

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 615.035.4: 616.12-008.313.2

Оценка приверженности к терапии у коморбидных больных

Л. Д. Хидирова, Д. А. Яхонтов, П. Г. Мадонов
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Новосибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Новосибирск, Россия

Контактная информация:

Хидирова Людмила Даудовна,
ФГБОУ ВО Новосибирский ГМУ
Минздрава России,
Красный пр., д. 52, г. Новосибирск,
Россия, 630091.
E-mail: h_ludmila73@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
07.12.22 и принята к печати 27.01.23.*

Резюме

Цель исследования — оценить приверженность терапии у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и фибрилляцией предсердий (ФП) в сочетании с экстракардиальной коморбидной патологией. **Материалы и методы.** В обсервационном когортном исследовании наблюдалось 884 пациента 45–65 лет с ФП (пароксизмальная и персистирующая форма) и АГ, в сочетании с экстракардиальными коморбидными заболеваниями: сахарный диабет (СД), $n = 123$; абдоминальное ожирение (АО), $n = 171$; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), $n = 137$, гипотиреоз, $n = 156$; тиреотоксикоз, $n = 112$. Группу сравнения составили 185 пациентов с ФП и АГ, без сопутствующей экстракардиальной патологии. В работе оценивались клинические, антропометрические показатели, тест для оценки приверженности Мориски–Грина. Все статистические расчеты проводили в программе Rstudio. **Результаты.** Среди больных с ФП и АГ было выявлено 66 % с сопутствующей экстракардиальной коморбидной патологией, из них с СД 20 % больных; ХОБЛ выявлена у 22 % пациентов, а АО отмечалось у 44 % пациентов, 6 % заболевания щитовидной железы. Установлено, что недостаточно приверженными (ПТ) были 15,2 % больных, не привержены к терапии (НПТ) — 37,2 %, а ПТ к терапии оказались только 47,8 % опрошенных. Определено, что длительность АГ не являлась значимой мотивацией, поскольку в группе НПТ отмечалась значимо большая длительность АГ по сравнению с группой ПТ (12,3 vs 10,5 лет; $p < 0,03$); при оценке приверженности в зависимости от формы ФП оказалось, что пациенты с постоянной формой ФП были более ПТ ($p = 0,001$), а при сравнительном анализе между клиническими группами, в зависимости от экстракардиальных заболеваний, не было выявлено статистически значимых различий. Сравнительный анализ пациентов НПТ и ПТ показал, что наибольшее применение имеют блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — до 66 %, при оценке использования фиксированных комбинаций (ФК) периндоприла (ФК индапамида/периндоприла и ФК амлодипина/индапамида/периндоприла) оказалось, что ПТ пациенты значимо чаще принимали их ($p = 0,003$; $p = 0,01$). На основании проведенного анализа установлено, что наличие семьи, высшего образования, уровень доходов, мотивация и доверие врачам являются значимыми факторами, повышающими приверженность лечению. **Заключение.** Главной причиной низкой приверженности, по результатам нашего исследования, явилась полипрагмазия, которая связана с применением большого количества препаратов и сложных схем лечения. Таким образом, ограничение применения ФК является одной из главных причин недостаточной приверженности и требует скорого решения.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких, гипотиреоз, тиреотоксикоз, приверженность терапии

Для цитирования: Хидирова Л. Д., Яхонтов Д. А., Мадонов П. Г. Оценка приверженности к терапии у коморбидных больных. Артериальная гипертензия. 2023;29(1):109–118. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-109-118

Assessment of adherence to therapy in comorbid patients

L. D. Khidirova, D. A. Yakhontov, P. G. Madonov
Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Corresponding author:
Lyudmila D. Khidirova,
Novosibirsk State Medical University,
52 Krasny Avenue, Novosibirsk,
630091 Russia.
E-mail: h_ludmila73@mail.ru

Received 7 December 2022;
accepted 27 January 2023.

Abstract

Objective. To evaluate adherence to therapy in patients with hypertension (HTN) and atrial fibrillation (AF) in combination with extracardiac comorbid pathology. **Design and methods.** In an observational cohort study, 884 patients aged 45–65 years with AF (paroxysmal and persistent form) and HTN were observed, in combination with extracardiac comorbid diseases: diabetes mellitus (DM), $n = 123$; abdominal obesity (AO), $n = 171$; chronic obstructive pulmonary disease (COPD), $n = 137$, hypothyroidism, $n = 156$; thyrotoxicosis, $n = 112$. The comparison group consisted of 185 patients with AF and HTN, without concomitant extracardiac pathology. Clinical, anthropometric parameters, the Morischi–Green adherence test were evaluated in the work. To assess the social aspects of low adherence, special questionnaires were developed. All statistical calculations were performed using the Rstudio program. **Results.** Among patients with AF and HTN, 66% had concomitant extracardiac comorbid pathology, 20% of them with DM; COPD was detected in 22% of patients, and AO was observed in 44% of patients, 6% patients had thyroid disease. 15,2% patients were insufficiently adherent (ADH), 37,2% were not adherent to therapy (NADH), and only 47,8% respondents were adherent to therapy. The duration of HTN was not a significant motivation for adherence, because the NADH group had a significantly longer duration of arterial hypertension compared with the ADH group (12.3 vs 10.5 years; $p < 0.03$); patients with the permanent form of AF were more than ADH ($p = 0,001$), and the adherence did not differ between groups depending on extracardiac diseases. The blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system showed the greatest use — up to 66%, while adherent patients were more likely to take single-pill combination (SPC) of perindopril (SPC indapamide/perindopril and SPC amlodipine/indapamide/perindopril) ($p = 0,003$; $p = 0,01$). Based on the analysis, it was found that the presence of a family, higher education, income level, motivation and trust in doctors are significant factors that increase adherence to treatment. **Conclusions.** The problem of non-commitment has been and remains one of the most complex and difficult to solve. The main reason for low adherence among patients with AF with concomitant extracardiac diseases was polypharmacy, and it is associated with the use of a large number of drugs and a complex treatment regimen. Thus, the limitation of the use of fixed combinations is one of the main reasons for the lack of adherence and needs to be addressed soon.

