Российская Академия Естествознания
Издательский дом Академии Естествознания

Н.А. Николаев

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИОЛОГИЯ:

пациенториентированная антигипертензивная терапия

Монография

Москва
2015

УДК 616.12–008.331.1-085.225.3
ББК 54.10,30-52
Н62

Рецензенты:

Осипенко М.Ф. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Новосибирского государственного медицинского университета, начальник управления по науке, инновациям и информатизации НГМУ, главный внештатный терапевт Росздравнадзора по Сибирскому федеральному округу;

Белобородова Е.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии Факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Сибирского государственного медицинского университета

Николаев Н.А.

Н62 Доказательная гипертензиология: пациенториентированная антигипертензивная терапия: монография. – М.: Издательский дом Академии Естествознания, 2015. – 178 с.

ISBN 978-5-91327-354-3

В монографии рассматриваются вопросы современной стратегии антигипертензивной терапии. Показано, что интегральные показатели результата антигипертензивной терапии могут быть измерены количественно, при этом их проспективная сравнительная оценка является объективным методом контроля эффективности лечения. Индивидуальные особенности приверженности к лекарственной терапии у конкретных больных могут быть выявлены и использованы в качестве основы для выбора и коррекции лечебных стратегий, направленных на улучшение результата антигипертензивной терапии. Впервые опубликованы авторские технологии инновационных способов комплексного контроля качества лекарственной терапии больных артериальной гипертензией и оценки фармакоэкономической эффективности лечения.

Для руководителей медицинских организаций, врачей-терапевтов, врачей-кардиологов, клинических фармакологов, работников центров экспертизы качества, работников фондов обязательного медицинского страхования, работников организаций добровольного медицинского страхования.

ISBN 978-5-91327-354-3

© Николаев Н.А., 2015
© ИД «Академия Естествознания»
© МОО «Академия Естествознания»

N.A. Nikolaev

DEMONSTRATIVE HYPERTESOILOGIA: the individualized hypotensive therapy

Monograph

Moscow
2015

Nikolaev N.A.

H62 Demonstrative hyperensiologia: the individualized hypotensive therapy: monograph. – M.: Publiching house "Russian Academy of Natural History", 2015. – 178 c.

ISBN 978-5-91327-354-3

This monograph deals with the modern strategy of antihypertensive therapy. It is shown that integrated result of antihypertensive therapy can be measured quantitatively, and their prospective comparative evaluation is an objective method for monitoring of the effectiveness of treatment. Individual features of adherence to drug therapy at specific patients can be identified and used as a base for the selection and correction the treatment strategies aimed to improve the outcome of antihypertensive therapy. The author-technology of the innovative ways of integrated quality control of the drug therapy in patients with hypertension and pharmacoeconomic evaluation of the treatment effectiveness were published for the first time.

For heads of medical institutions, physicians, cardiologists, clinical pharmacologists, workers centers of expertise quality employees compulsory health insurance funds, workers' organizations of voluntary health insurance.

ISBN 978-5-91327-354-3

© Nikolaev N.A., 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 6

ВВЕДЕНИЕ 8

Глава 1. Инновационная антигипертензивная терапия в свете завершённых научных исследований 10

Глава 2. Контроль над артериальным давлением: результаты вмешательств и причины неудач 24

Глава 3. Организация, структура и программа исследования 40

Глава 4. Обоснование возможности интегральной количественной оценки результата лекарственной терапии 59

Глава 5. Инструменты и технология количественной оценки результата лекарственной терапии 90

Глава 6. Эпидемиология артериальной гипертензии и соматическая модель пациента 103

Глава 7. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии и фармакоэпидемиологическая модель пациента 125

Глава 8. Оценка показателей рациональности и выгодности антигипертензивной терапии 136

Глава 9. Технология пациент-ориентированной антигипертензивной терпаии: основные теоретические и практические результаты 155

Глава 10. Вопросы интерпретации результатов исследования и направления их решения 174

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АРМ – автоматизированное рабочее место
БА – бронхиальная астма
БАБ – бета-адреноблокатор
БАД – биологически активная добавка к пище
БКК – блокатор кальциевых каналов
БРА – блокатор рецепторов ангиотензина
ВИВР – время изоволюмического расслабления
ДАД – диастолическое артериальное давление
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
ИАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
КДО – конечный диастолический объем
КДР – конечный диастолический размер
КЖСЗ – качество жизни связанное со здоровьем
КСО – конечный систолический объем
КСР – конечный систолический размер
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение
ЛС – лекарственное средство
МЖП – межжелудочковая перегородка
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
МНО – международное нормализованное отношение
МО – минутный объем
МРТ – магнитно-резонансная томография
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
ОЕ – оптическая единица
ОК – оральный контрацептив
ОМС – обязательное медицинское страхование
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление
ПД – пульсовое давление
ПЖ – правый желудочек
ПТИ – протромбиновый индекс
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ – рандомизированное контролируемое испытание
САГЭ – субкортикальная артериосклеротическая гипертензивная энцефалопатия
САД – систолическое артериальное давление
СГД – среднее гемодинамическое давление
СД – сахарный диабет
СКАД – самоконтроль артериального давления
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ТДУ – тиазидный (тиазидоподобный) диуретик

УО – ударный объем
ФВ – фракция выброса
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЦНС – центральная нервная система
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхолокационная (ультразвуковая) кардиография

AMS – adherence to medical support (приверженность к медицинскому сопровождению)
AMT – adherence to medicinal therapy (приверженность к лекарственной терапии)
AUWL – adherence to updating a way of life (приверженность к модификации образа жизни)
BMI – body mass index (индекс массы тела)
CBA – cost-benefit analysis (анализ затраты/выгода)
CEA – cost-effectiveness analysis (анализ затраты/эффективность)
CMA – cost-minimization analysis (анализ минимизации затрат)
COI – cost of illness (стоимость болезни)
CUA – cost-utility analysis (анализ затраты/полезность)
DC – direct medical costs (прямые затраты)
Ef – effectiveness (эффективность лечения)
EMEA – European Medicines Agency (Европейское агентство по оценке медицинских продуктов)
EMS – efficiency of medical support (индекс эффективности врачебного сопровождения)
EMT – efficiency of medicinal therapy (индекс эффективности лекарственной терапии)
EUWL – efficiency of updating of a way of life (индекс эффективности модификации образа жизни)
FDA – Food and Drug Administration (Американское управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами)
GCP – good clinical practice (надлежащая клиническая практика)
HI – index of health (индекс здоровья)
HTA – health technology assessment (оценка технологий в здравоохранении)
IAT – index of adherence to treatment (индекс приверженности к лечению)
IC – indirect costs (косвенные затраты)
ICER – incremental cost-effectiveness ratio (приращение затрат)
IEET – index of expected efficiency of treatment (индекс ожидаемой эффективности лечения)
IIT – index of Importance of treatment (индекс важности лечения)
IMS – importance of medical support (показатель важности медицинского сопровождения)
IMT – importance of medicinal therapy (показатель важности лекарственной терапии)
IPS – index of the psychological status (индекс психологического статуса)
ISF – index of satisfaction family (индекс семейной удовлетворенности)
ISS – index of the social status (индекс социального статуса)
IUWL – importance of updating of a way of life (показатель важности модификации образа жизни)
QLI – quality of life (индекс качества жизни)
SR – sustained release (медленное освобождение)
Ut – utilities (утилитарность)

ВВЕДЕНИЕ

Уже к концу XX века стало ясно, что традиционные экстенсивные модели лечения больных артериальной гипертензией (АГ), в первую очередь – такие как симптоматическая терапия, высокодозовая монотерапия себя исчерпали. Как показали международные эпидемиологические программы последних лет, у больных АГ по самым оптимистичным оценкам требуемый эффект терапии достигается не более чем в 40–60 % случаев.

Неудовлетворительный контроль артериального давления (АД) и тесно связанная с этим сердечнососудистая и общая смертность во многом определяются низкой приверженностью пациентов к лечению, обусловленной их недостаточной осведомленностью о своем заболевании и отсутствием должной мотивации к лечению, часто вызванной плохой организацией и низкой комплаентностью проводимой терапии.

Об этом свидетельствует целый ряд крупных рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ). Так в исследовании HDFP показано, что пятилетняя смертность больных АГ получавших систематическое лечение в специализированных центрах, оказалась на 16,9 % ниже, чем у больных, наблюдавшихся традиционным образом. В РКИ MRFIT, где изучались активная гипотензивная терапия и, как альтернатива, обычное лечение, через 10 и 16 лет наблюдения уровень смертности был на 10,6 % ниже в группе больных, получавших разнонаправленное лечение. В исследовании ВВВ, где у больных АГ с недостигнутым на фоне активной антигипертензивной терапии целевым АД, при интенсификации терапии подтверждена возможность дальнейшего снижения диастолического АД, сопровождающегося значительным уменьшением частоты нежелательных явлений. При этом исследованием РЕЛИФ (2007) показано, что в РФ современным стандартам соответствует лишь незначительная доля врачебных назначений. Таким образом, до сих пор не решена важнейшая задача лечения больных АГ, заключающаяся в стабильности контроля АД, необходимость которой была обоснована ещё в 1967 году знаменитым The Veterans Admistration Study.

Получить качественный результат возможно лишь при комплексном использовании инновационных подходов к лечению больного, как на этапах модификации образа жизни, мотивации приверженности к терапии и коррекции сопутствующей патологии, так и путем применения новых поколений и форм антигипертензивных средств. Однако решение этих вопросов сталкивается с комплексом проблем.

Как правило, фармакотерапия больных АГ включает одно или несколько антигипертензивных лекарственных средств, выбираемых лечащим врачом в произвольном порядке из имеющейся номенклатуры лекарственных средств (ГРЛС, 2012; ФС-ФР, 2006). При этом рекомендации по лечению больных АГ постоянно пополняются, в том числе препаратами, не оказывающими влияние на уровень АД, но повышающими качество жизни больных или увеличивающими ее продолжительность (ацетилсалициловая кислота в качестве антиагреганта, статины в качестве гиполипидемических средств, триметазидин и триметилгидразиний в качестве миокардиальных цитопротекторов и пр.). Но одновременное назначение 7-9 препаратов до сих пор формально относится к полипрагмазии, а вопрос обоснованности и правильности индивидуального подбора такого комплекса препаратов конкретному пациенту в полной мере не исследован. В то же время постоян-

но возрастает роль экономических инструментов в управлении здоровьем, значительное место в которых занимает оптимизация затрат, обеспечивающих увеличение продолжительности качественной жизни больных хроническими заболеваниями.

Не менее важной является индивидуальная приверженность пациента к хронической лекарственной терапии. Её значимость давно признана, однако до сих пор недостаточно отработаны технологии индивидуальной оценки и мониторинга приверженности больных к антигипертензивной терапии.

Всё это привело к необходимости рассмотрения лекарственной антигипертензивной терапии как единой полифокальной терапевтической системы, самостоятельные компоненты которой, действуя на различные мишени, взаимосвязаны конечным результатом, выражаемым в продлении качественной жизни больного АГ, и создания на ее основе технологии пациенториентированной антигипертензивной терапии.

В настоящей работе нами выдвинуто и теоретически обосновано положение, что различным качественным результатам антигипертензивной терапии может быть дана объективизированная количественная интегральная оценка. На основании этого положения впервые созданы инструменты интегральной количественной оценки результата антигипертензивной терапии с позиций клинической и экономической эффективности. Эти инструменты оригинальны, не имеют аналогов (что подтверждено Патентами РФ) и могут быть использованы как универсальное средство независимой объективной оценки качества и эффективности лекарственной терапии, включая оценку обоснованности назначения конкретных лекарственных средств и их комбинаций, при проведении экспертизы качества медицинской помощи.

Сформулированная нами концепция пациенториентированной антигипертензивной терапии естественно развивает и реализует прикладные аспекты лечения в клинике внутренних болезней. Материальное выражение этой концепции воплощено в технологии контролируемой полифокальной терапии больных АГ, обоснование которой и предлагается вниманию Читателя.

ГЛАВА 1

Инновационная антигипертензивная терапия в свете завершённых научных исследований

Инновационный препарат Европейское агентство по оценке медицинских продуктов (EMEA) терминологически определяет как новую активную субстанцию или уже известный фармакологический продукт при новом показании к его применению, а Американское управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) – как новое активное вещество, ранее не используемое, или известное активное вещество, которое применяется в другой дозе, либо иным способом поступает в организм (модифицированное лекарственное средство) [49, 76].

Нам представляется, что в клинической практике инновационный антигипертензивный препарат должен обладать следующим комплексом свойств: длительность контролируемого терапевтического эффекта 24 часа и более, при высокой тропности к эффекторным рецепторам, минимальной выраженности нежелательных явлений, наличии позитивных плейотропных эффектов, минимальном требовании к активирующему метаболизму, а также незначительности фармацевтических взаимодействий [95].

Доказано, что применение инновационных препаратов повышает эффективность лечения все большего числа пациентов и приводит к отказу от использования менее эффективных и устаревших способов лечения, сокращая период нетрудоспособности и ускоряя возвращение к активному образу жизни [63]. По мнению B. Achikkadilis и соавт. (2001), снижение смертности больных на 45 % в 1970–2000 годах произошло именно за счет применения инновационных препаратов [16]. В 70–90-х годах прошлого столетия впервые на рынок были выпущены такие группы сердечно-сосудистых средств, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК), статины, тромболитики и многие другие. В каждом из классов постоянно появляются более эффективные, безопасные, удобные для применения препараты и их лекарственные формы. Это привело к существенному прогрессу в лечении больных АГ, ишемической болезнью сердца (ИБС) и цереброваскулярными заболеваниями [1].

Для повышения качества контроля над уровнем АГ и разработки инновационных подходов к антигипертензивной терапии за последние 50 лет в мире выполнено более 200 масштабных РКИ, базирующихся на принципах доказательной медицины. Однако, несмотря на разнообразие дизайнов, количества участников и используемых средств, все они были нацелены на решение лишь двух основных вопросов: изучение свойств отдельных ЛС и поиск преимуществ одних ЛС или их комбинаций перед другими. При этом в абсолютном большинстве РКИ присутствовали препараты из 5 основных групп: тиазидные (и тиазидоподобные хлорбензамидные) диуретики (ТДУ), БАБ, БКК, ИАПФ и БРА.

Международных РКИ, посвященных ТДУ сравнительно немного. В исследовании MIDAS (1996) в течение 3 лет сравнивали влияние гидрохлортиазида и исрадипина на прогрессирование атеросклероза у 880 больных АГ старше 40 лет. В результате не было установлено различий в динамике толщины внутреннего слоя стенки сонной артерии на фоне терапии исследуемыми препаратами, однако в группе больных, получавших исрадипин, отмечалась недостоверно более высокая частота инсульта, инфаркта миокарда и сердечной недостаточности [62]. В исследовании LIVE (2000) в течение 12 месяцев

у больных АГ изучали эффективность суточных доз 1,5 мг индапамида SR и 20 мг эналаприла, при этом был показан достоверно более выраженный регресс гипертрофированного левого желудочка (ЛЖ) на фоне лечения индапамидом SR по сравнению с эналаприлом, при сопоставимом снижении АД [105]. В исследованиях HAPPHY (1987) [80] и STOP-Hypertension-2 (1991) [86] эффекты ТДУ оказались сопоставимыми с эффектами БАБ.

Из исследований, включающих ТДУ, наибольшие дискуссии вызвало исследование ALLHAT (2002). Оно показало, что ИАПФ лизиноприл, БКК амлодипин и ТДУ хлорталидон не имели достоверных различий в плане снижения частоты смертельных исходов от ИБС и развития нефатальных инфарктов миокарда. В процессе исследования также выяснилось, что ни амлодипин, ни лизиноприл не имели преимущества перед хлорталидоном в профилактике основных коронарных событий или увеличения продолжительности жизни. При этом хлорталидон был эффективнее в профилактике сердечной недостаточности и имел преимущество перед лизиноприлом в предупреждении инсультов и развития ХСН [81]. Впрочем, в некоторых публикациях победа по вторичным точкам ТДУ в ALLHAT объяснялась тем, что около трети включенных в исследование принадлежали к негроидной расе, представители которой плохо отвечают на назначение ИАПФ, а также системными недостатками в организации исследования [88, 130].

Несколько больше РКИ, посвящённых изучению БАБ. Из них важнейшим, видимо, следует признать австралийское исследование ANBP (1980) в котором у больных АГ было установлено статистически значимое снижение частоты развития инсультов на фоне активной терапии БАБ [39].

