

РІЗНІ МЕТОДИ ВИЗНАЧЕННЯ ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ ІЗ РЕЗИСТЕНТНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ (ПІЛОТНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

О. Л. Рековець, Ю. М. Сіренко

ДУ ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ, Україна

Ключові слова:
резистентна
артеріальна гіпертензія,
прихильність
до лікування, визначення
препаратів у сечі,
анкетування.

Клінічна та
експериментальна
патологія 2023. Т.22,
№1 (83). С. 24-32.

DOI:10.24061/1727-4338.
XXII.1.83.2023.05

E-mail:
recovets@ukr.net

Погана прихильність до лікування є однією з причин недосягнення цільового рівня артеріального тиску та наслідків у вигляді розвитку серцево-судинних ускладнень.
Мета роботи – здійснити аналіз прихильності до лікування різними методами пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією та визначити шляхи подолання неприхильності до лікування.

Матеріали та методи. У дослідження включено 12 пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією (АГ) (чоловіки та жінки віком старших за 18 років за умови, що середній рівень офісного артеріального тиску (АТ) був більшим за 140/90 мм рт.ст. при прийомі 3-х і більше антигіпертензивних препаратів, із фіксованою комбінацією валсартану, амлодипіну та гідрохлортіазиду. Для визначення прихильності до лікування проводили анкетування та визначення препаратів у сечі в центральній лабораторії за методом хроматографії. Усім пацієнтам на початку проводили наступні дослідження: вимірювання офісного САТ, ДАТ та ЧСС. Тривалість спостереження становила 12 місяців.

Результати. Середній вік хворих становив $58,67 \pm 13,68$ роки. Чоловіків і жінок було порівну – 50 %/50 % (6/6). Ступінь зниження офісного АТ через 12 місяців лікування становив для САТ/ДАТ 35,5/16,7 мм рт.ст. ($p < 0,001$ для обох значень) на фоні фіксованої потрійної комбінації валсартан/амлодипін/гідрохлортіазид. За визначенням препаратів у сечі 25 % пацієнтів ($n=3$) взагалі не приймали препарати. Результат опитування показав необхідність збільшення поінформованості пацієнтів щодо симптомів захворювання. Дані анкетування вказують на необхідність роз'яснення необхідності забезпечення постійного, тривалого самостійного контролю АТ та прийому антигіпертензивних засобів шляхом ведення щоденника з метою підвищення прихильності та ефективності лікування.

Висновки. У 25 % пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією не виявлено препаратів у сечі, тобто, вони були неприхильними до терапії.

Key words:
resistant arterial
hypertension, adherence to
treatment, determination
of drugs in urine,
questionnaires.

Clinical and experimental
pathology 2023. Vol.22,
№ 1 (83). P. 24-32.

DIFFERENT METHODS OF ADHERENCE TO THERAPY IN PATIENTS WITH RESISTANT HYPERTENSION (PILOT STUDY)

O. L. Rekovets, Yu. M. Sirenko

State University of the National Center «Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine named after Academician M. D. Strazheska National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Poor adherence to treatment is one of the reasons for not reaching the target level of blood pressure and the consequences in the form of the development of cardiovascular complications.

Aim – to analysis adherence to treatment of patients with resistant arterial hypertension by various methods and to determine ways to overcome non-adherence to treatment.

Material and methods. 12 patients with resistant hypertension were included into the study. Men and women over the age of 18 were included, provided that the average level of office blood pressure was greater than 140/90 mm Hg when taking 3 or more antihypertensive drugs included with fixed combination of valsartan, amlodipine, hydrochlorothiazide. To determine adherence to treatment, questionnaires and determination of drugs in urine were performed in the central laboratory using the chromatography method. All patients underwent the following studies at the beginning: measurement of office SBP, DBP, and heart rate. The duration of observation was 12 months.

Results. The average age of the patients was $58,67 \pm 13,68$ years. Men and women – 50 %/50 % ($n=6/6$). The degree of decrease in office blood pressure after 12 months of treatment was for SBP/DBP – 35.5/16.7 mm Hg, ($p < 0.001$ for both values) against a background of a fixed triple combination of valsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide. According to the determination of drugs in the urine, we found that 25 % of patients ($n=3$) did not take drugs at all. The result of the survey showed the need to increase

the awareness of patients about the symptoms of the disease. Survey data indicate the need to clarify the necessity to ensure continuous, long-term self-monitoring of blood pressure and taking antihypertensive drugs by keeping a diary in order to improve adherence and effectiveness of treatment.

Conclusion. *In 25 % of patients with resistant arterial hypertension, drugs were not detected in the urine at all, that is, they were nonadherence to therapy.*

Вступ

Погана прихильність до лікування є однією з причин недосягнення цільового рівня артеріального тиску та наслідків у вигляді розвитку серцево-судинних ускладнень.

У 2003 році Всесвітня організація охорони здоров'я визначила, що навіть у розвинених країнах лише 50 % пацієнтів із хронічними захворюваннями приймають препарати відповідно до призначень лікаря [13]. Серцево-судинні захворювання у сучасному світі є основною причиною смертності, інвалідизації та захворюваності населення [1, 2, 20].

Метою усіх стратегій лікування АГ є зниження САТ та ДАТ, як засобу запобігання ураження органів-мішеней та зменшення серцево-судинних захворювань, інсульту, захворювань нирок та інших небезпечних для життя захворювань.