Key words: atrial fibrillation, hypertension, diabetes mellitus, obesity, chronic obstructive pulmonary disease, hypothyroidism, thyrotoxicosis, adherence

For citation: Khidirova LD, Yakhontov DA, Madonov PG. Assessment of adherence to therapy in comorbid patients. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(1):109–118. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-109-118

Введение

Проблема приверженности выполнению врачебных рекомендаций берет свое начало у истоков медицины, однако наибольшего развития и значимости она достигла в эру бурного развития фармакологии и фармакотерапии. Научному изучению проблемы приверженности скоро исполнится полвека: первая публикация, посвященная вопросам выполнения пациентами врачебных назначений, датируется 1967 годом, и число научных работ по этой теме неуклонно растет из года в год. Это свидетельствует о высокой значимости проблемы приверженности, что было отмечено в специальном докладе Всемирной организации здравоохранения [1].

В последние годы распространенность фибрилляции предсердий (ФП) неуклонно увеличивается, при этом истинная причина роста частоты ФП не может быть объяснена лишь увеличением продолжительности жизни людей, более частым поражением клапанов сердца или ростом распространенности инфаркта миокарда [2, 3]. Согласно действующим клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ФП, отмечается увеличение риска осложнений у больных с ФП, особенно в сочетании с артериальной гипертензией (АГ), и ежегодно госпитализируются до 30–40% пациентов, 20–30% всех инсультов связано с ФП, а дисфункция левого желудочка увеличивалась на 20–30% [4]. ФП развивается на фоне массы коморбидных состояний, которые могут как патогенетически способствовать прогрессированию ФП, так и обособленно снижать качество жизни пациентов, увеличивая шансы осложнений и внезапной сердечной смерти. Любые структурные заболевания сердечно-сосудистой системы, такие как АГ, хроническая сердечная недостаточность, могут способствовать медленной, но неуклонно прогрессирующей структурной перестройке желудочков и предсердий; этот процесс происходит в связи с пролиферацией и заменой фибробластов на миофибробласты, а также усиленным отложением соединительной ткани и фиброзом [5]. По мере накопления знаний о патогенезе ФП, и, в первую очередь, о вкладе сопутствующих заболеваний в течение этого процесса, становится сомнительным существование первичной или идиопатической ФП [6]. Так, в недавнем масштабном исследовании, участниками которого стали 3978 пациентов с ФП (Euro Heart Survey), частота идиопатического или первичного типа данной патологии наблюдалась всего лишь у 3% из выше указанного числа лиц [7]. Данные о том, что любая аритмия в целом имеет тенденцию к прогрессированию, не являются новыми, но в связи с ростом числа ФП в популяции и предположениями о том, что при на-

личии коморбидной патологии число новых случаев диагностирования будет только нарастать, свидетельствуют о росте интереса исследователей к этой проблеме [8]. За последние годы накопилось достаточно научных трудов, которые дают нам указания на ассоциированность ФП с легочной патологией, в частности хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [9–11]. Доказано, что сахарный диабет (СД) и/или АГ ассоциированы с развитием ФП [12]. Ожирение является наиболее частым спутником и лидирующим фактором риска развития АГ и способствует структурно-функциональной перестройке миокарда, описанной как феномен липотоксичности [13].

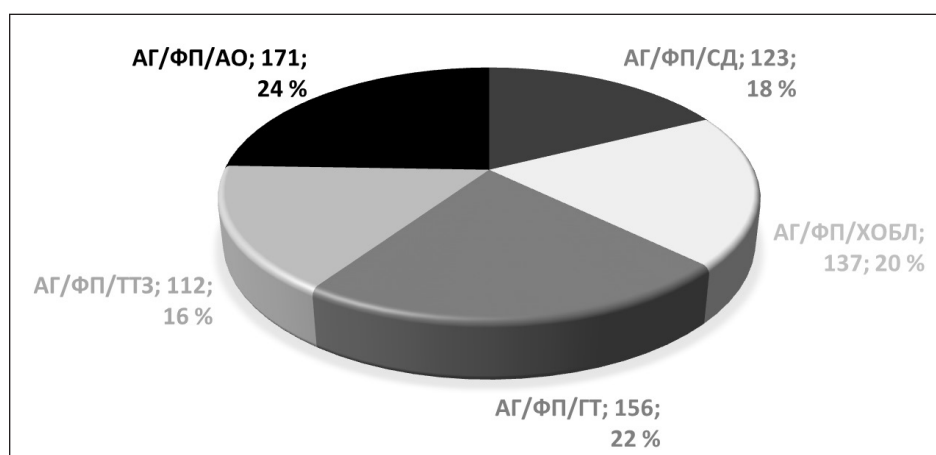
Наиболее уязвимыми в отношении неудовлетворительной приверженности лечению являются пациенты с хроническими коморбидными заболеваниями, требующими длительного, нередко пожизненного выполнения врачебных рекомендаций. Изложенные выше позиции определили цель настоящего исследования [14–17].