В большинстве РКИ оценивали эффективность метопролола. Так в многоцентровом исследовании MAPHY (1988), сравнивая метопролол с ТДУ (гидрохлоротиазид или бендрофлюметиазид) в отношении снижения частоты сердечнососудистых осложнений у мужчин в возрасте 40–64 лет с диастолическим АД 100–130 мм рт.ст., исследователи установили статистически достоверную более низкую частоту сердечно-сосудистых осложнений на фоне лечения метопрололом по сравнению с ТДУ [131]. РКИ МЕНР (1992) оценивающее эффективность и безопасность метопролола при лечении больных АГ в возрасте 50–75 лет показало, что метопролол как при монотерапии, так и в комбинации с диуретиками является эффективным и безопасным препаратом у пожилых пациентов. [84]. Эффективность и безопасность монотерапии метопрололом или его комбинации с небольшими дозами гидрохлортиазида у пациентов с «мягкой и умеренной» АГ в возрасте 50–75 лет изучали в РКИ SAFE (1992), при этом у 94 % пациентов отмечалась хорошая или отличная переносимость препаратов [108].

Преимущества атенолола продемонстрировало исследование HANE (1997), в котором сравнивали эффективность и переносимость гидрохлортиазида, атенолола, нитрендипина и эналаприла у пациентов с «мягкой и умеренной» АГ, при этом через 8 недель целевое АД было достигнуто у большего количества пациентов в группе атенолола (63,7 %) по сравнению с группами эналаприла (50 %), гидрохлортиазида (44,5 %) или нитрендипина (44,5 %), а через 48 недель атенолол оставался более эффективным, чем гидрохлортиазид и нитрендипин [19]. В исследовании IPPPSH (1985), изучая эффективность антигипертензивной терапии, основанной на окспренололе в сравнении с другой антигипертензивной терапией (ТДУ, БКК, ИАПФ) у 6357 мужчин в возрасте 40–64 лет с диастолическим АД 100–125 мм рт.ст., не выявили достоверных различий между группами по частоте сердечнососудистых конечных точек [71].

Следует отметить, что БАБ последние годы многими клиницистами подвергались «обструкции» (возможно, не всегда заслуженной), в связи с тем, что присущие отдельным представителям БАБ нежелательные эффекты и особенности механизма действия были распространены на всю группу.

Связь терапии БАБ с повышением риска развития СД подтверждена в РКИ ARIC (2000) [25, 97]. А недавно завершённые крупномасштабные исследования (серия INVEST) показали, что в группах пациентов, принимавших ТДУ и БАБ, частота развития сахарного диабета была достоверно выше, чем при лечении БКК, ИАПФ и БРА [10, 30]. В последние

годы XX века ряд авторов предлагал вообще изъять БАБ из арсенала лечения больных неосложненной АГ, оставляя этот класс препаратов только в целях вторичной профилактики [27]. Но дальше всех в этом отношении пошли эксперты Британских рекомендаций по лечению АГ (2006), предлагавшие использовать БАБ у больных АГ лишь в качестве средств четвертой линии [91].

В то же время, для ряда БАБ (бисопролол, карведилол, небиволол) значимые неблагоприятные метаболические эффекты не подтверждены [96]. Так, по результатам исследования NEBIS (2003) небиволол и бисопролол эффективны и безопасны при лечении больных АГ, при этом количество и выраженность неблагоприятных эффектов не превышает контроля [45, 115]. Об этом же свидетельствуют результаты исследований серии CIBIS (1994-2008) у больных ИБС, АГ и ХСН для бисопролола [31, 40], и Tolerability of beta–blocker initiation and titration with bisoprolol and carvedilol in congestive heart failure (2004) для карведилола [124]. Клиническая и метаболическая безопасность различных доз и режимов применения бисопролола подтверждены в РКИ BISOCOR (2003) и BISEX (2005) [70, 109].

Существенная доказательная база накоплена в РКИ, посвящённых изучению фенилалкиламиновых, бензотиазепиновых и дигидропиридиновых БКК, при этом было установлено, что все они у больных АГ улучшают прогноз и увеличивают переносимость физических нагрузок [2].

Эффективность фенилалкиламиновых БКК иллюстрирует итальянское РКИ VHAS (1992), где, оценивая влияние верапамила и хлорталидона на изменение толщины стенки и динамку атеросклеротических бляшек сонной артерии, у 1414 больных АГ пациентов в возрасте 40–65 лет исследователи не выявили достоверных различий в контролируемых параметрах между двумя режимами лечения, но отметили метаболические преимущества верапамила по сравнению с хлорталидоном [19].

Бензотиазепиновые БКК выгодно показаны в исследовании NORDIL (2000), где сравнивая эффективность терапии, основанной на дилтиаземе, и традиционной терапии ТДУ и (или) БАБ в отношении предупреждения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у 11000 мужчин и женщин в возрасте 50–74 лет, авторы продемонстрировали сопоставимую с ТДУ и БАБ антигипертензивную эффективность дилтиазема и его способность снижать частоту основных сердечно-сосудистых осложнений и инсультов [103].

В большинстве других РКИ изучались эффекты дигидропиридиновых БКК. Так, в китайском РКИ STONE (1996) при 30-месячном изучении эффективности лечения нифедипином по сравнению плацебо у 1632 больных АГ в возрасте 60–79 лет было показано, что на фоне терапии происходило достоверное снижение риска развития инсульта и тяжелых нарушений ритма [110]. В международном исследовании HOT (1998) у 18790 мужчин и женщин в возрасте 50–80 лет, в качестве базового препарата получающих фелодипин, оценивая связь сердечно-сосудистых осложнений и уровня диастолического АД авторы продемонстрировали, что снижение диастолического АД до оптимального сопровождалось 30 % снижением частоты всех сердечно-сосудистых осложнений [118]. Изучение эффективности амлодипина у пациентов с АГ 1–2 степеней в зависимости от возраста, пола и расы в исследовании ACCT (1996) показало, что амлодипин эффективен и достаточно безопасен в качестве монотерапии в общей популяции больных АГ, при этом ответ на терапию у женщин выше, чем у мужчин [21]. Интересными являются результаты РКИ GLANT (1995), в котором изучали делаприл в сравнении с большой группой дигидропиридиновых БКК (манидипин, нифедипин, нисолдипин, никардипин, нилвадипин, нитрендипин), при этом через 1 месяц наиболее выраженное снижение АД наблюдалось в группе больных, получавших БКК, по сравнению с исследуемым ИАПФ [111].

Изучению ИАПФ посвящена существенная часть всех РКИ в области гипертензиологии. Одним из масштабных является исследование по программе CAICAMS (2000), целью которого была оценка влияния БКК, ИАПФ, БАБ и ТДУ на эндотелиальную функцию у больных АГ, при этом было показано, что ИАПФ усиливают реактивную гиперемию и увеличивают показатель эндотелий зависимой вазодилатации [43].

В подавляющем большинстве исследований в качестве ИАПФ фигурирует рамиприл. Из них наиболее известно международное исследование HOPE (1996), в котором сравнивали влияние рамиприла или витамина Е и плацебо на частоту сердечно-сосудистых осложнений и смертности у 9541 человек старше 55 лет с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, и установили, что на фоне лечения рамиприлом происходило снижение сердечно-сосудистой смертности на 26%, риска инфаркта миокарда на 20%, риска развития инсульта на 32% и частоты новых случаев сахарного диабета на 34% [116]. Задачу оценки влияния рамиприла и БАБ атенолола на гипертрофированный левый желудочек и уровень АД у больных АГ решали организаторы исследования RACE (1995), в котором оказалось, что систолическое и диастолическое АД достоверно снизилось в обеих группах и практически не различалось между группами, но масса миокарда левого желудочка достоверно уменьшилась только в группе рамиприла [102]. Влияние антигипертензивной терапии, основанной на рамиприле, на динамику скорости клубочковой фильтрации и прогрессирование ХПН у пациентов с различными заболеваниями почек было изучено в исследовании REIN (1999), при этом было показано, что рамиприл замедляет прогрессирование ХПН у пациентов с недиабетическими заболеваниями почек. В исследовании AASK (2002), у афроамериканцев с АГ оценивали влияние рамиприла, амлодипина и метопролола на скорость прогрессирования ХПН и выясняли влияние двух целевых уровней среднего АД на динамику скорости клубочковой фильтрации, при этом было продемонстрировано, что антигипертензивная терапия рамиприлом сопровождается замедленным, по сравнению с амлодипином, прогрессированием почечной недостаточности у пациентов с гипертонической нефропатией и протеинурией [18]. Эффективность и безопасность рамиприла подтверждена в исследовании CARE (1996), в котором у пациентов с систолодиастолической АГ рамиприл снижал АД с 167/102 до 146/89 мм рт.ст., при этом у пожилых пациентов наблюдался более высокий ответ на лечение (87%) [74].

Ряд РКИ посвящён изучению свойств периндоприла. В исследовании EUROPA, у более 7064 больных с ИБС, включая больных АГ, периндоприл привел к снижению АД и значительно снизил риск кардиальных осложнений [46, 61]. Влияние антигипертензивной терапии с ИАПФ на жесткость артериальной стенки было целью исследования CAFÉ-COMPLIOR (год), которое показало, что длительный прием периндоприла у больных АГ может снижать жесткость артерий [24, 53]. В исследовании PERTINENT (год) установлено, что терапия периндоприлом в течение года приводит к достоверному уменьшению эндотелиальной дисфункции, увеличению экспрессии и активности отвечающего за синтез оксида азота eNOS-фермента, замедлению скорости апоптоза, повышению уровня брадикинина и уменьшению признаков воспаления в сосудистой стенке [98]. Российскими исследованиями ПРЕМЬЕРА (2006) и ПРИВИЛЕГИЯ (2007) показано, что присоединение периндоприла к базовому лечению больных АГ с ИБС способствует не только значительному снижению АД, но и улучшению клинического состояния [3, 4, 8]. Благоприятное влияние периндоприла на течение сопутствующих заболеваний у больных АГ продемонстрировало РКИ PUTS (1993) [112].

Из других ИАПФ в РКИ изучались каптоприл, квинаприл и фозиноприл. В шведско-финском РКИ CAPPP (1999) изучая эффективность лечения, основанного на каптоприле, и традиционной терапии (БАБ и/или ТДУ) у 10985 мужчин и женщин в возрасте 25–70 лет с диастолическим АД 100 и более мм рт.ст. была впервые продемонстрирована эффективность ИАПФ, сопоставимая с эффективностью БАБ и ТДУ в плане предотвращения всех сердечно-сосудистых осложнений и другой сердечно-сосудистой смертности и показаны преимущества применения ИАПФ у больных АГ с СД [52]. Сравнить эффекты активного снижения АД каптоприлом и атенололом в отношении профилактики микро- и макрососудистых осложнений у больных АГ с СД 2 типа позволило РКИ UK-PDS 38&39 (1998), в котором было подтверждено, что тщательный контроль АД приводит к снижению риска заболеваемости и смертности от диабетических осложнений у больных АГ и СД 2 типа [125], при этом было доказано, что снижение АД может быть более эффективным, чем специальная терапия, направленная на профилактику осложнений СД [75].

Изучение эффективности и безопасности ИАПФ квинаприла у больных АГ, выполненное в исследовании ACCEPT (1994) показало, что более значимое снижение САД и ДАД наблюдалось у пациентов, продолживших прием препарата [15].

РКИ Fosinopril vs Enalapril (1996) показало, что фозиноприл и эналаприл одинаково эффективны в снижении АД у пациентов с «мягкой и умеренной» АГ, при этом фозиноприл связан с лучшим ингибированием АПФ сыворотки крови [65]. Влияние фозиноприла и нифедипина на прогрессирование ХПН у пациентов с нарушением функции почек на фоне АГ изучалось в многоцентровом исследовании ESPIRAL (2002), где было показано, что у пациентов с ХПН и АГ фозиноприл приводил к большему замедлению скорости прогрессирования почечной недостаточности по сравнению с нифедипином GITS [56].

Все последние годы неуклонно увеличивалось количество исследований, посвященных блокаторам рецепторов ангиотензина. По данным исследований LIFE (2002) и VALUE (2004), БРА (лозартан, валсартан) уменьшают риск развития новых случаев фибрилляции предсердий у пациентов с АГ [22]. Этот эффект показан также у больных ХСН [127]. Некоторые БРА (лозартан, валсартан, кандесартан) ХСН имеют в качестве самостоятельного показания, основанием для чего послужили результаты исследований ELITE II (2000) и Val-HeFT (2000) [41]. Более того, БРА у больных АГ уменьшают риск госпитализаций по поводу ХСН. В частности, это показано в исследованиях VALUE (2004) и JIKEI Heart Study (2007) [126]. Сравнительно недавно были доказаны кардиопротективные свойства БРА, в первую очередь способность уменьшать степень гипертрофии левого желудочка, при чём по данным метаанализа Kingbeli A.U. и соавт., этот эффект выражен в наибольшей степени по сравнению с препаратами других классов [12]. В крупных клинических исследованиях свойство уменьшать вероятность развития новых случаев СД у больных АГ показано для лозартана (на 25% в сравнении с атенололом), кандесартана (на 22% в сравнении с плацебо) и валсартана (на 23% в сравнении с амлодипином) [48], однако статистически значимые различия выявлены только с ТДУ и БАБ [59], а по данным ретроспективного анализа базы данных медицинского страхования США, валсартан уменьшает риск новых случаев СД на 23% в сравнении с другим БРА – лозартаном [106]. БРА способны предупреждать развитие и замедлять прогрессирование диабетической нефропатии и уменьшать степень протеинурии, что показано в исследованиях IDNT (2002) и RENAAL (2001) [26, 67]. В исследованиях IRMA (2001) и MARVAL (2002) доказан нефропротективный эффект БРА на стадии микроальбуминурии [129].

Из БРА в РКИ чаще всего фигурируют кандесартан, валсартан, ибресартан и лозартан. В исследовании LIFE (2002), где изучались свойства БРА в сравнении с БАБ, при одинаковой степени изменения АД на плечевой артерии лозартан уменьшал систолическое АД в аорте больше, чем атенолол, при этом существенно снижая величину отраженной пульсовой волны в лучевой артерии и аорте, что в значительной степени и определило его достоверно больший клинический эффект [33, 54, 93]. Влияние лозартана на риск сердечнососудистой заболеваемости и смертности, протеинурию и скорость прогрессирования ХПН выясняли в исследовании RENAAL (2001), где оказалось, что лозартан существенно улучшает показатели функции почек у пациентов с СД 2 типа и уменьшает число первичных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [104].

Результатами исследования VALIANT (2003) показано снижение смерти от любой причины при применении валсартана у пациентов (в том числе больных АГ), перенесших острый инфаркт миокарда [128].

Изучение влияния ирбесартана и дигидропиридинового БКК амлодипина на прогрессирование нефропатии у пациентов с СД 2 типа независимо от степени снижения АД изучали в РКИ IDNT (2002), при этом установили, что ирбесартан способствует ренопротекции и существенно замедляет прогрессирование гломерулопатии независимо от снижения АД. Оценку оптимальных доз ирбесартана, обеспечивающих ренопротекцию выполняли в РКИ IRMA (2001), где подтвердили, что ирбесартан предотвращает развитие диабетической нефропатии у больных АГ с СД 2 типа и микроальбуминурией независимо от снижения АД [73].

Эффективность двух БРА (кандесартана и лозартана) у больных АГ сравнивали в РКИ CANDLE (1999), при этом выяснилось, что кандесартан более эффективно снижает АД, чем лозартан [37]. В подисследовании CHARM–ALTERNATIVE (2003), где изучалась эффективность кандесартана у больных ХСН, не принимающих ИАПФ из-за их непереносимости, показано, что применение БРА приводит к достоверному уменьшению частоты развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них [57]. Сравнить эффективность и переносимость кандесартана и БКК амлодипина у пациентов с мягкой АГ решили организаторы исследования CASTLE (2001), в котором оказалось, что амлодипин и кандесартан одинаково эффективны у этих пациентов, но амлодипин более часто вызывает развитие обратимых периферических отеков [34]. Влияние терапии кандесартаном цилексетилом в сравнении с эналаприлом на регрессию гипертрофии левого желудочка у больных АГ выясняли в исследовании CATCH (2002), в результате которого установили, что кандесартан цилексетил сравним с эффективностью ИАПФ [36].

К исследованиям, участие в которых больных АГ не являлось стратифицирующим признаком, но которые, тем не менее, представляют существенный интерес в плане понимания плейотропных эффектов БРА, в первую очередь следует отнести ONTARGET(2006) [120] и TRANSCEND (2007) [128]. Материалы TRANSCEND и ONTARGET показали, что добавление изучаемых БРА к ИАПФ не приносит дополнительного эффекта, но способно увеличивать риск побочных реакций [121].

Исследования последних десятилетий, обосновавшие необходимость проведения антигипертензивной терапии как важнейшего инструмента реального снижения показателей общей и сердечнососудистой смертности, одновременно выявили главную проблему монотерапии, с использованием любых представителей антигипертензивных средств – невозможность достижения требуемого эффекта у большинства больных при значимом увеличении нежелательных эффектов при применении субмаксимальных доз.