Навіть за умови проведення адекватної антигіпертензивної терапії (АГТ) досягнення цільового рівня АТ в деяких випадках залишається складним завданням, зокрема, при резистентній артеріальній гіпертензії. Резистентна АГ визначається як стійке підвищення АТ вище цільового рівня, незважаючи на одночасне використання трьох і більше антигіпертензивних препаратів (АГП) різних класів в адекватних дозах, включаючи діуретик [19]. Навіть незначне зниження АТ супроводжується зменшенням серцево-судинної захворюваності та смертності [16]. Більшість пацієнтів із АГ потребують для досягнення цільового рівня АТ лікування більш ніж одним препаратом [17].

Численні дослідження показали стійку достовірну різницю в результатах лікування для прихильних і неприхильних пацієнтів [12, 17]. У літературі широко обговорюються розробка та розвиток стратегій щодо об'єктивізації оцінки, визначення реального впливу неприхильності при конкретних патологічних станах, а також способів її подолання. Багато теорій було запропоновано для пояснення прихильності до лікування. Модель інформаційно-мотиваційно-поведінкових навичок є однією з найбільш поширених для пояснення соціальної поведінки щодо прихильності до лікування серед хронічно хворих пацієнтів. Відповідно до цієї моделі такі три виміри впливають на поведінку прихильності: 1) інформація та знання про необхідність лікування, 2) мотивація щодо внесення необхідних змін у свою поведінку, 3) необхідні навички для досягнення бажаних змін поведінки [4, 5].

Одним із методів подолання неприхильності хворих до лікування є визначення суб'єктивних та емоційних переживань пацієнта протягом перебігу хвороби та на фоні лікування серцево-судинного захворювання методом анкетування або детального інтерв'ю із лікарем. Під час таких співбесід виникає можливість Клінічна та експериментальна патологія. 2023. Т.22, № 1 (83)

з'ясувати суб'єктивні фактори неприхильності, а також зробити спробу корекції поведінки хворого стосовно свого лікування. Цей метод є доступним та відносно не витратним для системи охорони здоров'я, але на сьогодні більшість експертів вважає, що найбільш точним та об'єктивним методом оцінки прихильності є пряме визначення вмісту препаратів або їх метаболітів у крові чи сечі [14, 15].

Мета роботи

Здійснити аналіз прихильності до лікування різними методами пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією та шляхи подолання неприхильності до лікування.

Матеріал та методи дослідження

Дослідження прихильності до лікування проведено у 12 хворих із резистентною артеріальною гіпертензією (РАГ) та складено на основі глибинного інтерв'ю щодо важливості поінформованості пацієнтів відносно серцево-судинного захворювання (ССЗ), алгоритму звернення пацієнтів до лікаря та дотримання призначеного режиму лікування для запобігання майбутніх ускладнень [13] та визначення препаратів у сечі.

У дослідження включено чоловіків та жінок віком старших за 18 років за умови, що середній рівень офісного АТ, виміряного в першій половині дня в положенні сидячи при прийомі 3-х і більше АГП був вищим за 140/90 мм рт.ст.. Середній вік хворих становив $58,67 \pm 13,68$ роки. Чоловіків і жінок було порівну – 50%/50% (6/6).

У дослідження не включали вагітних жінок, пацієнтів із некомпенсованими захворюваннями печінки (рівень АсАТ, АлАТ вище в три рази верхньої межі норми,) із серцевою недостатністю вище II функціонального класу (за Нью-Йоркською класифікацією), інфарктом міокарда (ІМ) чи гострим порушенням мозкового кровообігу, перенесеним менше, ніж 3 місяці до дослідження, декомпенсованим цукровим діабетом, після хірургічних втручань менше 3-х місяців тому, пацієнтів із вираженими ментальними порушеннями, набутими або вродженими вадами серця, нестабільною стенокардією, гострою серцевою недостатністю, а також пацієнтів, що брали участь в іншому дослідженні.

Дослідження проводили згідно Закону України «Про клінічні засоби» та за етичними принципами, що викладені в Хельсинській декларації, а також згідно «Інструкції з проведення клінічних досліджень та експертизі матеріалів при клінічних дослідженнях», що затверджена наказом МОЗ України від 01.11.2000 року. Протокол проведення дослідження було узгоджено із локальним етичним комітетом.

Усім пацієнтам на початку проводили наступні дослідження: вимірювання офісного САТ, ДАТ та ЧСС, на початку, 1-го, 2-го, 3-го, 6-го та через 12 місяців лікування.

Вимірювання САТ та ДАТ виконували в кабінеті лікаря в положенні сидячи тричі з інтервалом 1-2 хвилини за допомогою апарата Omron HEM 705IT (OmronHealth Care). Визначали середнє з трьох вимірів. ЧСС визначали після другого вимірювання.

Усі пацієнти приймали стандартизовану медикаментозну АГТ, що включала групи АГП, рекомендовані Європейським товариством гіпертензії для лікування хворих з АГ [19]. Призначення препаратів здійснювали відповідно до клінічних показів у кожного пацієнта та з урахуванням індивідуальної переносимості кожного препарату.

Лікування відбувалось у режимі «реального життя»: після призначення АГТ хворі продовжували амбулаторний прийом АГП під наглядом лікаря за місцем проживання, їм не проводили корекції терапії впродовж періоду між обстеженнями.

Для визначення прихильності до лікування проводили опитування та визначення препаратів у сечі за методом хроматографії [16]. Усі пацієнти, що були обрані для визначення препаратів у сечі, приймали фіксовану комбінацію валсартан/амлодіпін/гідрохлортіазид в максимально переносимій дозі.

Проведено опитування пацієнтів стосовно відношення до свого здоров'я впродовж життя. Питання, на які відповідали пацієнти протягом дослідження:

- Хвороба: обізнаність, знання, розуміння своєї хвороби, чи відслідковують основні показники? Як саме? Чи зацікавлені в додаткових методах контролю – наприклад, мобільний застосунок для контролю стенокардії?

