabate]. World Health Organization. //Geneva: World Health Organization, 2003. – P. 194.
135. Samson, S. Metabolic syndrome. / S. Samson, A. Garber // *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. -2014. - №43 (1). - P. 1-23.

136. Scherer, P.E. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. / P. E. Scherer // *Diabetes*. – 2006. - №55. P. 1537–1545.
137. Scott, P.E. Participation of Women in Clinical Trials Supporting FDA Approval of Cardiovascular Drugs. / P.E. Scott, E.F. Unger, M.R. Jenkins et al. *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – 8. – V. 71. – I. 18. – P. 1960-1969.
138. Shah, R. Epidemiology report: trends in sex-specific cerebrovascular diseasemortality in Europe based on WHO mortality data. / R. Shah, E. Wilkins, M. Nichols et al. // *European Heart*. – 2019. - №40. – P. 755–764.
139. Scheen, A. Which place for thiazide and thiazide-like diuretics in patients with type 2 diabetes. / A. Scheen, J. Krzesinski // *Revue medicale de Liege*. – 2018. - №73(4). – P. 176-182.
140. Shin, S. Effect of antihypertensive medication adherence on hospitalization for cardiovascular disease and mortality in hypertensive patients. / S. Shin, H. Song, S. Oh et al. // *Hypertension Research*. – 2013. - №36 (11). – P. 1000-1005.
141. Soldin, O. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. / O. Soldin, D. Mattison // *Clinical Pharmacokinetics*. – 2009. - №48. - P. 143–157.
142. Song, S. Gender Differences in the Association between Dietary Pattern and the Incidence of Hypertension in Middle-Aged and Older Adults. / S. Song, J. Kim, J. Kim // *Nutrients*. – 2018. - №10(2). [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/nu10020252>.]
143. Sung, J. Valsartan 160 mg/Amlodipine 5 mg Combination Therapy versus Amlodipine 10 mg in Hypertensive Patients with Inadequate Response to Amlodipine 5 mg Monotherapy. / J. Sung, J.O. Jeong, S. U. Kwon et al. // *Korean Circulation Journal*. - 2016. - №46 (2). – P. 222-228.
144. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. / The ADVANCE

- Collaborative Group // *New England Journal of Medicine*. – 2008. - №358. – P. 2560–2572.
145. Tibebu, A. Adherence to prescribed antihypertensive medications and associated factors for hypertensive patients attending chronic follow-up units of selected public hospitals in Addis Ababa, Ethiopia. / A. Tibebu, D. Mengistu, L.N. Bulto // *International Journal of Health Sciences (Qassim)*. – 2017. - №11 (4). – P. 47–52.
146. Tóth, K. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). / K. Tóth, PIANIST Investigators. // *American Journal of Cardiovascular Drugs*. – 2014. - V. 14. – I. 2. - P. 137-145.
147. Townsend, N. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. / N. Townsend, L. Wilson, P. Bhatnagar et al. // *European Heart Journal*. – 2016. - №37. – P. 3232–3245.
148. Turnbull, F. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. / F. Turnbull, M. Woodward, B. Neal et al. // *European Heart Journal*. – 2008. - №29. – P. 2669–2680.
149. Volpe, M. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination. / M. Volpe, L. Christian Rump, B. Ammentorp, P. Laeis // *Clinical Drug Investigation*. – 2012. - №32. – P. 649–664.
150. Wald, D. Combination therapy vs. monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials. / D. Wald, M. Law, J. Morris, J. Bestwick, N. Wald // *Am J Med*. - 2009. - №122. – P. 290–300.
151. Wang, X. Adherence to Antihypertensive Triple-Combination Therapy Among Patients Enrolled in a Medicare Advantage Plan. / X. Wang, H. Chen, E. Essien, J. Wu et al. // *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. – 2019. - №25 (6). – P. 678-686.

152. Ware, J.E. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual. / J.E. Ware, M. Kosinski, S.D. Keller // The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass.-1994.
153. Wilkins, E. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. / E. Wilkins, L. Wilson, K. Wickramasinghe et al. [edited by Susanne Logstrup] // European Heart Network. – Brussels: European Heart Network, 2017. – P. 188.
154. Williams, B. ESC Scientific Document Group; 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering et al. // European Heart Journal. – 2018. - №39 (33). – P. 3021–3104.
155. Williams, B. Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering et al. // Journal of Hypertension. - 2018. - №36 (10). – P. 1953–2041.
156. Willis, K. KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. /K. Willis, M. Cheung, S. Slifer et al. // Kidney International Supplements. – 2013. - №3 (1). –P. 1-163.
157. Wright J., Musini V., Gill R. First-line drugs for hypertension. /J. Wright, V. Musini, R. Gill // The Cochrane database of systematic reviews. – 2018. [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001841.pub3>.
158. Yang, L. Bradykinin receptor in immune-mediated renal tubular injury in trichloroethylene-sensitized mice: Impact on NF- $\kappa$ B signaling pathway. / L. Yang, J. Zhang, N. Li et al. // Journal of Immunotoxicology. – 2018. - №15 (1). – P. 126-136., Yousif, M. Angiotensin – (1-7)-dependent vasorelaxation of the renal artery exhibits unique angiotensin and bradykinin receptor selectivity. /M. Yousif, I. Benter, D. Diz, M. Chappell. // Peptides. – 2017. - №90. - P. 10-16.