Цель исследования — изучить приверженность терапии у больных АГ и ФП с сопутствующей экстракардиальной коморбидной патологией.

Материалы и методы

В обсервационном когортном исследовании наблюдалось 884 пациента 45–65 лет с ФП (пароксизмальная, персистирующая и постоянная форма) и АГ, в сочетании с экстракардиальными коморбидными заболеваниями: СД, $n = 123$; абдоминальное ожирение (АО), $n = 171$; ХОБЛ, $n = 137$; гипотиреоз (ГТ), $n = 156$; тиреотоксикоз (ТТЗ), $n = 112$. Группу сравнения составили 185 пациентов с ФП и АГ, без сопутствующей экстракардиальной патологии. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие, утвержденное Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Новосибирский ГМУ Минздрава России (Протокол № 147 от 18 мая 2019 года). В работе оценивались клинические, антропометрические параметры, результаты инструментальной диагностики: электрокардиограмма, данные суточного мониторинга артериального давления. Приверженность к терапии оценивалась с помощью специализированного опросника Мориски–Грина, который валидирован и рекомендован к широкому применению. Пациент должен самостоятельно ответить на вопросы, выбирая один ответ из 2 вариантов ответов. Каждый ответ оценивается в 1 балл. При обработке подсчитывается суммарный балл. Комплаентными (ПТ) считаются больные, набравшие 4 балла. Больные, набравшие 2 балла и менее, считаются НПТ. Больные, набравшие 3 балла, счи-

Рисунок 1. Частота экстракардиальных коморбидных заболеваний среди больных артериальной гипертензией в сочетании с фибрилляцией предсердий



Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ФП — фибрилляция предсердий; АО — абдоминальное ожирение; СД — сахарный диабет; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ГП — гипотиреоз; ТТЗ — тиреотоксикоз.

таются недостаточно ПТ и находящимися в группе риска по развитию неприверженности. Для оценки социальных аспектов низкой приверженности была разработана специальная анкета, состоящая из 7 пунктов: 1. Оцените ваше семейное положение. 2. Укажите ваше образование. 3. Употребляете алкогольные напитки? Как часто? 4. Вы соблюдаете рекомендации лечащего врача? 5. Лечение для вас дорогостоящее? 6. Существует сложность режима лечения? Какая? 7. Что явилось причиной отмены лекарств самостоятельно (хорошее самочувствие; назначение к применению лекарств, наносящих вред организму; боязнь появления побочных эффектов, описанных в инструкции; фактическое появление побочных эффектов; стоимость лекарственных препаратов)?

Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался непарный U-критерий Манна–Уитни. Проводился расчет количества в каждой категории от общего числа пациентов для категориальных данных и сравнение групп точным двусторонним критерием Фишера между группами. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0,05$, то есть различие считалось статистически значимым, если $p < 0,05$. Все статистические расчеты проводились в программе Rstudio (version 0.99.879).

Результаты

Среди больных с ФП и АГ было выявлено 66 % пациентов с сопутствующей экстракардиальной коморбидной патологией, из них 14 % — с СД 2-го типа; 19 % — с АО; 15 % — с ХОБЛ; 18 % — с ГТ; 13 % — с ТТЗ (рис. 1).

В настоящем исследовании проведен анализ приверженности к терапии по специализированному опроснику — Мориски–Грина. При сравнительном анализе коморбидных клинических групп с наличием экстракардиальных заболеваний (АГ + ФП + СД, АГ + ФП + АО, АГ + ФП + ХОБЛ, АГ + ФП + ГП, АГ + ФП + ТТЗ) с группой сравнения (АГ + ФП без наличия экстракардиальных коморбидных заболеваний) статистически значимых отличий не выявлено, а при сравнении ПТ с НПТ установлены статистически значимые различия. Пациенты чаще отмечали, что относились невнимательно к часам приема препаратов и пропускали очередную дозу препарата. Проводилась оценка приверженности к проводимой терапии по всем 6 представленным клиническим группам, где НПТ считали пациентов, набравших 4 балла, ПТ — 2 и менее баллов (табл. 1). Таким образом, приверженность к терапии оказалась значимо низкой у всей когорты обследованных (больше НПТ пациентов, чем ПТ), а при сравнительном анализе между клиническими группами, в зависимости от экстракардиальных заболеваний, не было выявлено статистически значимых различий. В связи с этим нет необходимости дополнительной работы по повышению приверженности в отдельных группах пациентов, а надо говорить об этом в целом, поскольку общая приверженность остается низкой. Установлено, что недостаточно ПТ были 15,2 % больных, НПТ — 37,2 %, а ПТ оказались только 47,8 % опрошенных. Средний балл по 4-балльной шкале составил $1,9 \pm 1,1$ балла, что свидетельствует о низкой приверженности к лечению.