Это ярко продемонстрировало международное проспективное исследование ANBP-2 (2003), в котором 6083 больным по открытому протоколу назначали ИАПФ или ТДУ, допуская также использование других антигипертензивных препаратов. В результате к концу исследования 24% больных получали также БКК, 13% – БРА и 12% – БАБ [12]. Такая ситуация привела к необходимости организации РКИ, прицельно изучающих эффективность комбинированной антигипертензивной терапии.

Одними из первых началось изучение нефиксированных комбинаций БКК с ИАПФ. Установлено, что такие комбинации помимо собственно антигипертензивного действия обладают целым рядом плейотропных эффектов (БКК оказывают антиишемическое и антиатерогенное действие, а ИАПФ обладают ренопротективными свойствами и оказывают положительное влияние на свойства крупных артерий) [44, 55, 94], что было подтверждено исследованиями PREVENT (2000) [51], INSIGHT (2000) [85] и SECURE (2001) [58]. Важным аспектом органопротективного действия комбинации БКК и ИАПФ является предупреждение или замедление ремоделирования сосудов (с изменением их структуры и эндотелиальной дисфункцией) [89].

В большинстве исследований изучалась комбинация амлодипина и лизиноприла. В РКИ ELVERA (2001) у пожилых больных АГ была показана её высокая эффективность, сопровождающаяся уменьшением гипертрофии и улучшением диастолической функции левого желудочка, при этом гипотензивный эффект не сопровождался снижением кровотока в органах-мишенях (сердце, мозг, почки) [78]. В исследовании HAMLET (2004) при сравнении монотерапии лизиноприлом и амлодипином с комбинированным применением этих препаратов в тех же дозах доказана большая эффективность комбинации в снижении АД по сравнению с монотерапией, при этом частота развития побочных эффектов, в частности, отеков голеней на фоне комбинированной терапии была значительно ниже [11, 50, 100]. В ряде РКИ выявлены истинно синергические (не зависящие от снижения АД) органопротективные эффекты комбинированной антигипертензивной терапии, в частности показано, что комбинация амлодипина и лизиноприла в большей степени вызывает регресс гипертрофии левого желудочка, чем каждый из препаратов в отдельности [47, 100].

В подисследовании ASCOT-BPLA исследования ASCOT (2005) сравнивали комбинацию амлодипина и периндоприла с «традиционным» режимом терапии (БАБ и ТДУ) по влиянию на суммарную частоту нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и смерти от ИБС, при этом в группе амлодипина/периндоприла наблюдали снижение на 10 % показателя первичной конечной точки и достоверное снижение частоты ряда вторичных конечных точек по сравнению со стандартной терапией [23, 64, 99, 107].

В исследовании EFFS (1997) изучалась эффективность и безопасность комбинированного лечения больных АГ эналаприлом и фелодипином, при этом было установлено, что комбинация препаратов приводит к эффекту синергизма [53]. Влияние комбинации рамиприла и фелодипина на прогрессирование хронических заболеваний почек у больных АГ с недиабетической нефропатией изучалось в исследовании NEPHROS (2001), при этом было показано, что у таких пациентов комбинация рамиприла и фелодипина в низких дозах, используемая в дополнение к исходной терапии диуретиками и БАБ, способствовала большему снижению АД, более медленному прогрессированию почечной недостаточности по сравнению с монотерапией фелодипином [119]. В крупном исследовании ACCOMPLISH (2008) подтверждено преимущество комбинации амлодипина и беназеприла над комбинацией беназеприла с гидрохлортиазидом [72].

Из других исследований отметим РКИ Enalapril/Diltiazem ER Dose Response Group (1996) которое показало, что комбинация низких доз эналаприла и дилтиазема ER эффективно снижает АД у пациентов с АГ [60].

Оценке преимуществ комбинации БКК и БРА посвящено исследование ALPINE (2003), в котором изучался риск развития СД 2 типа у больных АГ на фоне двух стратегий лечения (кандесартан/фелодипин и гидрохлортиазид/атенолол), и было показано, что при одинаковой частоте достижения целевого АД, риск развития СД был достоверно выше в группе пациентов, лечившихся БАБ и ТДУ, а более дорогой режим терапии может оправдать экономические затраты в долгосрочной перспективе, поскольку не связан с развитием метаболических нарушений, являющихся причиной дополнительных расходов на лечение [20, 83, 123].

Свойства комбинации ИАПФ с ТДУ оценивали в нескольких крупных РКИ, посвящённых изучению периндоприла. В международном исследовании ADVANCE (2007), где для изучения раздельного и совместного влияния интенсивной антигипертензивной и сахароснижающей терапии на риск сосудистых осложнений СД 2 типа у 11 140 больных (участвовали как больные АГ, так и без нее) применяли комбинированный препарат (периндоприл + индапамид), было установлено, что дополнительное снижение АД у больных СД значительно снижает риск развития основных сердечнососудистых событий и уменьшает смертность [17]. Важным результатом исследования ADVANCE стало указание стремиться к достижению более низкого (< 130/80 мм рт.ст.) уровня АД у больных СД [122]. Исследование REASON (2004) продемонстрировало, что комбинация периндоприла с индапамидом гораздо больше, чем атенолол, уменьшала систолическое АД и пульсовое давление в аорте, несмотря на то, что снижение скорости распространения пульсовой волны по эластическим сосудам было одинаковым [77]. Эффективность и безопасность снижения АД комбинацией периндоприла и индапамида у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку по сравнению с неэффективной (по снижению риска цереброваскулярных катастроф) монотерапией периндоприлом доказана исследованием PROGRESS (2001) [101].

В последние годы пристальное внимание привлекали РКИ, посвященные совместному применению ИАПФ и БРА в связи с ожидаемой более высокой эффективностью комбинации на основании модели двухзвенной блокады РААС. Из них следует отметить исследование CALM (1999), где при изучении влияния кандесартана, лизиноприла и их комбинации на уровень АД и микроальбуминурию у больных АГ в сочетании с СД 2 типа было показано, что двойная блокада РААС более

эффективна в отношении снижения АД [35, 66]. Эффекты монотерапии лизиноприлом и лозартаном и их комбинации у больных с риском развития и прогрессирования почечной недостаточности сравнивали в исследовании COOPERATE (2003), которое продемонстрировало, что совместное применение ИАПФ и БРА на 23 % снижает относительный риск развития всех случаев двукратного увеличения содержания креатинина и терминальной почечной недостаточности [42].

В одном РКИ Losartan and low dose hydrohlorthiazide in essential hypertension (1996), где оценивалась эффективность лозартана в комбинации с низкими дозами гидрохлортиазида в качестве начальной терапии больных АГ, показано, что такая комбинация хорошо переносилась и обеспечивала более выраженное снижение систолического и диастолического АД, чем раздельное применение этих препаратов [79].

Возросшая оценка роли метаболических эффектов антигипертензивной терапии затронула комбинацию ТДУ с БАБ. Широкому распространению таких комбинаций в течение длительного времени способствовали рекомендации по их преимущественному назначению у больных с неосложнённой АГ, базирующиеся на результатах крупномасштабных интервенционных исследований MRC (1985) [82], STOP (1991) [86], ALLHAT (2002) [113], и их эффективность до последнего времени считалась убедительно доказанной. Однако результаты метаанализов последних лет привели к существенному пересмотру взглядов на применение таких сочетаний, что нашло своё отражение в Европейских (2007) и Российских (2008, 2013) рекомендациях.

В опубликованном в 2007 году мета–анализе 22 исследований в выборке более 160000 пациентов было установлено, что применение БАБ и ТДУ ассоциируется с более высоким риском развития СД, чем плацебо [59], при этом наименьший риск развития СД имеют стратегии, основанные на ИАПФ и БРА, а комбинация БАБ и ИАПФ, несмотря на то, что её антигипертензивный эффект менее выражен, чем комбинации ТДУ и БАБ [113], может применяться у больных АГ, перенесших инфаркт миокарда, при наличии ишемической болезни сердца и/или ХСН. В настоящее время доказано, что при наличии АГ в сочетании с гипертрофией левого желудочка, более эффективной чем БАБ и ТДУ, является комбинация ТДУ и БРА [29, 32, 38, 92].

Таким образом, массивная доказательная база РКИ, накопленная в отношении антигипертензивных средств, включённых а перечень групп первого ряда (БАБ, БКК, БРА, ИАПФ, ТДУ), если рассматривать её с позиции инновационной терапии, предоставляет нам неожиданно скудный выбор: амлодипин и фелодипин из БКК, валсартан, ибресартан и кандесартан из БРА, рамиприл, периндоприл и лизиноприл из ИАПФ, индапамид из ТДУ. Ещё меньше в РКИ изучено комбинированное применение этих средств. В настоящее время мы можем отметить лишь пять инновационных комбинаций: БКК амлодипина с ИАПФ лизиноприлом или периндоприлом, БКК фелодипина с БРА кандесартаном, ТДУ индапамида с ИАПФ периндоприлом, ИАПФ лизиноприла с БРА кандесартаном. РКИ, в которых прицельно изучались комбинации трёх и более инновационных антигипертензивных препаратов отсутствуют вовсе.

При этом, за рамками масштабных РКИ XX века оказались практически все (!) современные БАБ (обладающие дополнительным вазодилатирующим действием небиволол и карведилол, а также бопиндолол, бетаксолол, бисопролол и пр.), многие ИАПФ (спираприл, трандолаприл, цилазаприл), БКК (лацидипин), БРА (телмисартан), и ТДУ (метиклотиазид, трихлорметиазид, циклотиазид, метолазон).

Это делает необходимым либо следовать сложившейся клинической практике, применяя все антигипертензивные средства основываясь лишь на их групповой принадлежности и характеристиках производителей, либо расширять границы приемлемости, используя в качестве доказательной базы исследования с меньшим, чем РКИ, уровнем доказательности, но способные мобильнее и более прицельно восполнять существующие информационные пробелы.

ЛИТЕРАТУРА К ГЛАВЕ

1. Безюк Н. Н. Инновационные препараты – стандарт с доказанной эффективностью и безопасностью / Н. Н. Безюк // http://www.health-ua.com.

2. Гилман А. Г. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. / А. Г. Гилман – М.: Практика, 2006. – 1648 с.

3. Карпов Ю. А. От имени врачей – участников исследования ПРИВИЛЕГИЯ. Исследование ПРИВИЛЕГИЯ – ПРестарИум В леченИи артериаЛьной гипЕртонии: антигипертензивная эффективность и безопасность в сравнении с эналаприлом / Ю. А. Карпов, А. Д. Деев // Кардиология, 2007. – № 7. – С. 35-40.

4. Карпов Ю. А. От имени участников программы ПРЕМЬЕРА. Престариум у больных с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (или факторами риска) – безопасное достижение целевого уровня артериального давления (ПРЕМЬЕРА): результаты клинического этапа национальной программы / Ю. А. Карпов, С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Кардиология, 2006. – № 6. – С. 32–38.

5. Кобалава Ж. Д. Является ли обучение больных фактором, повышающим эффективность контроля артериальной гипертонии? / Ж. Д. Кобалава, С. В. Виллевальде // Кардиология, 2007. – № 10. – С. 75-82.

6. РЕЛИФ – РЕгулярное Лечение И проФилактика – ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть 2 / Р. Г. Оганов [с соавт.] // Кардиология, 2007. – № 11. – С. 30-39.

7. РЕЛИФ РЕгулярное Лечение И проФилактика – ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть 3 / Р. Г. Оганов [с соавт.] // Кардиология, 2008. – № 4. – С. 46-53.

8. Шальнова С. А. От имени участников программы ПРЕМЬЕРА. Артериальная гипертония и ИБС в амбулаторной практике врача кардиолога / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, Ю. А. Карпов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2006. – № 5(2). – С. 73–80.

9. Эффективное и безопасное использование периндоприла в дозе 8 мг в качестве стартового лечения больных артериальной гипертонией в условиях стационара (по результатам исследования ДОМИНАНТА) / О. Д. Остроумова [с соавт.] // Системные гипертензии, 2006. – Т. 8. – № 2. – С. 34-37.

10. A Calcium Antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Tretment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease The International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial / C. J. Pepine [et al.] // JAMA, 2003. – Vol. 21 (290). – P. 2805–2861.

11. A lisinopril es az amlodipin kombinaciojanak elonyei az antihypertensiv terapiaban. A Hypertoniaban adott AMlodipin 5 mg es Lisinopril 10 mg tablettak hatekonysaganak es toleralhatosaganak osszehasonlito vizsgalata kulon es Egyutt alkalmazott Terapiakent (HAMLET). Multicentrikus vizsgalat eredmenyei // Hypertonia es nephrologia, 2004. – Vol. 8(2). – P. 72–78.

12. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension / A. U. Klingbeil [et al.] // Am. J. Med., 2003. – Vol. 115. – P. 41-46.

13. A randomized trial of beta–blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees // Circulation, 1994. – Vol. 90. – P. 1765–1773.

14. A renal abnotmality as a possible cause of "essential" hypertension / G. Bianchi [et al.] // Lancet, 1979. (suppl.). – P. 173-177.

15. Accupril Canadian Clinical Evaluation and Patient Teaching / P. Larochelle, B. Hayness, N. Maron, S. Dugas // Clin. Ther., 1994. – Vol. 16. – P. 838-853.

16. Achikkadilis B. The dinamics of economic innovation / B. Achikkadilis, N. Antonakis // Research policy, 2001. – Vol. 30. – P 535-588.

17. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial // Lancet, 2007. – Vol. 370. – P. 828-840.

18. African American Study of Kidney Disease and Hypertension / L. Y. Agoda [et al.] // JAMA, 2002. – Vol. 288. – N. 19. – P. 2421-2431.

19. Ambient air pollution and atherosclerosis in Los Angeles / N. Künzli [et al.] // Environ Health Perspect., 2005. – Vol. 113. – P. 201–206.

20. Amlodipine and valsartan combined and as monotherapy in stage 2, elderly, and black hypertensive patients: subgroup analyses of 2 randomized, placebo-controlled studies / T. R. Smith [et al.] // J. Clin. Hypertens. (Greenwich), 2007. – Vol. 9. – P. 355-364.

21. Amlodipine Cardiovascular Community Trial / R. A. Kloner RA [et al.] // Am. J. Cardiol., 1996. – Vol. 77. – P. 713-722.

22. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study / K. Wachtell [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol., 2005. – Vol. 45. – P. 712-719.

23. ASCOT-LLA revisited: Interaction of antihypertensive and lipid-lowering therapy / P. Sever [et al.] // American Heart Association Scientific Sessions, 2005., TX. 39.

24. Assessment of the acute arterial effects of converting enzyme inhibition in essential hypertension: a double-blind, comparative and crossover study / J. Topouchian [et al.] // J. Hum. Hypertens., 1998. – Vol. 12. – P. 181-187.

25. Atherosclerosis Risk In Communities (ARC) / T. W. Gress [et al.] // N. Engl. J. Med., 2000. – Vol. 342. – P. 905-912.

26. Atkins R. C. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy / R. C. Atkins, E. M. Briganti, J. B. Lewis // Am. J. Kidney Dis., 2005. – Vol. 45. – P. 281-287.

27. Beevers D. G. The end of beta–blockers for uncomplicated hypertension? / D. G. Beevers // Lancet, 2005. – Vol. 366. – P. 1510–1512.

28. Behandla Blodtryck Battre ("Treat Blood Pressure Better") / Hansson L., for the BBB study group // Blood Press, 1994. – Vol. 3. – P. 248-254.

29. Benefits of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hyperthrophy: a LIFE substudy / S. E. Kjeldsen [et al.] // JAMA, 2002. – Vol. 288. – P. 1491-1498.

30. Beta–blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial / L. Wilhelmsen [et al.] // J. Hypertens., 1987. – Vol. 5. – P. 561–572.

31. Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: a meta–analysis on individual data of two placebo–controlled studies–CIBIS and CIBIS II. Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study / A. Leizorovicz, P. Lechat, M. Cucherat, F. Bugnard // Am. Heart. J., 2002. – Vol. 143. – N. 2. – P. 301-307.

32. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial / M. A. Weber [et al.] // Lancet, 2004. – Vol. 363. – P. 2049-2051.

33. Brown D. W. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension / D. W. Brown, W. H. Giles, J. B. Croft // Am. Heart. J., 2000. – Vol. 140 (6). – P. 848-856.

34. Candesartan and Amlodipine for Safety, Tolerability and Efficacy / R. A. Kloner [et al.] // Am. J. Cardiol., 2001. – Vol. 87. – P. 727-731.

35. Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria study / C. E. Mogensen [et al.] // BMJ, 2000. – Vol. 321. – P. 1440-1444.

36. Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) / C. Cuspidi [et al.] // J. Hypertens., 2002. – Nov. 20 (11). – P. 2293-2300.