- Лікування: залучені фахівці, рекомендації, призначення, тривалість. Діючі речовини, препарати, розуміння. Прихильність, виконання призначень лікаря?

- Чи шукають пацієнти допомоги фармацевтів, яка допомога потрібна? Що впливає на вибір препарату?

- Яку інформацію шукають пацієнти. Які джерела інформації є значущими і впливають на рішення про те, на що звернути увагу. Класичні джерела чи цифрові?

- Що впливало на рішення пацієнта щодо лікування? Які референтні групи можна виділити (лікарі, фармацевти, інші пацієнти, блогери тощо)?

Інтерв'ю включало наступні розділи: представлення та загальні дані щодо АГ, деталізований власний досвід хворого (вік, стать, сімейний статус і т.д.), деталізовані дані пацієнта, час появи перших симптомів, дії, коли з'явилися симптоми, тип та рівень контакту при наданні первинної медичної допомоги, емоційний стан протягом цього періоду часу, встановлений в цей час діагноз, характеристика спеціаліста та установи, до якого звернувся, тип проведених досліджень, емоції після встановлення діагнозу, інформація щодо порад та призначень лікаря після цього візиту, рекомендації щодо зміни

способу життя, початкова медикаментозна терапія, подальші зміни в терапії та прихильність до неї, динаміка симптомів, частота консультацій, джерела інформації.

Результати та їх обговорення

Серед опитаних превалювали сімейні особи – 10 пацієнтів.

На питання відносно їх матеріального стану частина опитаної аудиторії зауважувала на фінансові проблеми: часто придбання ліків, а в деяких випадках електронного тонометру викликала складнощі. Серед респондентів трохи більше половини складають пенсіонери (єдиний прибуток) (n=7) або безробітні (n=3), один інвалід з приводу перенесеного ІМ (n=1). 4 пацієнти мали цукровий діабет. Були зазначені випадки, коли пацієнти просили рекомендувати більш дешевих препаратів.

Більшість хворих вважали, що ведуть малорухливий спосіб життя (пенсіонери), всі визнали, що у них відсутня практика регулярних фізичних навантажень. Переважна більшість не контролювала масу тіла до початку захворювання та не дотримувалася принципів здорового харчування. Показники вмісту загального холестерину були підвищені у переважній більшості опитаних, пацієнти не контролювали рівень холестерину. Тільки один пацієнт із перенесеним ІМ знав та контролював свій рівень холестерину крові.

Практично всі респонденти зазначали, що у сім'ї старші родичі мають/або мали значні проблеми із серцево-судинною системою.

Ми розділили опитаних пацієнтів на три умовні типи:

1. Пацієнти на початковій стадії захворювання. Захворювання було діагностовано до 50 років, симптоми проявляються нерегулярно, принципово не впливають на якість життя. Діагностовано лише АГ.

2. Пацієнти з вираженою симптоматикою. Це був найбільш поширений тип пацієнтів серед респондентів дослідження. Симптоми виражені, в анамнезі є досвід серцевих нападів. Захворювання помітно впливає на якість життя.

3. Пацієнти з обтяженим анамнезом. Характерна наявність ССЗ, як правило, діагностовано ІХС, стенокардію та АГ, більше занепокоєння викликає стенокардія. Часто виражена коморбідність (цукровий діабет, тощо).

Для пацієнтів із вираженою симптоматикою характерним було те, що найчастіше діагноз був поставлений після 50 років. Під час діагностики більшість були ще активно працюючими особами. Загалом значних скарг на здоров'я до прояву ІХС та/або АГ не мали. За наявності інших хронічних захворювань (наприклад, діабет) характерний частково контрольований перебіг. Діагностика відбулася швидше на запущеній стадії, хворі зауважують негативний вплив хвороби на якість життя, навіть при виконанні повсякденних завдань.

Оцінку результатів опитування проводили за такими напрямками: період до встановлення Клінічна та експериментальна патологія. 2023. Т.22, № 1 (83)

діагнозу, звернення до лікаря та комунікація з ним, призначення лікування та дотримання прихильності до нього, джерела інформації для хворого.

За словами опитаних перші симптоми виникли за 1-3 роки до встановлення діагнозу. Першими симптомами захворювання були: погане загальне самопочуття, підвищена стомлюваність, проблеми зі сном, підвищена пітливість, при АГ – досить сильний головний біль, рідше – запаморочення. Іноді пацієнти на початковій стадії захворювання бачили «мушки» перед очима.

На початку захворювання симптоми не сприймалися пацієнтами серйозно і не асоціювалися з хронічним захворюванням – розцінювали їх як тимчасове нездужання, або відносили до неминучих вікових змін організму (характерно для пацієнтів після 50 років). Але з часом відбувалася зміна сприйняття симптомів. При негативній динаміці розвитку симптомів напади траплялися частіше (наприклад, спочатку 1 раз на 3 місяці, потім – 4 рази на місяць), були більш інтенсивними. Пацієнти з вираженими симптомами та з обтяженим анамнезом у першу чергу відзначали вплив на виконання звичних справ (швидке настання втоми, було складно швидко чи довго ходити, необхідність прилягти).

Спочатку пацієнти сприймали появу симптомів як наслідок загальних факторів: стрес, нервозність, надмірні переживання. Поведінка пацієнтів після появи перших симптомів включала, в першу чергу, обговорення свого стану та питання щодо проявів симптомів у колі оточення. Більш рідким варіантом спроби розуміння симптомів було звернення пацієнтів до інтернету – через пошуковик намагалися розібратися у проблемі. Завчасне звернення до лікаря у превентивних цілях опитані пацієнти не відзначали.