Установлено, что длительность АГ (больным АГ рекомендуется постоянный прием антигипер-

Таблица 1

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ В РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ГРУППАХ

Группа	ПТ	НПТ
ФП + АГ (n = 185)	25,4 %	74,6 %
ФП + АГ + СД (n = 123)	11,2 %	88,8 %
ФП + АГ + АО (n = 171)	48,8 %	51,2 %
ФП + АГ + ХОБЛ (n = 137)	31,4 %	68,6 %
ФП + АГ + ГТ (n = 156)	24,1 %	75,9 %
ФП + АГ + ТТЗ (n = 112)	19,2 %	80,8 %

Примечание: ПТ — приверженные к терапии; НПТ — неприверженные к терапии; ФП — фибрилляция предсердий; АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; АО — абдоминальное ожирение; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ГТ — гипотиреоз; ТТЗ — тиреотоксикоз.

Таблица 2

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ. РАСЧЕТ И СРАВНЕНИЕ БИНАРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕЖДУ ПРИВЕРЖЕННЫМИ К ТЕРАПИИ И НЕПРИВЕРЖЕННЫМИ К ТЕРАПИИ

Показатель	Группа с ПТ, n = 281	Группа с НПТ, n = 603	р-значение
Длительность АГ (годы)	10,5 [6; 13]	12,3 [9; 16]	0,030*
Форма ФП (%)			
Пароксизмальная	32,0	40,3	0,060
Персистирующая	52,0	49,3	0,070
Постоянная	16,0	10,4	0,001*

Примечание: ПТ — приверженные к терапии; НПТ — неприверженные к терапии; АГ — артериальная гипертензия; ФП — фибрилляция предсердий; * — $p < 0,05$ статистически значимые различия между группами.

тензивных препаратов) не явилась значимой мотивацией к приверженности лечению. Так, в группе НПТ значимо большая длительность течения АГ, чем в группе ПТ ($p < 0,03$). При оценке приверженности в зависимости от формы ФП оказалось, что пациенты с постоянной формой ФП были более приверженными к лечению ($p = 0,001$) (табл. 2). При оценке приверженности по возрастному показателю наилучшие показатели характеризовали возрастную категорию 55–60 лет, но не выявлено статистически значимой разницы в целом по группам, а также в гендерных подгруппах (табл. 3).

Анализ предшествовавшей терапии среди больных с НПТ и ПТ показал, что наибольшее применение имеют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) (периндоприл и лизиноприл) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) (лозартан и азилсартан) — до 66 %, из них ИАПФ чаще использовались в группе НПТ ($p = 0,04$). При оценке использования периндоприл-содержащих ФК (амлодипина/индапамида/периндоприла и индапамида/периндоприла) оказалось, что ПТ пациенты значимо чаще принимали ФК ($p = 0,003$; $p = 0,01$). Оценка частоты применения

БРА между группами НПТ и ПТ значимых различий не выявила.

В настоящее время современные ФК представлены различными дозировками, что позволяет пациенту не задумываться о назначенной врачом дозе и кратности приема препаратов. Таким образом, только 68 % опрошенных лиц принимали препараты в необходимой дозе и с необходимой кратностью (рис. 2).

Говоря об антикоагулянтной терапии, надо отметить, что данная когорта (884 пациента 45–65 лет с ФП и АГ, в сочетании с экстракардиальными коморбидными заболеваниями: СД, $n = 123$; АО, $n = 171$; ХОБЛ, $n = 137$; ГТ, $n = 156$; ТТЗ, $n = 112$ и группа сравнения — 185 пациентов ФП и АГ, без сопутствующей экстракардиальной патологии) с выраженным преимуществом принимает прямые пероральные антикоагулянты — до 80,1 %, тогда как варфарин принимают 16,5 % пациентов, а 3,4 % пациентов применяли антиагрегант — ацетилсалициловую кислоту. Высокая приверженность наиболее часто отмечалась по отношению к приему пероральных антикоагулянтов ($p = 0,004$) (рис. 3).

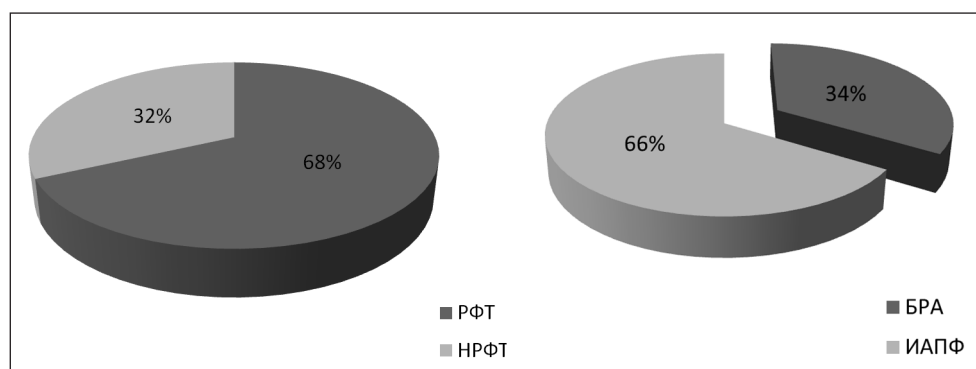
Таблица 3

**КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПО ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ТЕРАПИИ.
РАСЧЕТ И СРАВНЕНИЕ БИНАРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕЖДУ ПРИВЕРЖЕННЫМИ
И НЕПРИВЕРЖЕННЫМИ К ТЕРАПИИ**