37. Candesartan vs Losartan Efficacy Study / A. Gradman [et al.] // Heart. Disease, 1999. – Vol. 1. – P. 52-57.

38. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol / B. Dahlof [et al.] // Lancet, 2002. – Vol. 359. – P. 995-1003.

39. Chalmers Drug Treatment of Hypertension in the Elderly A Meta-Analysis / J. T. Insua [et al.] // Ann. of Intern. Med., 1994. – Vol. 121. – P. 355-362.

40. CIBIS–III investigators. Comparison of treatment initiation with bisoprolol vs. enalapril in chronic heart failure patients: rationale and design of CIBIS–III / Willenheimer R. [et al.] // Eur. J. Heart Fail., 2004. – Vol. 6. – N. 4. – P. 493-500.

41. Cohn J. N. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure/ J.N. Cohn, G.Tognoni // N. Engl. J. Med., 2001. – Vol. 345. – P. 1667-1675.

42. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial / N. Nakao [et al.] // Lancet, 2003. – Vol. 361. – P.117–124.

43. Comparison of ACE Inhibitors, Calcium Antagonists, (Blockers, and Diuretic Agents on Reactive Hyperemia in Patients with Essential Hypertension): A Multicenter Study / Y. Higashi [et al.] // J Am Coll Cardiol 2000; 35: 284-291.

44. Comparison of effects of felodipine versus hydrochlorothiazide on arterial diameter and pulse wave velocity in essential hypertension / R. G. Asmar [et al.] // Am. J. Cardiol., 1993. – Vol. 72. – P. 794-798.

45. Comparison of the new cardioselective beta–blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS) / I. Czuriga [et al.] // Cardiovasc. Drugs Ther., 2003. – Vol. 17. – N. 3. – P. 257-263.

46. Curran M. P. Perindopril. A review of its use in patients with and at risk of developing coronary artery disease / M. P. Curran, P. L. McCormack, D. Simpson // Drugs, 2006. – Vol. 66 (2). – P. 235–255.

47. Dalhof B. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies/ B. Dalhof, K. Pennert, L. Hansson // Am. J. Hypertens., 1992. – Vol. 5. – P. 95–110.

48. Deedwania P. C. Diabetes, prediabetes, and cardiovascular risk: shifting the paradigm / P. C. Deedwania, V. A. Fonseca // Am. J. Med., 2005. – Vol. 118. – P. 939-947.

49. Di Masi J. The price of innovation: new estimates of drug development costs / J. Di Masi, R. Hansen, H. Grabovski // J. Health Econ., 2003. – Vol. 22. – P. 151-185.

50. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials / Vahedi K. [et al.] // Lancet Neurol., 2007. – Vol. 6. – P. 215-222.

51. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT) / B. Pitt [et al.] // Circulation, 2000. – Vol. 102. – P. 1503-1510.

52. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial / L . Hanson [et al.] // Lancet, 1999. – Vol. 353. – P. 611-616.

53. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure / T. Morgan [et al.] // Am. J. Hypertens., 2004. – Vol. 17. – P. 118-123.

54. Effect of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy / S. E. Kjeldsen [et al.] // J. Am. Med. Assoc., 2002. – Vol. 288. – P. 1471-1486.

55. Effect of perindopril and amiloride/hydrochlorothiazide on haemodynamics and vessel wall properties of large arteries / M. J. Kool [et al.] // J. Hypertens., 1993. – Vol. 11 (suppl. 5). – P. 362-363.

56. Effects of antihypertensive treatment on progression of renal insufficiency / R. Marin [et al.] // J. Hypertens., 2001. – Vol.19. – N. 10. – P. 1871-1876.

57. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function intolerant to angiotensin–cnverting–enzyme inhibitors: the CHARM–Alternative trial / C. B. Granger [et al.] // Lancet, 2003. – Vol. 362. – P. 772–776.

58. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy / B. M. Brenner [et al.] // N. Engl. J. Med., 2001. – Vol. 345. – P. 861-69.

59. Elliot W. J. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta–analysis / W. J. Elliot, P. M. Meyer // Lancet, 2007. – Vol. 369. – P. 201–207.

60. Enalapril/Diltiazem ER Dose Response Group / W. B. Applegate [et al.] // Am. J. Cardiol., 1996. – Vol. 78. – P. 51-55.

61. EUROPA Study 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. – Vol. 362. – P. 782-788.

62. Final outcome results of the multicenter isradipine diuretic atherosclerosis study (MIDAS) / N. Borhani [et al.] // JAMA, 1996. – Vol. 276. –P. 785-791.

63. Fontanarosa P. Postmarketing survelliance-lack of vigalance, lack of trust / P. Fontanarosa, D. Renni, D. De Angelis // JAMA., 2004. – Vol. 292. – P. 2647-2650.

64. For the ASCOT investigators. 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 [et al.] // Lancet, 2005. – Vol. 366. –P. 895-906.

65. Fosinopril vs Enalapril / L. Hansson [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol., 1996. – Vol. 28. – P. 1-5.

66. Higashiura K. Effects on an angiotensin II receptor antagonist, Candesartan on insulin resistance and pressor mechanisms in essential hypertension / K. Higashiura, N. Ura, Y. Miyazaki, K. Shimatoto // J. Hum. Hypertens., 1999. – Vol. 13 (Suppl. 1). – P. 71-74.

67. Hollenberg N. K. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus [et al.] / N. K. Hollenberg // J. Hypertens., 2007. – Vol. 25. – P. 1921-1926.

68. Hydrochlorothiade, Atenolol, Nitrendipine, Enalapril study / T. Philipp [et al.] // BMJ, 1997. – Vol. 315. – P. 154-159.

69. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis / D. L. Bhatt [et al.] // JAMA, 2006. – Vol. 295. – P. 180–189.

70. Investigadores del Estudio BISOCOR. Use of bisoprolol in heart failure. The BISOCOR observational study / J. R. Gonzalez–Juanatey [et al.] // Rev. Esp. Cardiol., 2003. – Vol. 56. – N. 9. – S. 873-879.

71. IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta–blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH) // J. Hypertens.. 1985. – Vol. 3. – P. 379–392.

72. Interim results from the ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through COMbination Therapy in Patients LIving with Systolic Hypertension) trial Chicago, March 31, 2008 http: // www.pharma. us.novartis.com/newsroom/press-release.jsp?PRID = 2059& usertrack. filter_ applied = true&NovaId = 11 78761764239421779

73. Irbesartan in Patients with Type 2 Diadetes and Microalbuminuria Study / H. H. Parving [et al.] // N. Engl. J. Med., 2001. – Vol. 345. – N. 12. – P. 870-878.

74. Kaplan N. M. Clinical Altace Real-world Efficacy / N. M. Kaplan // Clin. Ther., 1996. – Vol. 18. – P. 658-670.

75. Kuppers H. Mortality and Morbidity after Stroke – Eprosartan vs. Nitrendipine in Secondary Prevention (MOSES) – (Randomized comparison of eprosartan and nitrendipine in blood pressure control after cerebral ischemia) / H. Kuppers // Cardiovascular Risk management, 2003. – Vol. 1. – N. 3. – P. 2-3.

76. Lloyd I. The revolution remains elusive / I. Lloyd // SCRIP Magazine, 2004. – Vol. 2. – P. 52-53.

77. London G. M. REASON Project Investigators: Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol / G. M. London, R. G. Asmar, M. F. Rourke, M. E. Safar. // J. Am. Coll. Cardiol., 2004. – Vol. 43. – P. 92-99.

78. Long term effect of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial / W.F. Tepstra [et al.] // J. Hypertens., 2001. – Vol. 19. – P. 303–309.

79. Losartan and low dose hydrohlorthiazide in essential hypertension / J. H. MacKay [et al.] // Arch. Intern. Med., 1996. – Vol. 156. – P. 278-285.

80. Mahmud A. Arterial Stiffness and Antihypertensive Therapy / A. Mahmud, J. Feely // Expert Rev. Cardiov. Ther., 2003. – Vol. 1. – P. 65-72.

81. 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) // JAMA, 2002. – Vol. 288. – P. 2981-97.

82. Medical Research Council Working Party. MRC Trial of treatment of mild hyperten-sion // BMJ, 1985. – Vol. 291. – P. 47-104.

83. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives; results of Antihypertesive Treatment and lipid profile in a North Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study) / L. H. Lindholm [et al.] // J. Hypertens., 2003. – Vol. 21. – P. 1563–1574.

84. Metoprolol in the Treatment of Hypertension in the Elderly / L. LaPalio [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc., 1992. – Vol. 40. – P. 354-358.

85. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a goal in hypertension treatment (INSIGHT) / M. J. Brown [et al.] // Lancet, 2000. – Vol. 356. – P. 366-372.

86. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension) / B. Dahlof [et al.] // Lancet, 1991. – Vol. 338. – P. 1281-1285.

87. Mortality differences between black and white men in the USA: contribution of income and other risk factors among men screened for the MRFIT. MRFIT Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial / G. Davey Smith [et al.] // Lancet, 1998. – Vol. 351(9107). – P. 934-939.

88. Moser M. Results of the ALLHAT Trial: Is the Debate About Initial Antihypertensive Drug Therapy Over? / M. Moser // J. Clin. Hypertens., 2003. – Vol. 5 (1). – P. 5-8.

89. Muiesan L. Effect of Treatment on Flow Depended Vasodilatation of the Brachial Artery in Essential Hypertension / L. Muiesan, M. Salvetti, C. Monteduro // Hypertension, 1999. – Vol. 33. – P. 575–580.

90. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Incidence of type 2 diabetes in the randomized multiple risk factor intervention trial / G. Davey Smith [et al.] // Ann. Intern. Med., 2005. – Vol. 142(5). – P. 313-322.

91. New BHS–NICE. Guidelines Prescription guidelines in cardiology – Editions: Frison–Roche, 2006. – 146 p.

92. Nichols W. W. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms / W. W. Nichols // Am. J. Hypertens., 2005. – Vol. 18 (1, Part 2). 3S-10S.

93. Nichols W. W. McDonald's blood flow in arteries: theoretic, experimental and clinical principles. – 5th ed. / W. W. Nichols, M. F. O'Rourke // Edward Arnold, London, 2005. – 224 p.

94. Nichols W. W. Vascular impedance. In McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 4th ed. / W. W. Nichols, M. F. O'Rourke – London, UK: Arnold, 1998. – P. 243-283.

95. Nikolaev N. A. Principles of polyfocal therapy sick of an arterial hypertension. «Innovative technologies in medicine», II Scientific international conference, on July, 8-15th 2007, Spain, Costa Brava / N. A. Nikolaev / // Современные наукоемкие технологии, 2007. – № 12. – С. 80-81.

96. Nur-Mammadova G. S. Effect of bisoprolol and nebivolol on the state of pituitary-gonadal system, penile haemodynamics and sexual function in men with hypertension / G. S. Nur-Mammadova, I. I. Mustafayev // XVI European congress on an arterial hypertensia, Madrid, 12 June, 15th, 2006. – P. 173.

97. On behalf of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcom. Hypertensive Patients Randomized in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm and the Relative Influence of Antihypertensive Medication / A. K. Gupta [et al.] // Diabetes Care, 2008. – Vol. 31. – P. 982-988.

98. PERindopril – Thrombosis, InflammatioN, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial (PERTINENT) / C. Ceconi [et al.] // J. Hypertens., 2005. – Vol. 23 (suppl. 2). – S. 274.

99. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial / P. S. Sever [et al.] // Lancet, 2003. – Vol. 361. – P. 1149-1158.

100. Prevention of target organ damage with modern antihypertensive agents / D. Pall [et al.] // Orv. Hetil., 2006. – Vol. 147 (32). – P. 1505–1511.

101. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // Lancet, 2001. – Vol. 358 (9287). – P. 1033-1041.

102. Ramipril Cardioprotective Evaluation / E. Agabiti-Rosei [et al.] // J. Hypertens., 1995. – Vol. 13. – P. 1325-1334.

103. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study // Lancet, 2000. – Vol. 356 (9227). – P. 359-365.

104. Reduction of End Points In NIDDM (Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus) with Angiotensin II Antagonist Losartan / B. M Brenner [et al.] // N. Engl. J. Med., 2001. – Vol. 345. – P. 861-869.

105. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamid SR 1.5 mg versus enalapril 20mg; the LIVE study / P. Gosse [et al.] // J. Hypertens., 2000. – Vol. 18. – P. 1465-1475.

106. Risk of diabetes in hypertensive patients receiving valsartan versus losartan / D. Weycker [et al.] // J. Clin. Hypertens., 2007. – Vol. 9 (Suppl. A). – P. 448.

107. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) / N. R. Poulter [et al.] // Lancet, 2005. – Vol. 366. – P. 907-913.

108. Safety After Fifty Evaluation / M. W. Rich [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc., 1992. – Vol. 40. – P. 354-358.

109. Schuchert A. On behalf of the BISEX Investigators (Appendix A). Effects of bisoprolol treatment for chronic heart failure initiated and followed up by primary care physicians / A. Schuchert // Eur. J. Heart Fail., 2005. – Vol. 7. – N. 4. – P. 604–611.

110. Shanghai Trial Of Nifedipine in the Elderly (STONE) / L. Gong [et al.] // J. Hypertens., 1996. – Vol. 14. – P. 1237-1245.

111. Study Group on Long-term Antihypertensive Therapy / The GLANT study group. // Hypertens. Res., 1995. – Vol. 18. – P. 235-244.

112. Stumpe K. O. Perindopril Therapeutic Safety study / K. O. Stumpe, A. Overlack // Am. J. Cardiol., 1993. – Vol. 71. – 32E-37E.

113. The 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) // JAMA, 2002. – Vol. 288. – P. 2988 – 2997.

114. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical

Outcomes Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study // Circulation, 2006. – Vol. 113. – P. 466-471.

115. The effects of bisoprolol, a selective beta1–blocker, on glucose metabolism by long–term administration in essential hypertension / A. Owada, S. Suda, T. Hata, S. Miyake // Clin. Exp. Hypertens., 2001. – Vol. 23 (4) . – P. 305–316.

116. The HOPE Study Investigators. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study: the design of a large, simple randomized trial of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ramipril) and Vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events // Can. J. Cardiol., 1996 . – Vol. 12. – P. 127-137.

117. The Hypertension Detection and Follow-up Program (HDFP). // JAMA, 1979. – Vol. 242. – P. 2562-2571.

118. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study: 12-month data on blood pressure and tolerability / L . Hanson [et al.] // Blood Press, 1997. – Vol. 6. – P. 313-317.

119. The Nephros Study (NEPHROS) / H. Herlitz [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant., 2001. – Vol. 16. – N. 11. – P. 2158-2165.

120. The ONTARGET /TRANSCEND Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (ONTARGET/ TRANSCEND) trials // Am. Heart. J., 2004. – Vol. 148 (1). – P. 52-61.

121. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events // N. Engl. J. Med., 2008. – Vol. 358. – P. 1647-1659.

122. The Ramipril Efficacy In Nephropathy / P. Ruggenenti [et al.] // Lancet., 1999. – Vol. 354 (9176). – P. 359-364.

123. 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. – Vol. 25. –P. 1105-1187.

124. 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 / D. Poldermans [et al.] // Clin. Ther., 2007. – Vol. 29. – P. 279-289.

125. Tolerability of beta–blocker initiation and titration with bisoprolol and carvedilol in congestive heart failure – a randomized comparison / S. Galatius, F. Gustafsson, D. Atar, P. R. Hildebrandt // Cardiology, 2004. – Vol. 102. – N. 3. – P.160-165.

126. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UK-PDS) / UK Prospective Diabetes Study Group / BMJ., 1998. – Vol. 317. – P. 703-713.

127. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study / S. Mochizuki [et al.] // Lancet, 2007. – Vol. 369. – P. 1431-1439.

128. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) / A. P. Maggioni [et al.] // Am. Heart. J., 2005. – Vol. 149. – P. 548-557.

129. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both / M. A. Pfeffer [et al.] // N. Engl. J. Med., 2003. – Vol. 349. – P. 1893-906.

130. Viberti G. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect / G. Viberti, N. M. Wheeldon // Circulation, 2002. – Vol. 106. – P. 672-678.

131. Weber M. A. The ALLHAT Report: A case of Information and Misinformation / / M. A. Weber // J. Clin. Hypertens., 2003. – Vol. 5 (1). – P. 9-13.

132. Wikstrand J. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from MAPHY study / J. Wikstrand // Hypertension, 1999. – Vol. 17. – P. 570–588.

133. WHS Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffnes after long-term angiotensin-convertinge enzyme inhibition in diabetic hypertensives / A. I. Tropeano [et al.] // Hypertension, 2006. – Vol. 48 (1). – P. 80-86.