Діагностика та початок лікування стають періодом найбільш активного пошуку інформації щодо захворювання. Найбільшим авторитетом у всіх опитаних користується лікар – часто зазначається довіра до рекомендацій «свого» лікаря. Однак, доступ до цього джерела інформації обмежений (не всі пацієнти мають номер телефону для зв'язку, а якщо мають, то намагаються не турбувати без вагомої потреби). На другому місці було активне користування інтернетом для розуміння свого захворювання – специфіки, профілактики та лікування. Для більш старшої аудиторії актуальними, звичними залишалися друковані матеріали. На думку опитаних, фармацевт не вважався авторитетом, компетентним у питанні лікування АГ, а був зацікавленою особою у продажі – пацієнти були не схильні змінювати призначення під впливом фармацевта.

Найпоширеніша модель поведінки – звернення до сімейного лікаря у поліклініку за місцем проживання. Більшість опитаних починали лікування відразу після призначення терапії. Рідше деякі пацієнти на початковій стадії та із вираженими симптомами відзначали відтермінування лікування (від кількох днів до кількох місяців). Причини такого відтермінування лікування: сподівання, що симптоми зникнуть, стан полегшиться без лікування, а також

уточнення пацієнтом механізму дії прописаних препаратів та побічних ефектів (перегляд інструкції з упаковки або в інтернеті).

Відповідаючи на запитання щодо прихильності до призначеної медикаментозної терапії пацієнти оцінювали себе як дисциплінованих. Для розгляду типових порушень режиму лікування ми розділили їх на 2 види: свідомі та незаплановані порушення. Свідомі порушення були більш тривалими (за словами респондентів, до кількох місяців) при доброму самопочутті, або це були цілеспрямовані паузи, спрямовані на корекцію дозування препаратів чи для виключення так званого «звикання до препаратів». Незаплановані порушення асоціювалися із забуванням прийому, перемиканням на інші завдання або події, коли лікування стає другорядним.

Зі слів пацієнтів, якщо допускали паузи у режимі терапії, то рідше коригували дозування у бік зменшення. При поверненні до лікування, як правило, схему не узгоджували з лікарем – продовжували прийом за вже рекомендованою на попередньому візиті. Найбільш часто звернення до лікаря для оцінки стану та корекції лікування здійснювалося після перенесеного інтенсивного нападу. Важливо розуміти, що пацієнти можуть не зізнаватися лікуючому лікарю, що робили паузи в терапії, і тому цей момент слід ретельно з'ясувати. Для цього ми використали визначення препаратів у сечі наших пацієнтів.

На момент інтерв'ю усі 12 пацієнтів мали апарат для вимірювання АТ вдома. Більшість респондентів зазначила, що був відсутній чіткий режим вимірювання АТ. При продовженні лікування частіше декларувалося вимірювання АТ один або кілька разів на тиждень для контролю та/або вимірювання при погіршенні стану. Вимірювання часто відбувалося тоді, коли було зручно пацієнту – наприклад, 1 раз ввечері. Вимірювати вранці деякі пацієнти не встигали або забували. Вимірювання кілька разів на день у більшості випадків проводили у випадках поганого самопочуття, до та після прийому ліків.

При подальшому опитуванні було з'ясовано, що контроль стану пацієнта був більш ретельним упродовж перших 3-х місяців лікування. Протягом цього періоду лікарем призначалися регулярні візити, пацієнтів спонукали вести щоденники з показниками АТ і ЧСС. Також протягом цього періоду часу, згідно сучасних рекомендацій, відбувається підбір схеми лікування, стабілізація стану пацієнта. У подальшому рекомендується контрольний візит, наприклад, раз на півроку залежно від стану пацієнта. Пацієнтами в перші 1-3 місяці проводилося регулярне вимірювання показників АТ та ЧСС, значна частина аудиторії відзначала запис таких даних у щоденнику. Частина пацієнтів зізналася, що спочатку вимірювали АТ щодня (навіть кількаразово), надалі частота знижувалася до кількох разів на тиждень. При підборі терапії на початковому етапі лікування пацієнти охоче демонстрували дані щоденника лікарю. Поодинокі пацієнти вбачали користь щоденника АТ для себе – можливість

з часом побачити динаміку лікування. У подальшому у більшості випадків вимірювання АТ та ЧСС ставало ситуативним/нерегулярним, а також під час погіршення самопочуття або за підвищеного ризику виникнення нападу/стрибка тиску (стрес, різка зміна погоди). Як правило, такі дані не заносилися у щоденник. На практиці більшість пацієнтів поверталися до прийому ліків при погіршенні стану, а зверталися до лікаря – при зниженні ефективності призначеної терапії. У пацієнтів основний критерій оцінки ефективності терапії був суб'єктивним, базувався на самопочутті.

Більшість пацієнтів відмітили, що мають налагоджений зв'язок із лікарем. Опитані пацієнти не схильні змінювати призначення препаратів, які входять до схеми, без згоди лікаря. Частина опитаних зазначила заміну деяких препаратів після контрольного візиту до лікаря або після загострення. Більшість пацієнтів відмітили, що мають налагоджений канал зв'язку з лікуючим лікарем: частіше месенджер (переважно Viber), а також – мобільний телефон, але, в той же час, зазначають, що намагаються не турбувати лікаря без причини. Найбільш частими були наступні можливі теми для комунікації: кризова ситуація (різкий стрибок тиску), що потребує коригування лікування, уточнення щодо взаємодії препаратів, у т.ч. від інших патологій. Однак частина пацієнтів відмітили, що не мали можливості оперативно зв'язатися з лікуючим лікарем – тільки під час візиту на прийом.