159. Yousif, M. Angiotensin – (1-7)-dependent vasorelaxation of the renal artery exhibits unique angiotensin and bradikinin receptor selectivity. /M. Yousif, I. Benter, D. Diz, M. Chappell. // Peptides. – 2017. - №90. - P. 10-16.
160. Zanchetti, A. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: an analysis of findings from the VALUE trial. / A. Zanchetti, S. Julius, S. Kjeldsen et al. // Journal of Hypertension. – 2006. - №24. – P. 2163–2168.

**ПРИЛОЖЕНИЕ 1****Опросник Мориски-Грина 4 (MMAS-4)**

1). Забывали ли Вы когда-либо принять препараты?

Забывал-0

Не забывал-1

2). Относятся ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарств?

Да-0

Нет-1

3). Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?

Пропускаю-0

Не пропускаю-1

4). Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, не пропускаете ли Вы следующий прием?

Пропускаю-0

Не пропускаю-1



## ПРИЛОЖЕНИЕ 2

### Опросник качества жизни (SF-36)

(обведите одну цифру)

1. В целом Вы бы оценили состояние Вашего здоровья:

- Отличное ..... 1
- Очень хорошее ..... 2
- Хорошее ..... 3
- Посредственное ..... 4
- Плохое ..... 5

2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье *сейчас* по сравнению с тем, что было *год назад*:

- Значительно лучше, чем год назад ..... 1
- Несколько лучше, чем год назад ..... 2
- Примерно так же, как год назад ..... 3
- Несколько хуже, чем год назад ..... 4
- Гораздо хуже, чем год назад ..... 5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени?

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограни- чивает
А. Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта.	1	2	3
Б. Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды.	1	2	3
В. Поднять или нести сумку с продуктами.	1	2	3
Г. Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов.	1	2	3
Д. Подняться пешком по лестнице на один пролет.	1	2	3
Е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки.	1	2	3

Ж. Пройти расстояние более одного километра.	1	2	3
З. Пройти расстояние в несколько кварталов.	1	2	3
И. Пройти расстояние в один квартал.	1	2	3
К. Самостоятельно вымыться, одеться.	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего:

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	Нет
А. Пришлось сократить <i>количество времени</i> , затрачиваемое на работу или другие дела.	1	2
Б. <i>Выполнили меньше</i> , чем хотели.	1	2
В. Вы были ограничены в выполнении какого-либо <i>определенного вида</i> работ или другой деятельности.	1	2
Г. Были <i>трудности</i> при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий).	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	Нет
А. Пришлось сократить <i>количество времени</i> , затрачиваемого на работу или другие дела.	1	2
Б. <i>Выполнили меньше</i> , чем хотели.	1	2
В. Выполняли свою работу или другие дела не так <i>аккуратно</i> , как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое и эмоциональное состояние в течение *последних 4 недель* мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?

- Совсем не мешало ..... 1  
 Немного..... 2  
 Умеренно ..... 3  
 Сильно..... 4  
 Очень сильно ..... 5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели?

- Совсем не испытывал(а)..... 1  
 Очень слабую..... 2  
 Слабую ..... 3  
 Умеренную..... 4  
 Сильную ..... 5  
 Очень сильную.....6

8. В какой степени боль в течение последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома или по дому)?

- Совсем не мешала ..... 1  
 Немного..... 2  
 Умеренно ..... 3  
 Сильно..... 4  
 Очень сильно ..... 5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям.

	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А. Вы чувствовали себя бодр(ым/ой)?	1	2	3	4	5	6
Б. Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В. Вы чувствовали себя так(им/ой) подавленн(ым/ой) что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г. Вы чувствовали себя спокойн(ым/ой) и	1	2	3	4	5	6

умиротворенн(ым/ой)?						
Д. Вы чувствовали себя полн(ым/ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е. Вы чувствовали себя упавш(им/ой) духом и печальн(ым/ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж. Вы чувствовали себя измученн(ым/ой)?	1	2	3	4	5	6
З. Вы чувствовали себя счастлив(ым/ой)?	1	2	3	4	5	6
И. Вы чувствовали себя уставш(им/ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т.п.)?

- Все время ..... 1  
 Большую часть времени ..... 2  
 Иногда ..... 3  
 Редко ..... 4  
 Ни разу ..... 5

11. Насколько **ВЕРНЫМ** или **НЕВЕРНЫМ** представляются по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений?

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Определенно неверно
а. Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
б. Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
в. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
г. У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5