ГЛАВА 2

Контроль над артериальным давлением: результаты вмешательств и причины неудач

Самостоятельный интерес представляют исследования, посвящённые разработке универсальных технологий как лекарственной, так и нелекарственной терапии [1–68]. Одним из них является завершённое в 1979 г. американское открытое проспективное рандомизированное исследование HDFP, в котором в течение 5 лет сравнивали влияние периодического наблюдения и лечения в поликлинических условиях с систематическим ступенчатым лечением в специальных гипертензиологических центрах на сердечнососудистую смертность. При этом наблюдали 10940 мужчин и женщин в возрасте 30–69 лет и скринировали ещё более 100000 пациентов. Пятилетняя смертность в группе, получавшей систематическое лечение в специализированных центрах, оказалась на 16,9 % ниже, по сравнению с пациентами, наблюдавшимися традиционным образом, при этом в первой группе было достигнуто более низкое диастолическое АД, и отмечалась лучшая приверженность лечению [91].

Не менее интересны результаты российского исследования РЕЛИФ по оценке соответствия рекомендованного врачами лечения больных АГ и ИБС современным стандартам, а также приверженности больных врачебным рекомендациям, в котором на основании данных 512 участковых врачей/врачей общей практики и 2517 больных АГ (изолированной и в сочетании с ИБС) из 20 городов России было убедительно показано, что современным стандартам соответствует незначительная доля врачебных назначений [13, 14, 36–38].

В продолжавшемся более 16 лет и завершившемся в 1982 г. международном рандомизированном исследовании MRFIT мужчины с высоким риском ИБС были рандомизированы на два режима наблюдения: активная гипотензивная терапия (в качестве первого препарата применяли ТДУ, для достижения целевого АД допускалось добавление других препаратов) в сочетании с коррекцией уровня холестерина и отказом от курения, и, как альтернатива, обычное гипотензивное лечение. Было скринировано 450000 человек, под наблюдением находились 12866 больных. Через 10,5 лет наблюдения уровень смертности и частота инфарктов миокарда были соответственно на 10,6 и 24,3 % ниже в группе больных, получавших разнонаправленное лечение по сравнению с больными, получавшими обычную терапию. Аналогичные различия сохранялись и через 16 лет наблюдения [70, 73].

В международном проспективном рандомизированном многоцентровом исследовании ВВВ в течение 5 лет оценивали эффективность интенсификации антигипертензивной терапии по сравнению с неизменяемым режимом лечения у 2127 мужчин и женщин 46–71 года. Пациентов, получавших активную антигипертензивную терапию, с диастолическим АД при повторных измерениях 90–100 мм рт.ст. рандомизировали на два режима дальнейшего наблюдения: усиление антигипертензивной терапии или продолжение предшествующего лечения. Не смотря на то, что исследование не достигло статистической силы, его результаты подтвердили возможность дальнейшего существенного снижения диастолического АД, при этом отмечалось значительное уменьшение частоты нежелательных явлений [10].

Результаты этих и подобных исследований часто давали неожиданные результаты. Например было выяснено, что у больных АГ гипотензивная терапия предотвращает развитие и прогрессирование деменции, которая значительно ограничивает возможности к самообслуживанию и увеличивает расходы на лечение и затраты по уходу [1]. Ещё одно

российское исследование – трёхлетнее многоцентровое проспективное исследование КООРДИНАТА – было посвящено изучению влияния тревожной и депрессивной симптоматики на прогноз АГ и ишемической болезни сердца. Оказалось, что наличие депрессивной, тревожной и смешанной тревожно-депрессивной симптоматики у пациентов с АГ или ИБС при исходном обследовании в 1,5–2 раза увеличивало риск развития кардиоваскулярных катастроф и смерти. Помимо психологических факторов отчетливое влияние на прогноз оказывали пол, возраст, уровень образования и дохода пациентов, курение (как на момент включения в исследование, так и в прошлом), низкий уровень ежедневной физической активности, повышенные уровни артериального давления, частоты сердечных сокращений и холестерина крови, а также ряд социальных характеристик больных [5].

Таким образом, современная доказательная клиническая база приводит нас к следующим заключениям: всё большее количество исследований свидетельствует в пользу пересмотра положений о том, что выбор препарата из пяти основных классов (ингибиторы АПФ, ТДУ, БКК, БРА, БАБ) не имеет значения для начала антигипертензивной терапии; всё большее количество исследований свидетельствует, что к инновационным качествам антигипертензивного средства следует относить не только профильные, но и плейотропные эффекты; всё большее количество исследований свидетельствует, что обосновано начало антигипертензивной терапии стартовым применением комбинации нескольких инновационных препаратов.

Согласно современной терминологии, резистентность АГ к проводимой терапии заключается в отсутствии снижения АД при применении комбинации из трех антигипертензивных препаратов, включающей диуретик, и немедикаментозных методов, сохраняющееся, несмотря на активное лечение. Резистентность принято связывать со своевременно нераспознанными, так называемыми вторичными вариантами артериальной гипертензии, а также другими причинами (прием нестероидных противовоспалительных препаратов, употребление наркотиков и пр.) [112].

Большинством международных рекомендаций к причинам недостаточно эффективного лечения больных АГ отнесены: незнание врачом этиологии заболевания, наличие у больного сопутствующей патологии, неудовлетворительная приверженность больных к лечению, ограниченная доступность инновационных антигипертензивных препаратов, низкий уровень сотрудничества между врачом и пациентом [98, 213].

Неудовлетворительное качество антигипертензивной терапии может быть вызвано и не вполне адекватными действиями врача. Так C. Cuspidi и соавт. (2002), проанализировав действия врачей общей практики в отношении пациентов, впервые обратившихся по поводу стойкого повышения АД, указывают, что уже на первом этапе обследование их нередко оказывается неполным, и одновременно при этом многие специалисты активно ищут признаки вовлечения органов-мишеней АГ [100].

В свою очередь, из системных недостатков антигипертензивной фармакотерапии выделены: приверженность врачей и/или пациентов к курсовой терапии; приверженность врачей и/или пациентов к монотерапии; наклонность к полипрагмазии; нерегулярный прием больным ТДУ; постоянный прием короткодействующих антигипертензивных препаратов; нерациональное дозирование антигипертензивных препаратов; феномен утреннего повышения АД (утренний «фармакологический дефицит»); ограниченное применение низкодозовых комбинаций антигипертензивных препаратов; нерациональное комбинирование антигипертензивных препаратов; отсутствие сезонной коррекции лечения; бесконтрольное сочетание приёма антигипертензивных препаратов с нестероидными противовоспалительными средствами. По мнению L. Degli-Esposti и соавт. (2004), среди наиболее значимых детерминант неконтролируемости АГ, наряду с сахарным диабетом 2 типа и пожилым возрастом пациента, оказался и пожилой возраст врача, по-видимому, способствующий тому, что при назначении антигипертензивных препаратов он в большей степени ориентируется на собственный опыт и его представления часто не совпадают с современными, отраженными в соответствующих рекомендациях экспертов [58, 108].

Среди фармакологических и фармакоэкономических причин низкой эффективности антигипертензивной терапии лидируют неправильный выбор антигипертензивного

препарата, основанный зачастую в большей степени не на объективных особенностях пациента, учтенных в соответствующих разделах рекомендаций экспертов, а на преувеличении риска отдельных нежелательных эффектов и переоценке значения стоимости препарата [2]. Так по данным S. Purez-Zamora и соавт. (2006), в Испании при сохраняющейся гипертензии врачи изменяли терапию только в 17,4% случаев [189].

На качество лечения значимо влияет мотивация пациента и его приверженность к лечению. В 2005 г. J. Garg и соавт. констатировали отсутствие приверженности лечению как причину 16% случаев АГ, расцененной как резистентная [117]. Проанализировав базу данных из более 16000 больных АГ, L. Degli-Esposti и соавт. (2002) установили, что в течение первого года антигипертензивной терапии 64,9% прекратили принимать назначенные препараты, 8,2% самостоятельно изменили лечение и только 26,9% строго соблюдали рекомендации врачей [109].

Отсутствие мотивации к поддержанию своего здоровья на уровне, обеспечивающем высокое качество жизни, является серьезной проблемой и для российского общества. Еще в 1922 г. Г. Ф. Ланг писал: «По клиническим наблюдениям... гипертония наблюдается часто у лиц, которые в силу социального и экономического положения и связанных с ним привычек едят много... злоупотребляют алкоголем, много курят и ведут сидячий образ жизни. Необходимо подчеркнуть, что в большинстве случаев (эти факторы) действуют не в отдельности, а совместно». [13]. В настоящее время ежегодные потери общества в связи с инвалидизацией и смертностью населения от осложнений АГ сопоставимы с последствиями природных катастроф [25].

При этом одной из самых трудных, для достижения приверженности антигипертензивной терапии, является группа пожилых больных АГ. По данным M. Salas и соавт. (2001), вероятность самостоятельной отмены препаратов или существенного изменения режима терапии, приводящего к снижению или утрате ее эффективности у них не менее чем в 2 раза выше, чем в группе лиц в возрасте моложе 60 лет, а в этой группе приверженность лечению минимальна у пожилых, проживающих в одиночестве [191]. Несмотря на многократно продемонстрированную пользу от активной антигипертензивной терапии, свойственная преимущественно пожилым изолированная систолическая АГ составляет до 75% всех случаев рефрактерной АГ [73].

Даже в специальных контролируемых исследованиях, проводимых с целью уточнения эффективности и безопасности антигипертензивных препаратов, участие в которых подразумевает обязательную процедуру получения информированного согласия, а наблюдение за включенными больными является очень строгим, от 9 до 37% участников оказываются не приверженными лечению [223]. При этом M.T. Halpern и соавт. (2006), сообщает, что регулярное использование антигипертензивного препарата привело к достоверному снижению 5-летнего риска сердечнососудистых событий, при этом каждое 10% увеличение согласия на лечение было связано с уменьшением сердечнососудистых осложнений на 0,3% [156, 192].

На комплаентность лечения значимо влияют обусловленная продолжительностью фармакологического эффекта частота приёма препарата, а также количество принимаемых препаратов. Чаще отказываются от лечения больные, которым назначены короткодействующие препараты, которые они вынуждены принимать очень часто, или очень большое число лекарств одновременно [194]. Наиболее удобными для пациента являются пролонгированные препараты, рассчитанные на однократный прием в течение суток [195]. Перевод пациента с двукратного на однократный прием антигипертензивных препаратов, сам по себе позволяет увеличить приверженность лечению не менее чем на 10% [134].

Одной из ключевых причин снижения приверженности лечению у больных АГ являются нежелательные явления, связанные с проводимой антигипертензивной терапией, так как она далеко не всегда сопровождается улучшением качества жизни, а у 1/3 больных приводит к появлению новых жалоб [94]. Среди нежелательных явлений особое значение имеет эректильная дисфункция, частота которой на фоне терапии БАБ и ТДУ может достигать 68,3%, а у 45,2% мужчин является выраженной [90].

По данным М. П. Савенкова (2005), в России значимыми факторами, ухудшающими эффективность антигипертензивной терапии, являются: наличие у больного социально-экономических и бытовых проблем; недостаточное повышение физической активности; недостаточное снижение избыточной массы тела; недостаточное снижение употребления поваренной соли; недостаточное уменьшение употребления алкоголя; продолжение табакокурения; наличие метеозависимой артериальной гипертензии; недостаточно активное лечение сопутствующих заболеваний; недостатки антигипертензивной фармакотерапии [54].

Не менее важной проблемой является адекватное информирование пациента об особенностях его заболевания и связанных с ними необходимых корректировках образа жизни. Активное нежелание пациента получать представления о своем заболевании и рисках, с ним связанных, является поводом для отказа от использования антигипертензивных препаратов у 31 % больных, еще 24,7 % оказываются не в состоянии изменить образ жизни [193]. При этом приверженность антигипертензивной терапии максимальна у лиц с высшим образованием [72].

К сожалению, эту приверженность далеко не всегда удается достоверно оценить. У иностранных специальных опросников валидность до настоящего времени окончательно не установлена, адаптация их для российской популяции больных АГ по понятным причинам может быть сопряжена со значительными трудностями [58], а отечественные валидные разработки опросников пока отсутствуют.

Наконец, нельзя игнорировать и ещё одну проблему – собственно методику получения результатов, свидетельствующих о наличии повышенного АД. Очевидно, что однократно измеренное АД дает лишь отдельное значение, представляющие крайне малую часть всех значений, которые могут быть потенциально получены в течение суток. В многочисленных исследованиях было установлено, что показатели, полученные при суточном мониторировании АД (СМАД) являются безусловно более информативными. В то же время технические особенности метода (в период мониторирования периодическая компрессия плеча плохо переносится некоторыми пациентами и часто приводит к нарушению сна, ограничены гигиенические мероприятия, для некоторых пациентов представляют проблему эстетические неудобства) затрудняют его постоянное использование в повседневной практике.

В последнее время все большую популярность приобретает метод самоконтроля АД (СКАД) – самостоятельное или с помощью родственников измерение АД пациентом в домашних условиях [41]. Уже более 60 лет назад было показано, что АД, измеренное в домашних условиях, существенно ниже, чем измеренное врачом [77], при этом показатели АД при СКАД достаточно близки к средним дневным значениям АД, полученным методом СМАД, причем и те и другие, как правило, ниже, чем офисные показатели АД [91]. Эти соотношения были подтверждены Е. В. Цагареишвили и соавт. (2006) в серии исследований на этапе диагностики АГ [60], хотя ранее T. Mengden и соавт. (1991) показывали, что при нерегулярных однократных измерениях АД метод СКАД не имеет преимущества в информативности по сравнению с традиционным клиническим измерением АД [164]. Кроме того, для СКАД пригодны не все тонометры.

Для СКАД в настоящее время рекомендуются только те приборы, которые прошли клинический контроль точности по одному из трёх стандартных протоколов – AAMI/ANSI (США), BHS (Великобритания) или ESH 2001 (Европейский Союз). По протоколу AAMI/ANSI среднее значение расхождений в величинах АД, определенных прибором и экспертами, не должно превышать ± 5 мм рт.ст., а стандартное отклонение – 8 мм рт.ст. По протоколу BHS прибору присваивается класс точности A, B, C или D отдельно для САД и ДАД. Приемлемой считается точность для САД/ДАД не ниже B/B, а приборы с характеристиками ниже C не рекомендуются для применения. По протоколу ESH 2001 (Европейское общество изучения гипертонии) точность прибора определяется, исходя из совпадения показателей экспертов и прибора, но формируется по результатам обследования 35–45 пациентов и добровольцев. Сведения о протоколе клинической верификации и присвоенном значении должны размещаться в инструкции к прибору и быть выполнены на доступном для пользователя языке [41, 217].

Согласно методическим рекомендациям Европейского общества изучения гипертонии (2003) частота измерений АД зависит от того, на каком этапе используется метод СКАД: диагностики АГ, подбора антигипертензивной терапии или на фоне уже подобранной терапии. На этапе диагностики АГ рекомендуется самостоятельное измерение АД в течение 7 дней с 2 последовательными измерениями 2 раза в день – утром и вечером в определенно установленные промежутки времени (6.00–9.00 и 18.00–21.00). Измерения АД первого дня из анализа исключаются, так как эти величины рассматриваются как момент привыкания к прибору и процедуре измерения. За исходный уровень АД принимаются усредненные данные последующих 6 дней. На этапе подбора и проведения терапии режим самостоятельных измерений АД такой же, как и на этапе диагностики – двукратные измерения утром и вечером [217].

При использовании приборов пациентами необходимо учитывать, что примерно у 3–7 % кардиологических больных тонометры дают значения АД, отличающиеся от врачебного определения АД более чем на 10 мм рт.ст.; использование тонометров у части пациентов с выраженными нарушениями ритма сердца иногда затруднительно в связи с отсутствием или уменьшением пульсовой волны при различных видах аритмий; при перенесении пациентом данных АД в протокол возможны искажения [41].

* * *

Постепенное смещение представлений профессионального сообщества к пониманию того, что современная антигипертензивная терапия должна быть многофакторной, и реализоваться с помощью комбинации инновационных лекарственных препаратов, приводит к необходимости разработки более детализированного инструментария, используя который можно было бы не только контролировать уровень АД, но и количественно оценивать у одного и того же пациента сумму возникающих в период лечения эффектов. Таким образом, становится ясно, что показатели АД следует расценивать как важнейший, но не единственный фактор, отражающий результат антигипертензивной терапии.

С учётом этого нами была разработана программа исследования, конечной целью которого являлось создание утилитарных инструментов количественной оценки эффективности антигипертензивной терапии и технологии по их применению в клинической практике. Программа включала следующие этапы: анализ результатов завершённых РКИ, посвященных изучению различных аспектов антигипертензивной терапии; выявление системы факторов, влияющих на интегральные конечные точки у больных АГ с оценкой их иерархии; разработка инструментов количественной оценки результатов лечения, на основании полученных данных; создание технологии индивидуализации антигипертензивной терапии; внедрение результатов исследования в клиническую практику. Полученные результаты нашли своё отражение в настоящей работе.