Для оцінки прихильності до терапії за вмістом препаратів у сечі у пацієнтів була проведена

стандартизація терапії фіксованою потрібною комбінацією валсартан/амлодипін/гідрохлортіазид та визначення препаратів (валсартан) у сечі в центральній лабораторії. Пацієнти були попереджені про визначення препаратів у сечі. Ми виявили, що 25 % пацієнтів (n=3) взагалі не приймали препарати навіть при тому, що їм не потрібно було їх купувати за власні кошти – вони отримували їх безкоштовно. Тобто, економічний чинник неприхильності до лікування був виключений із самого початку.

У подальшому, після обговорення з пацієнтами проблем прихильності до лікування, базуючись на доказах того, що вони не приймають призначене лікування у вигляді фіксованої комбінації, тільки після другого підтвердження про невиявлення препарату у сечі та другої розмови з пацієнтами, вони зізнавалися, що дійсно не приймали препарати. Логічного пояснення пацієнтами того, чому вони не приймали препарати, не було. Після повторних розмов із пацієнтами про необхідність прийому препаратів та ризику для їх здоров'я у вигляді ускладнень, таких як гостре порушення мозкового кровообігу або розвиток ІМ в разі відмови від регулярного прийому препаратів, пацієнти змінили своє відношення до призначеного лікування, відновили прийом препаратів на регулярній основі, в результаті чого відбулося досягнення цільових рівнів АТ.

Динаміка офісного АТ в групі пацієнтів, що отримували стандартизовану терапію валсартан/амлодипін/гідрохлортіазид, в яких визначали рівень препаратів у сечі, представлена в табл. 1.

Таблиця 1

Динаміка офісного систолічного, діастолічного АТ та частоти серцевих скорочень (M ± SD), (n=12)

Показник	Візит 1 (скрінінг)	Візит 2 (4 тижні)	Візит 3 (8 тижнів)	Візит 4 (12 тижнів)	Візит 5 (6 місяців)	Візит 6 (12 місяців)
САТ мм рт.ст.	172,6±17,3	154,6±15,3*	145,5±14,9*	138,1±13,6*	136,3±12,7*	137,1±11,6*
ДАТ мм рт.ст.	104,0±12,0	95,3±10,1*	92,3±11,4*	89,5±12,3*	86,7±14,6*	87,3±12,3*
ЧСС уд/хв	75,4±12,3	73,9±11,2	72,8±9,7	74,2±10,6	75,2±11,1	73,4±11,5

* – достовірність відмінностей порівняно з показником під час візиту 1, $p < 0.05$.

Як видно із даних таблиці, досягнення цільових рівнів АТ спостерігали через 12 тижнів після початку лікування.

Основний результат опитування показав необхідність збільшення поінформованості пацієнтів щодо симптомів захворювання. Це зумовлено високою часткою серед опитаних хворих, які були абсолютно не інформовані відносно симптомів ССЗ до встановлення діагнозу, а це може призвести до затримки звернення за медичною допомогою, відстрочення встановлення діагнозу і раннього початку лікування. Пацієнти не знали про фактори ризику ССЗ, а також чинники, які провокують серцеві напади (поведінкові, стрес, тощо). Ознайомлення широкого кола населення з цією інформацією може бути корисним для покращення виявлення хвороби на початкових стадіях. Крім того, поінформованість пацієнтів про ці фактори зможе допомогти їм уникнути погіршення захворювання.

Наше опитування показало також низьке залучення пацієнтів до моніторингу їх симптомів.

Це може асоціюватися із низькою прихильністю до терапії внаслідок неадекватної оцінки свого стану, а також неадекватного контролю симптомів при лікуванні. Відповіді респондентів показали, що найбільш результативним періодом, від якого залежить майбутня прихильність до лікування, є час встановлення діагнозу та призначення лікування (перші 1-3 місяці), коли пацієнти відчувають себе найбільш вразливими та найбільше довіряють лікарю. Використання методів моніторингу свого стану, таких як фіксовані щоденники (надані лікарем), або електронні додатки, програми для смартфонів або планшетів можуть допомогти пацієнтам слідкувати за симптомами, активно контактувати із лікарем при необхідності корекції лікування або загострення. Опитування висвітлило необхідність навчання пацієнта щодо розуміння суті його хвороби і, таким чином, його залучення до лікування та покращення співпраці з медичним персоналом.

Як відомо, прихильність пацієнтів до лікування зі збільшенням компонентів терапії пропорційно

зменшується [18, 20], а фіксована комбінація покращує прихильність до лікування [11].

У дослідженні P. Trenkwalder зі співавторами вивчали вплив комбінації амлодипіну 10 мг з валсартаном 160 мг на зниження АТ у пацієнтів із неконтрольованою АГ, що попередньо знаходилися на лікуванні комбінацією раміпріл 5 мг і фелодипін 5 мг [17]. У цьому 10-тижневому дослідженні на 133 пацієнтах досягнення цільових рівнів АТ (<140/90 мм рт.ст.) на фоні комбінації амлодипін 10 мг/валсартан 160 мг у пацієнтів із помірною АГ було зафіксовано у 63,8 % пацієнтів. Загальне зниження АТ в дослідженні склало 30,7/14,3 мм рт. ст. У підгрупі пацієнтів старших за 65 років зниження АТ при такій схемі лікування становило 15,4/8,4 мм рт. ст.