Показатель	Группа с ПТ, n = 281	Группа с НПТ, n = 603	Значение, p
Возраст, годы	54 [52; 59]	55 [53; 60]	0,08
Пол, м/ж	56/49	104/99	0,06
Наличие семьи	77,8% [37%; 88%]	41,4% [17%; 52%]	0,02*
Высшее образование	78,1% [46%; 84%]	42,6% [27%; 54%]	0,004*
Уровень доходов	68,2% [42%; 75%]	43,1% [29%; 66%]	0,03*
Мотивация	88,7% [55%; 98%]	21,5% [12%; 34%]	0,05*
Доверие доктору	91,4% [67%; 99%]	64,5% [41%; 82%]	0,01*

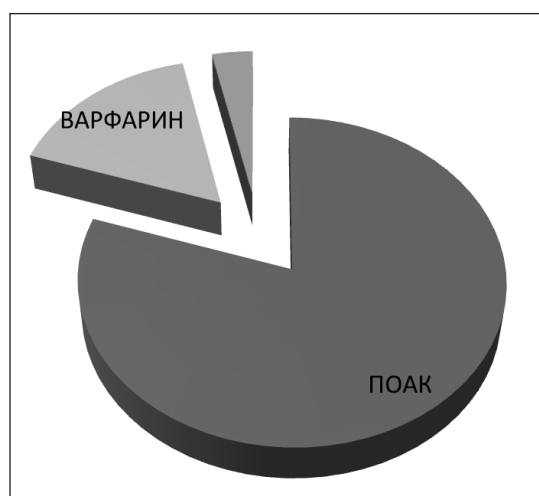
Примечание: ПТ — приверженные к терапии; НПТ — неприверженные к терапии; * — $p < 0,05$ статистически значимые различия между группами.

Рисунок 2. Фармакотерапия блокаторами РААС



Примечание: РФТ — рациональная фармакотерапия (с применением фиксированных комбинаций); НРФТ — нерациональная фармакотерапия; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II (свободные комбинации); ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (свободные комбинации).

Рисунок 3. Применение антикоагулянтной терапии в общей выборке

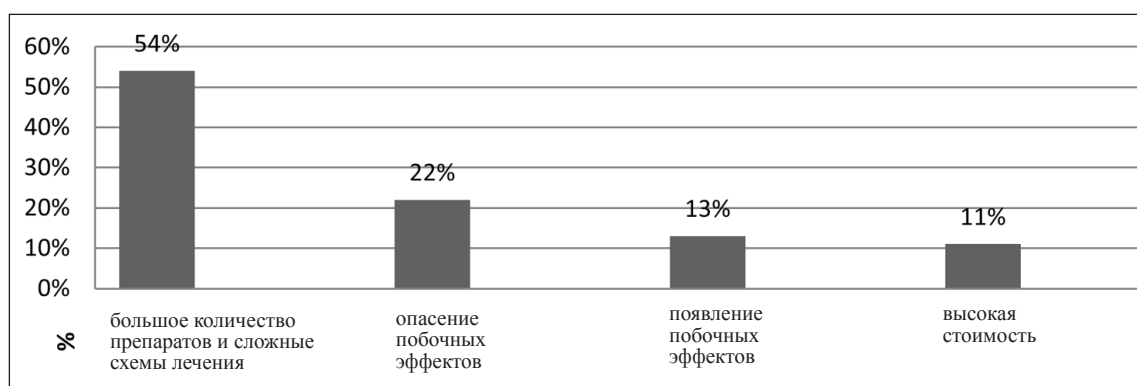


Примечание: ПОАК — пероральные антикоагулянты.

Для оценки социальных аспектов низкой приверженности была использована специально составленная анкета. При анализе полученных данных оказалось, что основной причиной низкой приверженности для 54% опрошенных явилась полипрагмазия (сложность режима лечения, большое количество принимаемых лекарств); опасение появления побочных эффектов отмечалось у 22%, а фактическое появление побочных эффектов — у 13% пациентов. Для 11% опрошенных наиболее значимой причиной оказалась высокая стоимость лекарственных препаратов (рис. 4).

Установлено, что главной причиной низкой приверженности среди больных ФП и АГ с сопутствующими экстракардиальными заболеваниями явилась полипрагмазия, а она связана с большим количеством препаратов. Таким образом, неиспользование ФК, в том числе представленных периндоприл-содержащих комбинированных препаратов,

Рисунок 4. Основные причины низкой приверженности



является одной из главных причин недостаточной приверженности.

Для установления причин низкой приверженности в представленной когорте (884 пациента 45–65 лет с ФП и АГ, в сочетании с экстракардиальными коморбидными заболеваниями: СД, $n = 123$; АО, $n = 171$; ХОБЛ, $n = 137$; ГТ, $n = 156$; ТТЗ, $n = 112$ и группа сравнения — 185 пациентов ФП и АГ, без сопутствующей экстракардиальной патологии) был использован опросник, разработанный нами специально для данного исследования. Среди ПТ отмечалось наибольшее количество лиц с наличием высшего образования и полноценной семьи ($p < 0,004$ и $p = 0,02$). Влияние возрастного показателя на приверженность в представленной когорте не доказано, что, возможно, связано с тем, что участниками явились лица среднего трудоспособного возраста. Результаты опросника по клинико-демографической характеристике представлены в таблице 3.