ЛИТЕРАТУРА К ГЛАВЕ

1. Агеев Ф. Т. Свободная или фиксированная комбинации эналаприла и гидрохлоротиазида в реальной амбулаторной практике: что лучше для больного артериальной гипертонией? Сравнение эффективности и приверженности к лечению / Ф. Т. Агеев [с соавт.] // Кардиология, 2008. – № 5. – С. 10-15.

2. Агеев Ф. Т. Правильно ли мы выбираем гипотензивный препарат в повседневной амбулаторной практике и как исправить эту ситуацию? (По результатам исследования в Московском городском кардиодиспансере и многоцентровых исследований ФЛАГ и ФАГОТ) / Ф. Т. Агеев [с соавт.] // Сердце, 2003. – № 2 (4) – С. 185–189.

3. Безюк Н. Н. Инновационные препараты – стандарт с доказанной эффективностью и безопасностью / Н. Н. Безюк // http://www.health-ua.com.

4. Беленков Ю. Н. и рабочая группа исследования ЭПИГРАФ-2. Эналаприл плюс индапамид в лечении АГ: оценка эффективности и безопасности рациональной фармакотерапии. Применение нефексированной комбинации эналаприла и индапамида (Энзикс). Дизайн и основные результаты исследования ЭПИГРАФ-2 / Ю. Н. Беленков [с соавт.] // Сердце, 2005. – № 4 (5). – С. 277–286.

5. Беленков Ю. Н. От имени рабочей группы исследования ЭПИГРАФ. Эналаприл плюс индапамид в лечении стабильной артериальной гипертонии: оценка эффективности и безопасности рацио-

нальной комбинированной фармакотерапии (Эпиграф). Первые результаты Российского многоцентрового исследования // Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев // Сердце, 2005. – № 2 (4). – С. 3–7.

6. Беленков Ю. Н. Первое российское национальное многоцентровое исследование – РОСА (Российское исследование Оптимального Снижения Артериального давления) / Ю. Н. Беленков, И. Е. Чазова // Артериальная гипертензия, 2003. – № 5. – С. 151–154.

7. Белоусов Ю. Б. Сравнительная оценка новых американских и европейских рекомендаций по профилактике и лечению артериальной гипертензии / Ю. Б. Белоусов, Е. А. Ушкалова // Фарматека, 2003. – № 12. http://www.solvay-pharma.ru/articles/article. aspx ?id = 2457. 7

8. Березняков И. Г. Проблемы оптимизации антигипертензивной терапии / И. Г. Березняков // http://: www. health-ua.com.

9. Бойцов С. А. Исследование ASCOT как аргумент в борьбе «нового» со «старым» и шаг к переоценке «системы ценностей» / С. А. Бойцов // Consilium-medicum, 2006. – Т. 8. – № 11. http://www.consilium-medicum.com/media/consilium.

10. Бойцов С. А. Новые Российские рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии: что в них нового? / С. А. Бойцов // Consilium-medicum, 2005. – Т. 7. – № 5. http://www.consilium-medicum.com/media/consilium.

11. Булкина О. С., Европейские рекомендации по артериальной гипертонии 2007 г.: комбинированная терапия как основная лечебная стратегия / О. С. Булкина, Ю. А. Карпов, К. А. Талицкий // Русский медицинский журнал. 1422. http://www.rmj.ru/ articles_5464.htm.

12. Гилман А. Г. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. / А. Г. Гилман – М.: Практика, 2006. – 1648 с.

13. Гогин Е. Е. Гипертоническая болезнь: основы патогенеза, диагностики и выбор лечения / Е. Е. Гогин // Consilium-medicum, 2004. – Т. 6. – № 5. http://www.consilium-medicum.com/media/ consilium.

14. Гуревич М. А. Лечение артериальной гипертензии (по материалам XVI Европейского конгресса по артериальной гипертензии, Мадрид, 12–15 июня 2006 г.) / М. А. Гуревич, С. Я. Тазина // Болезни сердца и сосудов, 2006. – Т. 1. – № 4. http:// www.consilium-medicum.com/ media/bss/.

15. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации. Москва 2004г. Приложение к журналу Кардиоваскулярная терапия и профилактика. http: // www.cardiosite.ru/ recommendations.

16. Желнов В. В. Современные подходы к комбинированной терапии артериальной гипертонии / В. В. Желнов, И. С. Комарова, Н. В. Петровская // Русский медицинский журнал. 2138. http://www.rmj.ru/articles_5725.htm.

17. Карпов Ю. А. Европейские рекомендации по артериальной гипертонии – главное событие 2007 г. / Ю. А. Карпов // Русский медицинский журнал. 1405. http: //www.rmj.ru/ articles.htm.

18. Карпов Ю. А. От имени врачей – участников исследования ПРИВИЛЕГИЯ. Исследование ПРИВИЛЕГИЯ – ПРестарИум В леченИи артериаЛьной гипЕртонии: антигипертензивная эффективность и безопасность в сравнении с эналаприлом / Ю. А. Карпов, А. Д. Деев // Кардиология, 2007. – № 7. – С. 35-40.

19. Карпов Ю. А. От имени участников программы ПРЕМЬЕРА. Престариум у больных с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (или факторами риска) – безопасное достижение целевого уровня артериального давления (ПРЕМЬЕРА): результаты клинического этапа национальной программы / Ю. А. Карпов, С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Кардиология, 2006. – № 6. – С. 32–38.

20. Кобалава Ж. Д. Является ли обучение больных фактором, повышающим эффективность контроля артериальной гипертонии? / Ж. Д. Кобалава, С. В. Виллевальде // Кардиология, 2007. – № 10. – С. 75-82.

21. Кобалава Ж. Д., Артериальная гипертония 2000 / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская – М., 2001. – С. 169-186.

22. Кобалава Ж. Д. Рекомендации по артериальной гипертонии 2007: текст, контекст и размышления / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, С. В. Виллевальде // Кардиология, 2008. – № 2. – С. 72-87.

23. Кобалава Ж. Д. Проблемы взаимодействия врача и пациента и контроль артериальной гипертонии в России. Основные результаты Российской научно-практической программы АРГУС-2 / Ж. Д. Кобалава [с соавт.] // Кардиология, 2007. – № 3. – С. 38-47.

24. Кобалава Ж. Д. Преимущества комбинации антагониста кальция с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента периндоприлом по сравнению со стандартной терапией артериальной гипертонии высокого риска / Ж. Д. Кобалава, В. В. Толкачева, Ю. В. Котовская // Consilium-medicum, 2006. – Т. 8. – № 5. http://www.consilium-medicum. com /media/ consilium.

25. Комиссаренко И. А. Принципы терапии артериальной гипертонии у пациентов старших возрастных групп / И. А. Комисаренко, О. М. Михеева // Consilium-medicum, 2004. – Т. – № 12. http:// www.consilium-medicum.com/media/consilium/.

26. Кореннова О. Ю. Клинико-экономическая эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца / О. Ю. Кореннова [с соавт.] // Кардиология, 2008. – № 6. – С. 40-43.

27. Леонова М. В. Результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертонией в России / М. В. Леонова [с соавт.] // Качествен. клин. практ., 2004. – № 1. – С.17–27.

28. Леонова М. В. Фармакоэкономический анализ антигипертензивной терапии: преимущества фиксированных комбинаций / М. В. Леонова, С. Б. Ерофеева, А. В. Быков, Ю. Б. Белоусов // Кардиология, 2008. – № 1. – С. 43-50.

29. Мальцев В. И., Клинические испытания лекарств / В. И. Мальцев, Т. К. Ефимцева, Ю. Б. Белоусов, В. Н. Коваленко – Киев: Морион, 2002. – 352 с.

30. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии (разработаны экспертами Всероссийского научного общества кардиологов и утверждены на Российском национальном конгрессе кардиологов 11 октября 2001 г.) // http://www.gipertonik.ru/ recomendations.xml.

31. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии (второй пересмотр Рекомендаций, 2004 г.). Комитет экспертов ВНОК // Кардиоваскул. тер. и профилак. (прилож.), 2004. – С. 1–20.

32. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии (Первый доклад комитета экспертов ВНОК 1999) // http://www.gip.ru/recomendations.xml.

33. Небиеридзе Д. В. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: новая нефиксированная комбинация Д. В. Небиереидзе // Системные гипертензии, 2007. – Т. 9. – № 1. – С. 21-26.

34. Небиеридзе Д. В. Новости в лечении артериальной гипертонии в свете последних Европейских рекомендаций / Д. В. Небиереидзе // Русский медицинский журнал. 1476. http://www.rmj.ru/ articles _5474.htm.

35. Недогода С. В. Комбинированная антигипертензивная терапия: все ли комбинации одинаково полезны? / С. В. Недогода // Кардиология, 2007. – № 2. – С. 57-64.

36. Оганов Р. Г. РЕЛИФ – РЕгулярное Лечение И проФилактика – ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть 1 / Р. Г. Оганов [с соавт.] // Кардиология, 2007. – № 4. – С. 58-66.

37. Оганов Р. Г. РЕЛИФ – РЕгулярное Лечение И проФилактика – ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть 2 / Р. Г. Оганов [с соавт.] // Кардиология, 2007. – № 11. – С. 30-39.

38. Оганов Р. Г. РЕЛИФ – РЕгулярное Лечение И проФилактика – ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть 3 / Р. Г. Оганов [с соавт.] // Кардиология, 2008. – № 4. – С. 46-53.

39. Олейников В. Э. Эффективность и органопротекторное действие амлодипина у больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями / В. Э. Олейников, И. Б. Матросова, А. С. Герасимова, Ю. А. Томашевская // Кардиология, 2008. – № 5. – С. 16-22.

40. Остроумова О. Д. Эффективное и безопасное использование периндоприла в дозе 8 мг в качестве стартового лечения больных артериальной гипертонией в условиях стационара (по результатам исследования ДОМИНАНТА) / О. Д. Остроумова [с соавт.] // Системные гипертензии, 2006. – Т. 8. – № 2. – С. 34-37.

41. Ощепкова Е. В. Метод самоконтроля артериального давления (возможности и ограничения) / Е. В. Ощепкова, Е. В. Цагареишвили, А. Н. Рогоза // Consilium-medicum, 2006. – Т. 8. – № 11. http:// www.consilium-medicum.com/ media/consilium.

42. Погосова Г. В. Улучшение приверженности к лечению артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца – ключевое условие снижения сердечно-сосудистой смертности / Г. В. Погосова, И. Е. Колтунов, А. Н. Рославцева // Кардиология, 2007. – № 2. – С. 79-84.

43. Подзолков В. И. Новое в диагностике и лечении артериальной гипертензии: по материалам последних рекомендаций ESH/ESC / В. И. Подзолков // Фарматека, 2007. – № 19 (153) – С. 28–38.

44. Праскурничий Е. А. Влияние антигипертензивных средств разных фармакологических групп на реакцию артериального давления в условиях стресс-тестирования. Часть II. Значение различных стратегий потенцирования системной вазодилатации / Е. А. Праскурничий // Кардиология, 2008. – № 4. – С. 18-24.

45. Преображенский Д. В. От Надежды (HOPE) к Мечте (DREAM), или рамиприл не предотвращает развития сахарного диабета и не снижает сердечно-сосудистого риска: результаты исследования DREAM trial / Д. В. Преображенский // Кардиология, 2007. – № 4. – С. 68-69.

46. Преображенский Д. В. Периндоприл не улучшает прогноза у пожилых больных с сердечной недостаточностью: результаты исследования the PEP-CHF // Д. В. Преображенский // Кардиология, 2007. – № 1. – С. 71.

47. Преображенский Д. В. Гипертоническая болезнь: основы патогенеза, диагностики и выбор лечения / Д. В. Преображенский с соавт. // Consilium-medicum, 2005. – Т. 7. – № 12. http://www.consilium-medicum.com/media/ consilium/.

48. Преображенский Д. В. Артериальная гипертензия у лиц пожилого возраста: распространенность, особенности патогенеза и лечения / Д. В. Преображенский с соавт. // Consilium medicum, 2005. – Т. 7. – № 12. http://www.consilium-medicum. com/media/ consilium.

49. Преображенский Д. В. Преимущества комбинированной терапии гипертонической болезни: свободные и фиксированные комбинации ингибитора АПФ и диуретика / Д. В. Преображенский с соавт. // Consilium-medicum, 2006. – Т. 8. – № 5. http:// www.consilium-medicum. com/media/ consilium.

50. Проект рекомендаций экспертов ВНОК по диагностике и лечению артериальной гипертензии. http://www.cardiosite.ru/recommendations/article.asp?id = 5491.

51. Результаты фундаментального исследования ONTARGET // Здоровье Украины, 2008. – № 6. – С. 10.

52. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия (прилож.), 2002. – С. 1–14.

53. Рипп Т. М. Гипотензивная эффективность и влияние на функцию эндотелия индапамида ретард и эналаприла у больных артериальной гипертонией / Т. М. Рипп, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский // Кардиология, 2007. – № 4. – С. 45-50.

54. Савенков М. П. Пути повышения эффективности лечения больных артериальной гипертонией / М. П. Савенков // Consilium-medicum, 2005. – Т. 7. – № 5. http:// www.consilium-medicum. com/ media/consilium/.

55. Стрюк Р. И. Клиническая эффективность антигипертензивной терапии пролонгированным нифедипином и бисопрололом беременных с артериальной гипертонией / Р. И. Стрюк, Я. В. Брыткова, Ю. М. Бухонкина, Л. Н. Павлова // Кардиология, 2008. – № 4. – С. 29-33.

56. Ткачева О. Н. Клиническая оценка метаболических эффектов антигипертензивной терапии / О. Н. Ткачева с соавт. // Кардиология, 2008. – № 4. – С. 34-38.

57. Ткачева О. Н. Метаболические эффекты антигипертензивной терапии / О. Н. Ткачева, А. Ю. Шумбутова, Н. К. Рунихина, И. М. Новикова // Кардиология, 2007. – № 6. – С. 58-61.

58. Фомин В. В. Больной артериальной гипертонией, не приверженный лечению / В. В. Фомин, С. В. Моисеев, Е. А. Сагинова // Consilium-medicum, 2006. – Т. 8. – № 5. http:// www.consilium-medicum. com/media/consilium.

59. Фомин И. В. Истинная распространенность артериальной гипертонии и современное состояние гипотензивной терапии в Нижегородской области (данные регистра 1998 г.) / И. В. Фомин с соавт. // Кардиология, 2000. – № 9. – С. 33–7.

60. Цагареишвили Е. В. Метод самоконтроля артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии и повышении приверженности к лечению у больных артериальной гипертонией в амбулаторных условиях / Е. В. Цагареишвили // Автореф. дисс.канд. мед.наук. – М., 2006. – 18 с.

61. Чазов Е. И. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца: первые результаты проспективного этапа российского многоцентрового исследования КООРДИНАТА / Е. И. Чазов [с соавт.] // Кардиология, 2007. – № 10. – С. 24-30.

62. Чазова И. Е. Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы: новые возможности в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / И. Е. Чазова // Consilium-medicum, 2007. – Т. 9. – № 5. http:// www.consilium-medicum.com/ media/consilium.

63. Чазова И. Е. От идеи к клинической практике. Первые результаты российского национального исследования оптимального снижения артериального давления (РОСА) / И. Е. Чазова [с соавт.] // Системные гипертензии, 2004. – № 2. – С. 18-23.

64. Чазова И. Е. Комбинированная терапия артериальной гипертензии / И. Е. Чазова, Л. Г. Ратова // Consilium-medicum, 2004. – Т. 6. – № 1. http://www.consilium-medicum .com/ media/consilium/.

65. Чазова И. Е. Комбинированная терапия артериальной гипертонии: просто о сложном/ И. Е. Чазова, Л. Г. Ратова // Consilium-medicum, 2006. – Т. 8. – № 5. http:// www.consilium-medicum. com/media/ consilium.

66. Шальнова С. А. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации / С. А. Шальнова [с соавт.] // Российский Кардиологический Журнал, 2006. – № 6. – С. 45-50.

67. Шальнова С. А. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль / С. А. Шальнова с соавт [с соавт.] // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья, 2001. – № 2. – С. 3-7.

68. Шальнова С. А. От имени участников программы ПРЕМЬЕРА. Артериальная гипертония и ИБС в амбулаторной практике врача кардиолога / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, Ю. А. Карпов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2006. – № 5(2). – С. 73–80.

69. Эффективная комбинация двух и более антигипертензивных препаратов: Рекомендации Европейского общества по изучению гипертонии // Обзоры клинической кардиологии, 2005. – № 1. http:// www.solvay-pharma.ru/ articles/articles. aspx?id = 49&rid = 1055.