За даними S. Oparil зі співавторами в дослідженні EXTRA при порівняльному аналізі протягом 12 тижнів впливу інтенсивного та помірного лікування комбінацією амлодипіном/валсартаном (5/320 мг (зі збільшенням дози до 10/320 мг в групі інтенсивного лікування) або 5/160 мг) у пацієнтів із неконтрольованою АГ на фоні монотерапії блокаторами рецепторів АГ II (олмесартаном 20 або 40 мг) [9] було рандомізовано 728 пацієнтів, при необхідності додавався гідрохлортиазид 12,5-25 мг. Середні цифри офісного АТ на початку дослідження в групі інтенсивного лікування становили 163,9/95,5 мм рт.ст., у групі помірного лікування – 163,3/95,0 мм рт.ст. Інтенсивне лікування достовірно інтенсивніше знижувало цифри АТ – на 29,0/14,8 мм рт. ст. порівняно з групою помірного лікування 925,3/12,3 мм рт. ст.). Побічні реакції спостерігали в 36,3 % та у 37,6 % випадків у групах інтенсивного та помірного лікування відповідно. Периферійні набряки були частіше виражені в групі інтенсивного лікування – 8,7 % випадків порівняно з групою помірного лікування – 4,5 %. Більшість випадків периферійних набряків носили м'який характер, що не потребувало відміни лікування. Запаморочення та випадки гіпотензії було зареєстровано у 5,1 % та у 1,1 % випадків у групі інтенсивного лікування відповідно, та у 3,9 % і 0,8 % випадків у групі помірного лікування. Побічні реакції, що призвели до передчасного завершення дослідження, спостерігали у 2,4 % пацієнтів у групі інтенсивного лікування та у 5,3 % випадків у групі помірного лікування (у 2-х пацієнтів через набряки в групі інтенсивного лікування, а в групі помірного лікування через запаморочення, головний біль, ІМ, підвищення АТ та у 2-х пацієнтів – через периферійні набряки).

За даними літератури, прихильність до первинної профілактики серцево-судинних захворювань дуже низька, тому запропоновано багато можливостей для вдосконалення, навіть невелике покращення може посилити загальний терапевтичний ефект на додаток до окремих методів лікування. У 2022 році було сформовано консенсус щодо підвищення прихильності до лікування при ССЗ [5]. Повідомлялося, що недорогі втручання для покращення прихильності можуть зменшити витрати на охорону здоров'я та підвищити ефективність

Клінічна та експериментальна патологія. 2023. Т.22, № 1 (83)

лікування. Активне втручання у бар'єри, що перешкоджають покращенню прихильності, є найважливішим у популяційних підходах [3-8]. У короткостроковій перспективі це може спричинити збільшення витрат, але водночас – це інвестиція у скорочення дорогих витрат на медицину та зниження загальних витрат на охорону здоров'я.

Таким чином, проблема низької прихильності до терапії у пацієнтів з РАГ надзвичайно актуальна. Виявлення факторів, асоційованих із прихильністю, дозволить обґрунтувати виконання низки заходів для підвищення ефективності лікування пацієнтів із артеріальною гіпертензією. Отримані нами дані підтверджують дослідження, проведені в інших країнах, про асоціацію прихильності до таких факторів, тривалість захворювання [9, 10], рівень тривожних розладів [2, 4], наявність ускладнень, пов'язаних із підвищеним артеріальним тиском (інсульт, ІМ) [13, 14], відсутність симптомів захворювання [13, 16].

Дані літератури, попри відмінності систем надання допомоги та рівнів економічного розвитку в різних країнах, свідчать про схожість пацієнт-залежних причин неприхильності до терапії при ССЗ. Так, за даними I. Spoletini зі співавторами, вивчення пацієнт-залежних причин у 5 різних країнах за однією методикою анкетування та глибинним інтерв'ю 75 хронічних пацієнтів із ССЗ, були тотожними та співпадали із даними, отриманими у нашому дослідженні [15].

За даними дослідження S. Bansal із співавторами, повна прихильність до рекомендованої терапії при вторинній профілактиці була пов'язана з нижчою частотою розвитку коронарних подій та економією коштів, із пороговим ефектом при >80 % прихильності в популяції після ІМ [2]. Водночас, для накопичення користі, за даними цього дослідження, необхідно було підтримувати принаймні 40 % рівень тривалої прихильності. Автори впевнені, що впровадження нових підходів до покращення прихильності може значно зменшити серцево-судинні події [2, 6, 9].

Отже, можна констатувати, що результати нашого дослідження співпадають із даними багатьох інших досліджень та зробити висновок про доцільність призначення у пацієнтів із РАГ фіксованої комбінованої терапії валсартан/амлодипін/гідрохлортиазид, яка підвищує прихильність пацієнтів до лікування. Комбінована терапія рекомендована для пацієнтів із РАГ або високим серцево-судинним ризиком, у яких неможливо досягти цільових рівнів АТ в якості стартової терапії, вона дозволяє з часом збільшити прихильність до терапії і, відповідно, покращити результати лікування.

Обмеження дослідження

По-перше, розмір вибірки невеликий і не може бути репрезентативним для сукупності. Отже, результати не можна узагальнювати щодо популяції пацієнтів із АГ та РАГ. По-друге, через методологію опитування, супутні фактори та упередження, пов'язані з інтерв'ю, можуть призвести до переоцінки або недооцінки результатів.

Висновки

1. Основний результат опитування демонструє необхідність збільшення поінформованості пацієнтів щодо симптомів захворювання, роз'яснення важливості постійного, тривалого самостійного контролю артеріального тиску та прийому антигіпертензивних засобів з метою підвищення прихильності та ефективності лікування.

2. При визначенні прихильності до лікування за виявленням препаратів у сечі 25 % пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією не приймали взагалі призначені препарати, тобто у них була псевдорезистентність.

Перспективи подальших досліджень

Планується проведення подальших досліджень із визначенням концентрації препарату в сечі на більшій популяції хворих.