На основании проведенного анализа установлено, что наличие семьи, высшего образования, уровень доходов, мотивация (оценка готовности пациента соблюдению всех рекомендаций) и доверие врачам являются факторами, повышающими приверженность лечению.

Блокаторы медленных кальциевых каналов принимали больше половины пациентов. При сравнительной оценке использования различных подгрупп оказалось, что НПТ преимущественно принимали амлодипин в ФК с периндоприлом 37,1 %, лерканидипин — 20,7 % пациентов, а фенилалкиламины (верапамил СР) до 14,4 %. Бета-блокаторы (бисопролол и метопролол сукцинат) из всех антиаритмических и антигипертензивных препаратов использовались в наибольшей степени, и установлена статистически значимая разница в пользу группы ПТ ($p < 0,001$), хотя надо отметить, что у коморбидных пациентов предпочтительнее использование карведилола и небиволола, поскольку эти бета-блокаторы имеют дополнительный вазодилатирующий эффект. Соталол, который представляет собой рацемическую смесь,

состоящую из D-стереоизомера, блокирующего калиевые каналы и L-стереоизомера, отвечающего практически за все бета-адреноблокирующие эффекты, принимали до 51 % пациентов, значительно чаще принимали пациенты с низкой приверженностью к лечению ($p = 0,05$). Использование амиодарона как универсального антиаритмического средства сохраняется, и значительно чаще его принимали пациенты из группы НПТ (32,2 %) по сравнению с пациентами с низкой приверженностью (21,9 %) ($p = 0,032$). Сердечные гликозиды в современной терапии используются достаточно редко. В исследовании показано, что в группе пациентов, получавших дигоксин, отмечено статистически значимое увеличение смертности от любых причин на 41 % (отношение шансов (ОШ) 1,4, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,1–1,6, $p < 0,001$), сердечно-сосудистой смертности — на 35 % (ОШ 1,3, 95 % ДИ 1,06–1,71, $p = 0,016$), аритмической смертности — на 61 % (ОШ 1,6, 95 % ДИ 1,1–2,3, $p = 0,009$) [28]. Использование дигоксина в данной выборке было наименьшим (до 8 %), и чаще его получала группа ПТ пациентов ($p = 0,004$). Другие антиаритмические препараты, такие как пропафенон (до 19,6 %), лаптаконитина гидробромид (аллапинин) (до 4,4 %) и этаизин (2,7 %) принимали значительно чаще ПТ ($p = 0,001$) по сравнению с пациентами с низкой ПТ.

Обсуждение

Известно, что первый визит к врачу как после стационара, так и при первичном обращении очень важен для дальнейшего выполнения пациентом рекомендованной терапии в течение длительного времени [18–22]. Зачастую после однократного (первого) визита к врачу в поликлинике и получения лечебных рекомендаций пациент перестает принимать лекарственные препараты или принимает их нерегулярно в ближайшие 6 месяцев [23]. Перед врачом стоит задача не только провести дифференциальный поиск для постановки диагноза пациенту и определиться с тактикой назначения лекарственных препаратов,

но и оценить пациента с точки зрения предполагаемой ПТ или НПТ. Говоря о НПТ к лечению, мы обнаружили, что она не зависит от сопутствующих экстракардиальных заболеваний. В связи с этим нет необходимости дополнительной работы по повышению приверженности в отдельных клинических группах пациентов, а есть необходимость работы по повышению ПТ в целом, поскольку общая приверженность остается очень низкой.

Благоприятное влияние ИАПФ на прогноз (сердечно-сосудистые эффекты ингибирования АПФ с помощью периндоприла) было продемонстрировано в 6 крупномасштабных международных клинических исследованиях: PROGRESS, EUROPA, PREAMI, ASCOT, ADVANCE, PEP-COT, — в которые были включены суммарно 50 824 пациентов с АГ, ишемической болезнью сердца, в сочетании с цереброваскулярными заболеваниями и СД 2-го типа [24–29]. В рамках исследования EUROPA изучалось действие периндоприла на эндотелийзависимую дилатацию периферических артерий и некоторые маркеры воспаления и тромбообразования [27]. Хотелось бы отметить, что среди причин выраженной НПТ одними из самых частых побочных эффектов ИАПФ является кашель, который, по данным нашего исследования, был выявлен у 13 % опрошенных. Появление побочных эффектов часто приводит к использованию ИАПФ в дозах, недостаточных для терапевтического ответа, или к отмене ИАПФ, однако ФК амлодипин/индапамид/периндоприл способствуют минимизации этого эффекта за счет влияния на кальций, участвующий в роли ко-фактора в образовании арахидоновой кислоты посредством брадикинина и далее — простагландинов ПГЕ₂, ПГА_{2α}, ПГD₂ [4]. При анализе полученных анкетных данных оказалось, что одной из основных причин НПТ явилось опасение появления побочных эффектов, которое было выявлено у 22 %, и фактическое появление побочных эффектов, обнаруженное у 13 % пациентов. Требуют внимания выбор дозы и определение кратности приема лекарственных препаратов, с учетом периода полувыведения (T_{1/2}), связанного с константой скорости элиминации (k), уравнением: $T_{1/2} = (\ln 2)/k$. Эти два параметра вместе с исходной концентрацией (C₀) описывают скорость реакции первого порядка (экспоненциальную). В данном исследовании 32 % пациентов не достигли целевых значений артериального давления. В связи с этим важно отметить, что применение ФК помимо повышения приверженности терапии, способствует увеличению доли пациентов, достигающих целевого уровня АД [30]. Периндоприл в настоящее время может применяться в виде ФК с индапамидом, бисопрололом или амлодипином, а также в тройной