70. Achikkadilis B. The dinamics of economic innovation / B. Achikkadilis, N. Antonakis // Research policy, 2001. – Vol. 30. – P 535-588.

71. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial // Lancet, 2007. – Vol. 370. – P. 828-840.

72. Akpa M. R. Drug compliance among hypertensive patients in Port Harcourt, Nigeria / M. R. Akpa, D. I. Agomuoh, O. J. Odia // Niger. J. Med., 2005. – Vol. 14. – P. 55–57.

73. Alam M. G. Systolic blood pressure is the main etiology for poorly controlled hypertension / M. G. Alam, Y. M. Barri // Am. J. Hypertens., 2003. – Vol. 16. – P. 140–143.

74. Asmar R. G. Comparison of effects of felodipine versus hydrochlorothiazide on arterial diameter and pulse wave velocity in essential hypertension / R. G. Asmar [et al.] // Am. J. Cardiol., 1993. – Vol. 72. – P. 794-798.

75. Asmar R. G. Aortic distensibility in normotensive untreated and treated hypertensive patients / R. G. Asmar [et al.] // Blood Press, 1995. – Vol. 4. – P. 48-54.

76. Atkins R. C. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy / R. C. Atkins, E. M. Briganti, J. B. Lewis // Am. J. Kidney Dis., 2005. – Vol. 45. – P. 281-287.

77. Ayman P. Blood pressure determinations by patients with essential hypertension. The difference between clinic and home readings before treatment / P. Ayman, A. Goldshine // Am. J. Med. Sci., 1940. – Vol. 200. – P. 465–474.

78. Beevers D. G. The end of beta–blockers for uncomplicated hypertension? / D. G. Beevers // Lancet, 2005. – Vol. 366. – P. 1510–1512.

79. Benetos A. Large artery stiffness in hypertension / A. Benetos, S. Laurent, R. Asmar, P. Lacolley // J. Hypertens., 1997. – Vol. 15 (suppl. 2). – S. 89-97.

80. Bhatt D. L. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis / D. L. Bhatt [et al.] // JAMA, 2006. – Vol. 295. – P. 180–189.

81. Bianchi G. A renal abnotmality as a possible cause of «essential» hypertension / G. Bianchi [et al.] // Lancet, 1979. (suppl.). – P. 173-177.

82. Black H. R. Metabolic and Clinical Outcomes in Nondiabetic Individuals With the Metabolic Syndrome Assigned to Chlorthalidone, Amlodipine, or Lisinopril as Initial Treatment for Hypertension: A report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) / H. R. Black [et al.] // Diabetes Care, 2008. – Vol. 31. – P. 353-360.

83. Borghi C. Trends in blood pressure control and antihypertensive treatment in clinical practice: the Brisighella Heart Study / C. Borghi [et al.] // J. Hypertens., 2004. – Vol. 22. – P. 1707–1716.

84. Borhani N. Final outcome results of the multicenter isradipine diuretic atherosclerosis study (MIDAS) / N. Borhani [et al.] // JAMA, 1996. – Vol. 276. –P. 785-791.

85. Brenner B. M. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy / B. M. Brenner [et al.] // N. Engl. J. Med., 2001. – Vol. 345. – P. 861-69.

86. Brindel P. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the elderly: the Three City study / P. Brindel [et al.] // J. Hypertens., 2006. – Vol. 24. – P. 51–58.

87. Brown D. W. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension / D. W. Brown, W. H. Giles, J. B. Croft // Am. Heart. J., 2000. – Vol. 140 (6). – P. 848-856.

88. Brown M. J. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a goal in hypertension treatment (INSIGHT) / M. J. Brown [et al.] // Lancet, 2000. – Vol. 356. – P. 366-372.

89. Buhtel F. R. Smoking status and cardioselective beta-blockade antihypertensive therapy: the Bisoprolol International Multicentre Study (BIMS) / F. R. Buhtel [et al.] // J. Hypertens., 1986. – Vol. 4. – P. 144-146.

90. Burchardt M. Hypertension is associated with severe erectile dysfunction / M. Burchardt [et al.] // J. Urol., 2000. – Vol. 164. – P. 1188–1191.

91. Campo C. Comparative study of home and office blood pressure in hypertensive patients treated with enalapril/HCTZ 20/6 mg: the ESPADA study / C. Campo [et al.] // Blood Press, 2000. – Vol. 9 (6). – P. 355–362.

92. Carter B. L. Thiazide-Induced Dysglycemia: Call for Research From a Working Group From the National Heart, Lung, and Blood Institute / B. L. Carter [et al.] // Hypertension, 2008. – Vol. 52. – P. 30-36.

93. Ceconi C. PERindopril – Thrombosis, InflammatioN, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial (PERTINENT) / C. Ceconi [et al.] // J. Hypertens., 2005. – Vol. 23 (suppl. 2). – S. 274.

94. Cheung B. M. Queen Mary Utilization of Antihypertensive Drugs Study: side-effects of antihypertensive drugs / B.M. Cheung, Y. L. Wong, C. Lau // J. Clin. Pharm. Ther., 2005. – Vol. 30. – P. 391-399.

95. Chobanian A. V., and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee, The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 report / A. V. Chobanian [et al.] // JAMA, 2003. – Vol. 289. – P. 3560-3572.

96. Chobanian A. V. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report / A. V. Chobanian [et al.] // JAMA, 2003. – Vol. 289. – P. 2560-2572.

97. Cohn J. N. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure/ J.N. Cohn, G.Tognoni // N. Engl. J. Med., 2001. – Vol. 345. – P. 1667-1675.

98. Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens., 2003. – Vol. 21. – P. 1011-l053. Available online at: http://www.eshonline.org/docu-ments/2003_guidelines.pdf.

99. Curran M. P. Perindopril. A review of its use in patients with and at risk of developing coronary artery disease / M. P. Curran, P. L. McCormack, D. Simpson // Drugs, 2006. – Vol. 66 (2). – P. 235–255.

100. Cuspidi C. Compliance to hypertension guidelines in clinical practice: a multicentre pilot study in Italy/ C. Cuspidi [et al.] // J. Hum. Hypertens., 2002. – Vol. 16. – P. 699–703.

101. Dahlof B. for the Losartan Intervention for Endpoint reduction (LIFE) study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol / B. Dahlof [et al.] // Lancet, 2002. – Vol. 359. – P. 995-1003.

102. Dahlof B. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension) / B. Dahlof [et al.] // Lancet, 1991. – Vol. 338. – P. 1281-1285.

103. Dahlof B., for the ASCOT investigators. 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 [et al.] // Lancet, 2005. – Vol. 366. –P. 895-906.

104. Dalhof B. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies/ B. Dalhof, K. Pennert, L. Hansson // Am. J. Hypertens., 1992. – Vol. 5. – P. 95–110.

105. Davey Smith G. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Incidence of type 2 diabetes in the randomized multiple risk factor intervention trial / G. Davey Smith [et al.] // Ann. Intern. Med., 2005. – Vol. 142(5). – P. 313-322.

106. Davey Smith G. Mortality differences between black and white men in the USA: contribution of income and other risk factors among men screened for the MRFIT. MRFIT Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial / G. Davey Smith [et al.] // Lancet, 1998. – Vol. 351(9107). – P. 934-939.

107. Deedwania PC, Fonseca VA. Diabetes, prediabetes, and cardiovascular risk: shifting the paradigm // Am. J. Med., 2005. – Vol. 118. – P. 939-947.

108. Degli Esposti E. Risk factors for uncontrolled hypertension in Italy / E. Degli Esposti, M. Di Martino, A. Sturani // J. Hum. Hypertens., 2004. – Vol. 18. – P. 207-213.

109. Degli Esposti L. A retrospective, population-based analysis of persistence with antihypertensive drug therapy in primary care practice in Italy / L. Degli Esposti [et al.] // Clin. Ther., 2002. – Vol. 24. – P. 1347–1357.

110. Di Masi J. The price of innovation: new estimates of drug development costs / J. Di Masi, R. Hansen, H. Grabovski // J. Health Econ., 2003. – Vol. 22. – P. 151-185.

111. Elliot W. J. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta–analysis / W. J. Elliot, P. M. Meyer // Lancet, 2007. – Vol. 369. – P. 201–207.

112. ESH-ESC Guidelines Committee. ESH-ESC guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens., 2003. – Vol. 21. – P. 1011–1053.

113. EUROPA Study 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. – Vol. 362. – P. 782-788.

114. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension 2003 // J. Hypertens., 2003. – Vol. 21. – P. 1011-1053.

115. Farsang Csaba a HAMLET Vizsgalok neveben (2004) A lisinopril es az amlodipin kombinaciojanak elonyei az antihypertensiv terapiaban. A Hypertoniaban adott AMlodipin 5 mg es Lisinopril 10 mg tablettak hatekonysaganak es toleralhatosaganak osszehasonlito vizsgalata kulon es Egyutt alkalmazott Terapiakent (HAMLET). Multicentrikus vizsgalat eredmenyei. [Advantages of lisinopril amlodipin fix combination therapy in hypertension. A comparative study of the efficacy and tolerability of amlodipin 5 mg and lisinopril 10 mg administrated separately and in combination in hypertension] // Hypertonia es nephrologia, 2004. – Vol. 8(2). – P. 72–78.

116. Fontanarosa P. Postmarketing surveliance-lack of vigalance, lack of trust / P. Fontanarosa, D. Renni, D. De Angelis // JAMA., 2004. – Vol. 292. – P. 2647-2650.

117. Garg J. P. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts / J. P. Garg [et al.] // Am. J. Hypertens., 2005. – Vol. 18 (5 Pt. 1). – P. 619–626.

118. Georgiev B. Choice of drug combination for treatment of hypertension by general practitioners / B. Georgiev, N. Gotcheva, D. Gotchev // XVI European congress on an arterial hypertensia, Madrid, 12 June, 15th, 2006. – P. 33.

119. Georgiev B. General practitioners' impression on compliance to the combined therapy of hypertensive patients / B. Georgiev, N. Gotcheva, D. Gotchev // XVI European congress on an arterial hypertensia, Madrid, 12 June, 15th, 2006. – P. 141.

120. Giuseppe Mancia M. D. Discusses the 2003 ESH/ESC Hypertension Guidelines / M. D. Giuseppe Mancia // Available online at: http://www.medscape.com.

121. Gong L. Shanghai Trial Of Nifedipine in the Elderly (STONE) / L. Gong [et al.] // J. Hypertens., 1996. – Vol. 14. – P. 1237-1245.

122. Gosse P. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamid SR 1.5 mg versus enalapril 20mg; the LIVE study / P. Gosse [et al.] // J. Hypertens., 2000. – Vol. 18. – P. 1465-1475.

123. Granger C. B. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function intolerant to angiotensin–cnverting–enzyme inhibitors: the CHARM–Alternative trial / C. B. Granger [et al.] // Lancet, 2003. – Vol. 362. – P. 772–776.

124. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension // J. Hypertens., 1999. – Vol. 17. – P. 51-183.

125. Gupta A. K., on behalf of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcom. Hypertensive Patients Randomized in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm and the Relative Influence of Antihypertensive Medication / A. K. Gupta [et al.] // Diabetes Care, 2008. – Vol. 31. – P. 982-988.

126. Hanson L., for the HOT Study Group. The Hypertension Optimal Treatment Study (the HOT Study) / L . Hanson [et al.] // Blood Press, 1993. – Vol. 2. – P. 62-68.

127. Hansson L., for the Captopril Prevention Project (CAPPP) study group. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial / L . Hanson [et al.] // Lancet, 1999. – Vol. 353. – P. 611-616.

128. Hansson L. Effects of intensive blood pressure lowering and low – dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial / L . Hanson [et al.] // Lancet, 1998. – Vol. 351. – P. 1755–1762.

129. Hanssson L., for the HOT study Group. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study: 12-month data on blood pressure and tolerability / L . Hanson [et al.] // Blood Press, 1997. – Vol. 6. – P. 313-317.

130. Higashiura K. Effects on an angiotensin II receptor antagonist, Candesartan on insulin resistance and pressor mechanisms in essential hypertension / K. Higashiura, N. Ura, Y. Miyazaki, K. Shimatoto // J. Hum. Hypertens., 1999. – Vol. 13 (Suppl. 1). – P. 71-74.

131. Hollenberg N. K. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus [et al.] / N. K. Hollenberg // J. Hypertens., 2007. – Vol. 25. – P. 1921-1926.

132. Insua J. T. Chalmers Drug Treatment of Hypertension in the Elderly A Meta-Analysis / J. T. Insua [et al.] // Ann. of Intern. Med., 1994. – Vol. 121. – P. 355-362.

133. IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta–blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH) // J. Hypertens.. 1985. – Vol. 3. – P. 379–392.

134. Iskedjian M. Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: evidence from a meta-analysis / M. Iskedjian [et al.] // Clin. Ther., 2002. – Vol. 24. – P. 302–316.

135. Kearney P. M. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data / P. M. Kearney [et al.] // Lancet, 2005. – Vol. 365. – P. 217-223.

136. Kjeldsen S. E. for the Losartan Intervention for Endpoint reduction (LIFE) study group. Benefits of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hyperthrophy: a LIFE substudy / S. E. Kjeldsen [et al.] // JAMA, 2002. – Vol. 288. – P. 1491-1498.

137. Kjeldsen S. E. Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) Study Group: Effect of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy / S. E. Kjeldsen [et al.] // J. Am. Med. Assoc., 2002. – Vol. 288. – P. 1471-1486.

138. Kjeldsen S. E. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial / S. E. Kjeldsen [et al.] // J. Hypertens., 2006. – Vol. 24. – P. 1405-1412.

139. Klingbeil A. U. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension / A. U. Klingbeil [et al.] // Am. J. Med., 2003. – Vol. 115. – P. 41-46.

140. Kool M. J. Effect of perindopril and amiloride/hydrochlorothiazide on haemodynamics and vessel wall properties of large arteries / M. J. Kool [et al.] // J. Hypertens., 1993. – Vol. 11 (suppl. 5). – P. 362-363.

141. Künzli N. Ambient air pollution and atherosclerosis in Los Angeles / N. Künzli [et al.] // Environ Health Perspect., 2005. – Vol. 113. – P. 201–206.

142. Law M. R. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials / M. R. Law, N. J. Wald, J. K. Morris, R. E. Jordan // BMJ, 2003. – Vol. 326. – P. 1427–1443.

143. Lee J. Assessing medication adherence by pill count and electronic monitoring in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Pilot Study / J. Lee [et al.] // Am. J. Hypertens., 1996. – Vol. 9. – P. 719–725.

144. Lewington S. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality / S. Lewington [et al.] // Lancet, 2002. – Vol. 360. – P. 1903-1913.

145. Lindholm L. H. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis / L. H. Lindholm, B. Carlberg, O. Samuelsson // Lancet, 2005. – Vol. 366. – P. 1545-1553.

146. Lindholm L. H. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study / L. H. Lindholm [et al.] // J. Hypertens., 2002. – Vol. 20. – P. 1879-1886.

147. Lindholm L. H. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives; results of Antihypertesive Treatment and lipid profile in a North Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study) / L. H. Lindholm [et al.] // J. Hypertens., 2003. – Vol. 21. – P. 1563–1574.

148. Lloyd I. The revolution remains elusive / I. Lloyd // SCRIP Magazine, 2004. – Vol. 2. – P. 52-53.

149. Lohn E. M. for the SECURE Investigators. Effects of ramipril and vitamine E on atherscleros is. The Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamine E (SECURE) / E. M. Lohn [et al.] // Circulation, 2001. – Vol. 103. – P. 919-925.

150. London G. M. REASON Project Investigators: Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol / G. M. London, R. G. Asmar, M. F. Rourke, M. E. Safar. // J. Am. Coll. Cardiol., 2004. – Vol. 43. – P. 92-99.

151. Losartan and trandolapril in the COOPERATE trial. http:// www.images.md/ users/ image_ visitor. asp?chapID = AHD0105%2D10&ID = AHD0105%2D10%2D056B&fp = 70&tf = 95&showstyle = 1&pa gesize = 12&contribid.

152. Macedo M. E. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Portugal: the PAP study / M. E. Macedo [et al.] // J. Hypertens., 2005. – Vol. 23. – P. 1661–1666.

153. Maggioni A. P. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) / A. P. Maggioni [et al.] // Am. Heart. J., 2005. – Vol. 149. – P. 548-557.

154. Mahmud A. Arterial Stiffness and Antihypertensive Therapy / A. Mahmud, J. Feely // Expert Rev. Cardiov. Ther., 2003. – Vol. 1. – P. 65-72.

155. 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) // JAMA, 2002. – Vol. 288. – P. 2981-97.