Список літератури

- Baber U, Blaha MJ, Mehran R. Medication Nonadherence: A Challenging Conundrum for Clinical Trials, Patients, and Clinicians. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(8):779-82. doi: 10.1016/j.jacc.2022.06.010
- Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, Wei HG, Freeman A, Spettell C, et al. Assessing the Impact of Medication Adherence on Long-Term Cardiovascular Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(8):789-801. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.005
- Garcia RA, Spertus JA, Benton MC, Jones PG, Mark DB, Newman JD, et al. Association of Medication Adherence With Health Outcomes in the ISCHEMIA Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(8):755-65. doi: 10.1016/j.jacc.2022.05.045
- Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2002[cited 2023 Apr 29];(2): CD000011. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000011/epdf/full> doi: 10.1002/14651858.cd000011
- Ihm SH, Kim KI, Lee KJ, Won JW, Na JO, Rha SW, et al. Interventions for Adherence Improvement in the Primary Prevention of Cardiovascular Diseases: Expert Consensus Statement. *Korean Circ J.* 2022;52(1):1-33. doi: 10.4070/kcj.2021.0226
- Iskedjian M, Einarson TR, MacKeigan LD, Shear N, Addis A, Mittmann N, et al. Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: evidence from a meta-analysis. *Clin Ther.* 2002;24(2):302-16. doi: 10.1016/s0149-2918(02)85026-3
- Kvarnström K, Westerholm A, Airaksinen M, Liira H. Factors Contributing to Medication Adherence in Patients with a Chronic Condition: A Scoping Review of Qualitative Research. *Pharmaceutics [Internet].* 2021[cited 2023 Apr 29];13(7):1100. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8309154/pdf/pharmaceutics-13-01100.pdf> doi: 10.3390/pharmaceutics13071100
- Morgan SG, Lee A. Cost-related non-adherence to prescribed medicines among older adults: a cross-sectional analysis of a survey in 11 developed countries. *BMJ Open [Internet].* 2017[cited 2023 Apr 29];7(1): e014287. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5293866/pdf/bmjopen-2016-014287.pdf> doi: 10.1136/bmjopen-2016-014287
- Oparil S, Giles T, Ofili EO, Pitt B, Seifu Y, Hilkert R, et al. Moderate versus intensive treatment of hypertension with amlodipine/valsartan for patients uncontrolled on angiotensin receptor blocker monotherapy. *J Hypertens.* 2011;29(1):161-70. doi: 10.1097/hjh.0b013e32834000a7
- Palmer MJ, Barnard S, Perel P, Free C. Mobile phone-based interventions for improving adherence to medication prescribed for the primary prevention of cardiovascular disease in adults. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2018[cited 2023 Apr 29];6(6): CD012675. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6513181/pdf/CD012675.pdf> doi: 10.1002/14651858.cd012675.pub2
- Philipp T, Smith TR, Glazer R, Wernsing M, Yen J, Jin J, et al. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther.* 2007;29(4):563-80. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.03.018
- Poldermans D, Glazes R, Kargiannis S, Wernsing M, Kaczor J, Chiang YT, et al. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension. *Clin Ther.* 2007;29(2):279-89. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.02.003
- Sabaté E, editor. *Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action.* Geneva: Switzerland: World Health Organization; 2003. 208 p.
- Solomon SD, Verma A, Desai A, Hassanein A, Izzo J, Oparil S, et al. Effect of intensive versus standard blood pressure lowering on diastolic function in patients with uncontrolled hypertension and diastolic dysfunction. *Hypertension.* 2010;55(2):241-8. doi: 10.1161/hypertensionaha.109.138529
- Spoletini I, Ferrari R, Rosano GMC. Living with stable angina: patients' pathway and needs in angina. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2020;21(5):377-82. doi: 10.2459/jcm.0000000000000954
- Tomaszewski M, White C, Patel P, Masca N, Damani R, Hepworth J, et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart.* 2014;100(11):855-61. doi: 10.1136/heartjnl-2013-305063
- Trenkwalder P, Schaetzel R, Borbas E, Handrock R, Klebs S. Combination of amlodipine 10 mg and valsartan 160 mg lowers blood pressure in patients with hypertension not controlled by an ACE inhibitor/CCB combination. *Blood Press Suppl.* 2008;2:13-21. doi: 10.1080/08038020802488855
- Valgimigli M, Garcia-Garcia HM, Vrijens B, Vranckx P, McFadden EP, Costa F, et al. Standardized classification and framework for reporting, interpreting, and analysing medication non-adherence in cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Non-adherence Academic Research Consortium (NARC). *Eur Heart J.* 2019;40(25):2070-85. doi: 10.1093/eurheartj/ehy377
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Wolf MS, Davis TC, Curtis LM, Bailey SC, Knox JP, Bergeron A, et al. A Patient-Centered Prescription Drug Label to Promote Appropriate Medication Use and Adherence. *J Gen Intern Med.* 2016;31(12):1482-9. doi: 10.1007/s11606-016-3816-x

References

- Baber U, Blaha MJ, Mehran R. Medication Nonadherence: A Challenging Conundrum for Clinical Trials, Patients, and Clinicians. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(8):779-82. doi: 10.1016/j.jacc.2022.06.010
- Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, Wei HG, Freeman A, Spettell C, et al. Assessing the Impact of Medication Adherence
Клінічна та експериментальна патологія. 2023. Т.22, № 1 (83)