комбинации — амлодипин, индапамид и периндоприл. Преимущества комбинированной АГТ и ФК, в том числе, заключаются в том, что они позволяют воздействовать одновременно на разные звенья патогенеза АГ. В результате данный подход к лечению позволяет добиться более выраженного антигипертензивного эффекта по сравнению с применением монотерапии лекарственными средствами, входящими в состав комбинированного препарата, особенно в тех случаях, когда одно из них достаточно полно блокирует активацию контррегулирующих механизмов, обусловленную действием другого компонента. Кроме этого, применение ФК повышает приверженность; по данным нашего исследования, большое количество препаратов и сложные схемы лечения являлись одной из основных причин неприверженности. Следует отметить и синергическое влияние действующих веществ в ФК, которое позволяет сократить количество активного вещества и, как следствие, снизить возможность развития побочных эффектов [31].

Существуют несколько основных патогенетических механизмов прямого воздействия РААС на структурное и электрофизиологическое ремоделирование предсердий: увеличение фиброза предсердной ткани, растяжение и дилатация предсердий, прямое влияние на функцию ионных каналов и межклеточного взаимодействия кардиомиоцитов предсердий [32]. Именно поэтому мы обратили особое внимание на назначение блокаторов РААС и оценили частоту применения среди ПТ наиболее хорошо переносимых ИАПФ в виде ФК.

Выводы

1. Среди 884 больных АГ и ФП было выявлено 66 % пациентов с сопутствующей экстракардиальной коморбидной патологией (СД 2-го типа, n = 123; АО, n = 171; ХОБЛ, n = 137; ГТ, n = 156; ТТЗ, n = 112).
2. Установлено, что недостаточно ПТ были 15,2 % пациентов, НПТ — 37,2 %, а ПТ оказались только 47,8 % опрошенных.
3. Определено, что длительность АГ не явилась значимой мотивацией ПТ; так, в группе НПТ установлена большая длительность АГ (p < 0,030);
4. При оценке ПТ в зависимости от формы ФП оказалось, что больные с постоянной формой ФП были более ПТ (p = 0,001), а при сравнительном анализе между клиническими группами, в зависимости от наличия экстракардиальных заболеваний, не было выявлено статистически значимых различий.
5. Сравнительный анализ ПТ пациентов показал, что наибольшее применение имеют ИАПФ (периндоприл и лизиноприл) и БРА (лозартан и азилсартан) — до 66 %, из них свободные комбинации

ИАПФ чаще использовались в группе НПТ ($p = 0,040$), а применение ФК периндоприла было чаще у лиц ПТ ($p = 0,003$; $p = 0,010$).

6. На основании проведенного анализа установлено, что наличие семьи, высшего образования, уровень доходов, мотивация и доверие врачам являются значимыми факторами, повышающими приверженность лечению.

Проблема НПТ широко распространена во всем мире, так как на протяжении долгого времени эффективно не решалась, что обусловлено множеством факторов, в том числе недостаточным применением ФК лекарственных препаратов. Главной причиной низкой ПТ, по результатам нашего исследования, явилась полипрагмазия, которая связана с применением большого количества препаратов и сложных схем лечения. Таким образом, ограниченное применение ФК является одной из главных причин НПТ и требует скорого решения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья подготовлена при информационной поддержке компании «Сервье» (Франция), что никоим образом не повлияло на мнение авторов и материал статьи. / The article was prepared with the informational support of the Servier company (France), which in no way affected the opinion of the authors and the presented data.

Список литературы / References

1. Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(1):91–95. doi:10.15829/1728-8800-2017-1-91-95 [Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu. Treatment adherence: modern view on a well known issue. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(1):91–95. doi:10.15829/1728-8800-2017-1-91-95. In Russian].
2. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В. и др. Клинические рекомендации 2020 года по лечению фибрилляции и трепетания предсердий. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594 [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, Golitsyn SP, Golukhova EZ, Gorev MV et al. 2020 Clinical guidelines for atrial fibrillation and atrial flutter. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594. In Russian].
3. Итоги ESC конгресса. Европейские клинические рекомендации: что нового? Российский кардиологический журнал. 2021;26(3S):4684. doi:10.15829/1560-4071-2021-4684 [The results of the ESC Congress. European clinical guidelines, what's new? Russian Journal of Cardiology. 2021;26(3S):4684. doi:10.15829/1560-4071-2021-4684. In Russian].
4. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. Российский кардиологический журнал. 2017;7(7):7–86. doi:10.15829/1560-4071-2017-7-7-86 [Kirchhof P, Benussi S,

- Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Russian Journal of Cardiology. 2017;7(7):7–86. doi:10.15829/1560-4071-2017-7-7-86. In Russian].
5. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Left ventricular geometry and outcomes in patients with atrial fibrillation: the AFFIRM trial. Int J Cardiol. 2014;170(3):303–308. doi:10.1016/j.ijcard.2013.11.002
6. Wyse DG. Idiopathic atrial fibrillation revisited in a large longitudinal clinical cohort. Europace. 2012;14(2):151–152. doi:10.1093/europace/eur379
7. Weijls B, Pisters R, Nieuwlaar R, Breithardt G, Le Heuzey JY, Vardas PE et al. Idiopathic atrial fibrillation revisited in a large longitudinal clinical cohort. Europace. 2012;14(2):184–190. doi:10.1093/europace/eur379
8. Ogawa H, An Y, Ikeda S, Aono Y, Doi K, Ishii M et al. Progression from paroxysmal to sustained atrial fibrillation is associated with increased adverse events. Stroke. 2018;49:100–116. URL: <http://www.umin.ac.jp/ctr>
9. Clarke R, Lewington S. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet Glob Health. 2018;6(6):641–49. doi:10.1016/S2214-109X(18)30217-1
10. Mathers CD, Loncar DP, Lo S. Projections of global mortality and burden of disease. Medicine. 2017;8:209–224. doi:10.1371/journal.pmed.0030442
11. Association of General Practitioners (Family Doctors) of the Russian Federation, National Medical Association for the Study of Combined Diseases, Professional Foundation for the Promotion of Medicine “PROFMEDFORUM” Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. Cardiovasc Ther Prev. 2019;18(1):5–66. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
12. Lip G, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH et al. A consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). Europace. 2017;19(6):891–911. doi:10.1093/europace/eux091
13. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al. 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. Lancet. 2005;366(9489):895–906. doi:10.1016/S0140-6736(05)67185-1
14. Van Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L, de Ridder D, Heerdink R, Bensing J et al. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. BMC Health Serv Res. 2007;7:55. doi:10.1186/1472-6963-7-55
15. Pruijm M, Schneider MP, Burnier M. Patient adherence and the pharmacological treatment of arterial hypertension. ESH Sci Letter. 2010;11(7). URL: www.viamedical.pl
16. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA et al. Medication compliance and persistence terminology and definition. Value Health. 2008;11(1):44–47.
17. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) Eur Heart J. 2006;27(19):2338–2345. doi:10.1093/eurheartj/ehl250
18. Neaton JD, Wentworth D for the multiple risk factor intervention Trial Group. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease: overall

findings and differences by age for 316,099 white men. *Arch Intern Med.* 1992;152(1):56–64. doi:10.1002/9781118596005.ch47

19. Ferrari R for the PREAMI investigators. Effects of ACE inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome. *Arch Intern Med.* 2006;166(6):659–666. doi:10.1001/archinte.166.6.659

20. Jamerson KA, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V et al., on behalf of the ACCOMPLISH investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2417–2428. doi:10.1056/nejmoa0806182

21. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with valsartan or amlodipine-based regimens: VALUE, a randomised trial. *Lancet.* 2004;363(9426):2022–2031. doi:10.1016/s0140-6736(04)16451-9

22. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH et al. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2003;290(21):2805–2816. doi:10.1001/jama.290.21.2805

23. Khidirova LD, Yakhontov DA. The frequency and nature of complications against the background of drug and electrical cardioversion in patients with AF with GB in combination with extracardial comorbid pathology and adherence to treatment. *Med Alphabet.* 2019;31(406):34–47.

24. SYMBIO: Results of a longitudinal study of optimized blood pressure lowering therapy with fixed combination perindopril/amlodipine. *ESH.* 2010. doi:10.1097/01.hjh.0000378493.95521.3a

25. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2007;25(6):1105–1187. doi:10.1097/HJH.0b013e3281fc975a

26. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic (ALLHAT). *J Am Med Assoc.* 2002;288(23):2981–2997. doi:10.1001/jama.288.23.2981

27. The EUROPA investigators. 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). *Lancet.* 2003;362(9386):782–788. doi:10.1016/s0140-6736(03)14286-9

28. The PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358(9287):1033–1041. doi:10.1016/S0140-6736(01)06178-5

29. Knorre DG. Biological chemistry. D. G. Knorre, S. D. Myzina. M.: Higher School, 2016;480.

30. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS). *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(9):4701. doi:10.15829/1560-4071-2021-4701 [Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(9):4701. doi:10.15829/1560-4071-2021-4701. In Russian].

31. Parish RC, Miller LJ. Adverse effects of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. An update. *Drug Saf.* 1992;7(1):14–31.

32. Nagai R, Kinugawa K, Inoue H, Atarashi H, Seino Y, Yamashita T et al., J-Land Investigators. Urgent management of rapid heart rate in patients with atrial fibrillation/flutter and left ventricular dysfunction: comparison of the ultra-short-acting β 1-selective blocker landiolol with digoxin (J-Land Study). *Circ J.* 2013;77(4):908–16.

Информация об авторах

Хидирова Людмила Даудовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1250-8798, e-mail: h_ludmila73@mail.ru;

Яхонтов Давыд Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-4735-5178, e-mail: mich99@mail.ru;

Мадонов Павел Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1093-8938, e-mail: madonov@scpb.ru.

Author information

Lyudmila D. Khidirova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University, ORCID: 0000-0002-1250-8798, e-mail: h_ludmila73@mail.ru;

Davyd A. Yakhontov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University, ORCID: 0000-0003-4735-5178, e-mail: mich99@mail.ru;

Pavel G. Madonov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University, ORCID: 0000-0002-1093-893, e-mail: madonov@scpb.ru.