- on Long-Term Cardiovascular Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(8):789-801. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.005
3. Garcia RA, Spertus JA, Benton MC, Jones PG, Mark DB, Newman JD, et al. Association of Medication Adherence With Health Outcomes in the ISCHEMIA Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(8):755-65. doi: 10.1016/j.jacc.2022.05.045
 4. Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2002[cited 2023 Apr 29];(2): CD000011. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000011/epdf/full> doi: 10.1002/14651858.cd000011
 5. Ihm SH, Kim KI, Lee KJ, Won JW, Na JO, Rha SW, et al. Interventions for Adherence Improvement in the Primary Prevention of Cardiovascular Diseases: Expert Consensus Statement. *Korean Circ J*. 2022;52(1):1-33. doi: 10.4070/kcj.2021.0226
 6. Iskedjian M, Einarson TR, MacKeigan LD, Shear N, Addis A, Mittmann N, et al. Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: evidence from a meta-analysis. *Clin Ther*. 2002;24(2):302-16. doi: 10.1016/s10149-2918(02)85026-3
 7. Kvarnström K, Westerholm A, Airaksinen M, Liira H. Factors Contributing to Medication Adherence in Patients with a Chronic Condition: A Scoping Review of Qualitative Research. *Pharmaceutics* [Internet]. 2021[cited 2023 Apr 29];13(7):1100. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8309154/pdf/pharmaceutics-13-01100.pdf> doi: 10.3390/pharmaceutics13071100
 8. Morgan SG, Lee A. Cost-related non-adherence to prescribed medicines among older adults: a cross-sectional analysis of a survey in 11 developed countries. *BMJ Open* [Internet]. 2017[cited 2023 Apr 29];7(1): e014287. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5293866/pdf/bmjopen-2016-014287.pdf> doi: 10.1136/bmjopen-2016-014287
 9. Oparil S, Giles T, Ofili EO, Pitt B, Seifu Y, Hilkert R, et al. Moderate versus intensive treatment of hypertension with amlodipine/valsartan for patients uncontrolled on angiotensin receptor blocker monotherapy. *J Hypertens*. 2011;29(1):161-70. doi: 10.1097/hjh.0b013e32834000a7
 10. Palmer MJ, Barnard S, Perel P, Free C. Mobile phone-based interventions for improving adherence to medication prescribed for the primary prevention of cardiovascular disease in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018[cited 2023 Apr 29];6(6): CD012675. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6513181/pdf/CD012675.pdf> doi: 10.1002/14651858.cd012675.pub2
 11. Philipp T, Smith TR, Glazer R, Wernsing M, Yen J, Jin J, et al. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther*. 2007;29(4):563-80. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.03.018
 12. Poldermans D, Glazes R, Kargiannis S, Wernsing M, Kaczor J, Chiang YT, et al. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension. *Clin Ther*. 2007;29(2):279-89. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.02.003
 13. Sabaté E, editor. *Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action*. Geneva: Switzerland: World Health Organization; 2003. 208 p.
 14. Solomon SD, Verma A, Desai A, Hassanein A, Izzo J, Oparil S, et al. Effect of intensive versus standard blood pressure lowering on diastolic function in patients with uncontrolled hypertension and diastolic dysfunction. *Hypertension*. 2010;55(2):241-8. doi: 10.1161/hypertensionaha.109.138529
 15. Spoletini I, Ferrari R, Rosano GMC. Living with stable angina: patients' pathway and needs in angina. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2020;21(5):377-82. doi: 10.2459/jcm.0000000000000954
 16. Tomaszewski M, White C, Patel P, Masca N, Damani R, Hepworth J, et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart*. 2014;100(11):855-61. doi: 10.1136/heartjnl-2013-305063
 17. Trenkwalder P, Schaetzel R, Borbas E, Handrock R, Klebs S. Combination of amlodipine 10 mg and valsartan 160 mg lowers blood pressure in patients with hypertension not controlled by an ACE inhibitor/CCB combination. *Blood Press Suppl*. 2008;2:13-21. doi: 10.1080/08038020802488855
 18. Valgimigli M, Garcia-Garcia HM, Vrijens B, Vranckx P, McFadden EP, Costa F, et al. Standardized classification and framework for reporting, interpreting, and analysing medication non-adherence in cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Non-adherence Academic Research Consortium (NARC). *Eur Heart J*. 2019;40(25):2070-85. doi: 10.1093/eurheartj/ehy377
 19. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
 20. Wolf MS, Davis TC, Curtis LM, Bailey SC, Knox JP, Bergeron A, et al. A Patient-Centered Prescription Drug Label to Promote Appropriate Medication Use and Adherence. *J Gen Intern Med*. 2016;31(12):1482-9. doi: 10.1007/s11606-016-3816-x

Відомості про авторів:

Рековець О. Л. – к.мед.н, старший науковий співробітник відділу вторинних і легеневих гіпертензій, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, Україна.

E-mail: recovets@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3925-2948>

Сіренко Ю. М. – д.мед.н., професор, керівник відділу вторинних і легеневих гіпертензій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, Україна.

E-mail: sirenkoju@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4091-4910>

Information about the authors:

Rekovets O. L. – MD, PhD, Senior Research Worker, Department of Secondary and Pulmonary Hypertension, «NSC «Institute of Cardiology, Clinical and Regeneration Medicine named after Academician MD Strazheska» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Клінічна та експериментальна патологія. 2023. Т.22, № 1 (83)

ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua>

E-mail: recovets@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3925-2948>

Sirenko Yu. M. – MD, PhD, prof. Head of the Department of Secondary and Pulmonary Hypertension, State Institution «NSC «Institute of Cardiology, Clinical and Regeneration Medicine named after Academician MD Strazheska» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

E-mail: sirenkoyu@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4091-4910>

Стаття надійшла до редакції 14.03.2023

© О. Л. Рековець, Ю. М. Сіренко