156. Malacco E. Consistent efficacy in both men and women of a fixed-dose valsartan + hctz therapy compared with amlodipine in hypertensive patients with additional cardiovascular risk factors / E. Malacco [et al.] // XVI European congress on an arterial hypertensia, Madrid, 12 June, 15th, 2006. – P. 166.

157. Mancia G. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia [et al.] // J. Hypertens., 2007. – Vol. 25. – P. 1105-1187.

158. Mancia G. New-onset diabetes and antihypertensive drugs / G. Mancia, G. Grassi, A. Zanchetti // J. Hypertens., 2006. – Vol. 24. – P. 3-10.

159. Mancia G. Presentation of the ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia // Program and abstracts of the 13th European Meeting on Hypertension; June 13-17, 2003; Milan, Italy. – P. 1.

160. Mancia, G. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia [et al.] // Eur. Heart. J., 2007. – Vol. 0: ehm236 v. – P. 1-75.

161. McKelvie R. for the RESOSVD Investigators. Comparison of Candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD pilot study) / R. McKelvie [et al.] // Eur. Heart J., 1998. – Vol. 19. – P. 133 (abstr. 857).

162. McMurray J. J. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced leftventricular systolic function taking angiotensin–cnvertingenzyme inhibitors: the CHARM–Added trial / J. J. McMurray [et al.] // Lancet, 2003. – Vol. 362. – P. 767–771.

163. Medical Research Council Working Party. MRC Trial of treatment of mild hyperten-sion // BMJ, 1985. – Vol. 291. – P. 47-104.

164. Mengden T. Self-measurement of blood pressure improves the accuracy and reduces the number of subjects in clinical trials / T. Mengden, B. Battig, W. Vetter // J. Hypertens., 1991. – Vol. 9, Suppl 6. – P. 336–337.

165. Mochizuki S. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study / S. Mochizuki [et al.] // Lancet, 2007. – Vol. 369. – P. 1431-1439.

166. Morgan T. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure / T. Morgan [et al.] // Am. J. Hypertens., 2004. – Vol. 17. – P. 118-123.

167. Moser M. Results of the ALLHAT Trial: Is the Debate About Initial Antihypertensive Drug Therapy Over? / M. Moser // J. Clin. Hypertens., 2003. – Vol. 5 (1). – P. 5-8.

168. Mourad J. J. Increased stiffness of radial artery wall material in end-stage renal disease / J. J. Mourad [et al.] // Hypertension, 1997. – Vol. 30. – P. 1425-1430.

169. Muiesan L. Effect of Treatment on Flow Depended Vasodilatation of the Brachial Artery in Essential Hypertension / L. Muiesan, M. Salvetti, C. Monteduro // Hypertension, 1999. – Vol. 33. – P. 575–580.

170. New BHS–NICE. Guidelines Prescription guidelines in cardiology – Editions: Frison–Roche, 2006. – 146 p.

171. Nguyen G. Renin/prorenin receptors / G. Nguyen // Kidney Int., 2006. – Vol. 69. – P. 1503-1506.

172. Nichols W/ W. McDonald's blood flow in arteries: theoretic, experimental and clinical principles. – 5th ed. / W. W. Nichols, M. F. O'Rourke // Edward Arnold, London, 2005. – 224 p.

173. Nichols W. W. Vascular impedance. In McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 4th ed. / W. W. Nichols, M. F. O'Rourke – London, UK: Arnold, 1998. – P. 243-283.

174. Nichols W. W. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms / W. W. Nichols // Am. J. Hypertens., 2005. – Vol. 18 (1, Part 2). 3S-10S.

175. Nur-Mammadova G. S. Effect of bisoprolol and nebivolol on the state of pituitary-gonadal system, penile haemodynamics and sexual function in men with hypertension / G. S. Nur-Mammadova, I. I. Mustafayev // XVI European congress on an arterial hypertensia, Madrid, 12 June, 15th, 2006. – P. 173.

176. Ogunyankin K. Frequent monitoring and intensive outpatient management are necessary to achieve normal blood pressure in adults with uncomplicated hypertension / K. Ogunyankin // XVI European congress on an arterial hypertensia, Madrid, 12 June, 15th, 2006. – P. 173.

177. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // N. Engl. J. Med., 2008. – Vol. 358 (15). – P. 1547-1559.

178. Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes / L. H. Opie, R. Schall // J. Hypertens., 2004. – Vol. 22. – P. 1453-1458.

179. Pall D. Prevention of target organ damage with modern antihypertensive agents / D. Pall [et al.] // Orv. Hetil., 2006. – Vol. 147 (32). – P. 1505–1511.

180. Pepine C. J. A Calcium Antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Tretment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease The International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial / C. J. Pepine [et al.] // JAMA, 2003. – Vol. 21 (290). – P. 2805–2861.

181. Pfeffer M. A. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both / M. A. Pfeffer [et al.] // N. Engl. J. Med., 2003. – Vol. 349. – P. 1893-906.

182. Pitt B. Randomized trial oflosartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (ELITE) / B. Pitt [et al.] // Lancet, 1997. – Vol. 349. – P. 747-752.

183. Pitt B. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT) / B. Pitt [et al.] // Circulation, 2000. – Vol. 102. – P. 1503-1510.

184. Poldermans D. 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 / D. Poldermans [et al.] // Clin. Ther., 2007. – Vol. 29. – P. 279-289.

185. Poulter N. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. History, results and implications for the management of high blood pressure / N. Poulter, P. Sever – Birmingham: Sherborne Gibbs Ltd, 2005. – 144 p.

186. Poulter N. R., for the ASCOT Investigators. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) / N. R. Poulter [et al.] // Lancet, 2005. – Vol. 366. – P. 907-913.

187. Prisant L. M. Nebivolol: Pharmacologic Profile of an Ultraselective, Vasodilatory {beta}1-Blocker / L. M. Prisant // J. Clin. Pharmacol., 2008. – Vol. 48. – P. 225-239.

188. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // Lancet, 2001. – Vol. 358. – P. 1033 – 1041.

189. Purez-Zamora S. Hypertension treatment practices and management in uncontrolled hypertension in spanish primary health care centers. Results of disehtae 2003 study / S. Purez-Zamora [et al.] // XVI European congress on an arterial hypertensia, Madrid, 12 June, 15th, 2006. – P. 37.

190. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study // Lancet, 2000. – Vol. 356 (9227). – P. 359-365.

191. Salas M. Impaired cognitive function and compliance with antihypertensive drugs in elderly: the Rotterdam Study / M. Salas [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther., 2001. – Vol. 70. – P. 561–566.

192. Samedova K. F. Effects of the fixed conbination of trandolapril/verapamil sr on blood pressure, renin-angiotensin-aldosterone system and electrocardiographic parameters in hypertensive patients / K. F. Samedova [et al.] // XVI European congress on an arterial hypertensia, Madrid, 12 June, 15th, 2006. – P. 387.

193. Schoberberger R. The COMpliance Praxis Survey (COMPASS): a multidimensional instrument to monitor compliance for patients on antihypertensive medication / R. Schoberberger [et al.] // J. Hum. Hypertens., 2002. – Vol. 16. – P. 779–787.

194. Schroeder K., Fahey T., Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized controlled trials / K. Schroeder, T. Fahey, S. Ebrahim // Arch. Intern. Med, 2004. – Vol. 164. – P. 722–732.

195. Schroeder K. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings / K. Schroeder, T. Fahey, S. Ebrahim // Cochrane Database Syst. Rev., 2004. – Vol. 2. CD004804.

196. Sever P. on behalf of the ASCOT investigators. ASCOT-LLA revisited: Interaction of antihypertensive and lipid-lowering therapy / P. Sever [et al.] // American Heart Association Scientific Sessions, 2005., TX. 39.

197. Sever P. S. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial / P. S. Sever [et al.] // Lancet, 2003. – Vol. 361. – P. 1149-1158.

198. Smith T. R. Amlodipine and valsartan combined and as monotherapy in stage 2, elderly, and black hypertensive patients: subgroup analyses of 2 randomized, placebo-controlled studies / T. R. Smith [et al.] // J. Clin. Hypertens. (Greenwich), 2007. – Vol. 9. – P. 355-364.

199. Tepstra W.F. Long term effect of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial / W.F. Tepstra [et al.] // J. Hypertens., 2001. – Vol. 19. – P. 303–309.

200. The 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) // JAMA, 2002. – Vol. 288. – P. 2988 – 2997.

201. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study // Circulation, 2006. – Vol. 113. – P. 466-471.

202. 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. – Vol. 362. P. 782-788.

203. The EURopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease 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. – Vol. 362. – P. 782 – 788.

204. The HOPE Study Investigators. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study: the design of a large, simple randomized trial of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ramipril) and Vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events // Can. J. Cardiol., 1996 . – Vol. 12. – P. 127-137.

205. The Hypertension Detection and Follow-up Program (HDFP). // JAMA, 1979. – Vol. 242. – P. 2562-2571.

206. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events // N. Engl. J. Med., 2008. – Vol. 358. – P. 1647-1659.

207. The ONTARGET® /TRANSCEND® Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (ONTARGET® / TRANSCEND®) trials // Am. Heart. J., 2004. – Vol. 148 (1). – P. 52-61.

208. 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. – Vol. 25. –P. 1105-1187.

209. Topouchian J. Assessment of the acute arterial effects of converting enzyme inhibition in essential hypertension: a double-blind, comparative and crossover study / J. Topouchian [et al.] // J. Hum. Hypertens., 1998. – Vol. 12. – P. 181-187.

210. Trenkwalder P. Long-term treatment with Candesartan cilexetil does not affect glucose homeostasis or semm lipid profile in mild hyper-tensive with type II diabetes / P. Trenkwalder, M. Lehtovirta, K. Dahl // J. Hypertens., 1997. – Vol. 11. –P. 81-83.

211. Tropeano A. I. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffnes after long-term angiotensin-convertinge enzyme inhibition in diabetic hypertensives / A. I. Tropeano [et al.] // Hypertension, 2006. – Vol. 48 (1). – P. 80-86.

212. US Department of Health and Human Services. JNC 7 Express. TheSeventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // http:// www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hyperten-sion/jncintro.htm.

213. US Department of Health and Human Services. JNC 7 Express. TheSeventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // http:// www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hyperten-sion/jncintro.htm.

214. Uzu T. Reduction of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes: the Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) / T. Uzu [et al.] // Diabetes Care, 2007. – Vol. 30. – P. 1581-1583.

215. Van Zwieten P. A., Farsang C. European Society of Hypertension Scientific Newsletter / P. A. Van Zwieten, C. Farsang // Lancet, 2003. – Vol. 4. – P. 1061-1069.

216. Van Zwieten PA, Farsang C. Interactions between antihypertensive agents and other drugs / P. A. Van Zwieten, C. Farsang // ESH Newsletter, 2003. – Vol. 4. – P. 17.

217. Verdecchia P. When can the practicing physician suspect white coat hypertension? Statement from the Working Group on Blood Pressure monitoring of the European Society of Hypertension / P. Verdecchia [et al.] // Am. J. Hypertens., 2003. – Vol. 16(1). – P. 87-91.

218. Viberti G. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect / G. Viberti, N. M. Wheeldon // Circulation, 2002. – Vol. 106. – P. 672-678.

219. Volpe M. Efficacy and safety review of different combination therapies in hypertension. / M. Volpe // XVI European congress on an arterial hypertensia, Madrid, 12 June, 15th, 2006. – P. 419.

220. Wachtell K. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study / K. Wachtell [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol., 2005. – Vol. 45. – P. 712-719.

221. Weber M. A. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial / M. A. Weber [et al.] // Lancet, 2004. – Vol. 363. – P. 2049-2051.

222. Weber M. A. The ALLHAT Report: A case of Information and Misinformation / / M. A. Weber // J. Clin. Hypertens., 2003. – Vol. 5 (1). – P. 9-13.

223. Wetzels G. E. Facts and fiction of poor compliance as a cause of inadequate blood pressure control: a systematic review/ G. E. Wetzels [et al.] // J. Hypertens., 2004. – Vol. 22. – P. 1849–1855.

224. Weycker D. Risk of diabetes in hypertensive patients receiving valsartan versus losartan / D. Weycker [et al.] // J. Clin. Hypertens., 2007. – Vol. 9 (Suppl. A). – P. 448.

225. Wikstrand J. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from MAPHY study / J. Wikstrand // Hypertension, 1999. – Vol. 17. – P. 570–588.

226. Wilhelmsen L. Beta–blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial / L. Wilhelmsen [et al.] // J. Hypertens., 1987. – Vol. 5. – P. 561–572.

227. Wolf-Maier K. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States / K. Wolf-Maier, R. S. Cooper, H. Kramer // Hypertension, 2004. – Vol. 43. – P. 10-17.

228. Yusuf S. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prev. Eval. Study Inv. / S. Yusuf [et al.] // N. Engl. J. Med., 2000. – Vol. 342 (3). – P. 145 – 153.

ГЛАВА 3

Организация, структура и программа исследования

Настоящее исследование выполнено с позиций медицины, основанной на доказательствах, с соблюдением требований, установленных Национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» (GCP) ГОСТ Р 52379-2005, контролируемых Комитетом по биомедицинской этике Минздрава России и Комитетом по этике при Росздравнадзоре, на условиях, определяемых федеральным законодательством об охране здоровья граждан.

На клинических базах ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Минздрава РФ» (Омск, Россия) обследовано 2100 включённых в систему обязательного медицинского страхования (ОМС) больных АГ (по критериям РМОАГ/ВНОК 2004, 2008, 2010).

В основу организации исследования были положены Хельсинская декларация, Кодекс врачебной этики Российской Федерации[1] и Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации [12], согласно которым в исследование включались только совершеннолетние дееспособные граждане Российской Федерации, свободно владеющие устным и письменным русским языком.

К участию в исследовании допускались только лица, осознанно подписавшие Добровольное информированное согласие участника исследования. Анкетируемые после ознакомления и перед подписанием текста Добровольного информированного согласия дополнительно получали разъяснения, что все приобретённые исследователем сведения, включая идентифицирующую участника исследования информацию, при обработке результатов исследования будут обезличены. Учитывая, что исследование включало социологическую часть, при этом интервьюируемые отвечали на вопросы, составляющие личную и семейную тайну, необходимым требованием дизайна было сохранение высокого уровня защиты персональных данных.

При составлении текста Добровольного информированного согласия участника исследования[2] руководствовались Международными этическими правилами для биомеди-

[1] Кодекс врачебной этики Российской Федерации. Одобрен Всероссийским Пироговским съездом врачей 7 июня 1997 г.

[2] Добровольное информированное согласие участника исследования. Я, участник исследования, зарегистрированный под № XXX добровольно, опираясь исключительно на собственное мнение и без принуждения, принимаю решение участвовать в программе научного исследования.

Мне разъяснено, что мое основное заболевание – гипертоническая болезнь – это длительно протекающий процесс, который не может прекратиться самостоятельно и требует постоянного приема средств, регулирующих мое артериальное давление. При этом мне разъяснено, что артериальное давление у человека могут регулировать различные лекарственные средства, и некоторые из них я принимаю. Мне разъяснено, что врач-исследователь может назначить мне для постоянного приема любой из зарегистрированных в РФ препаратов (либо комбинацию препаратов), используемых для лечения больных гипертонической болезнью. При этом я подтверждаю, что исследователем подробно пояснены и мне понятны использованные в этом абзаце термины.

Я подтверждаю, что согласен принимать назначенный мне препарат (препараты) в количестве, с кратностью в течение суток и с продолжительностью, указанными мне врачом-исследователем. При этом я осознаю, что самостоятельное, без консультации с врачом-исследователем, изменение дозировок, кратности и длительности приема назначенных мне препаратов либо частичный или полный отказ от их приема нежелательны, и могут привести к неконтролируемым последствиям.

Мне сообщено, что при приёме любого лекарственного средства возможно развитие нежелательных эффектов. Мне сообщено, что для приёма каждого лекарственного средства существуют временные или постоянные противопоказания. Я подтверждаю, что врач-исследователь ознакомил меня со всеми известными ему

цинских исследований с включением человека, и Рекомендациями для врачей по проведению биомедицинских исследований на людях Всемирной Медицинской Ассоциации в соответствии с требованиями, установленными Конвенцией о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины [6, 9, 15].

Учитывали следующие социальные и этические аспекты вмешательств: приемлемость вмешательств (включая предлагаемые технологии и инструменты их реализации – опросники, компьютерные программы, базы данных и пр.) и их соответствие принятым в обществе моральным, культурным и религиозным ценностям; соблюдение прав граждан в период выполнения исследования; соблюдение принципа равенства справедливости в оказании медицинской помощи, включая обеспечение её равной доступности; исключение возможности непосредственного причинения вреда в результате реализации программы исследования или её отдельных компонентов. Схема и структура клинического исследования, исследования качества жизни связанного со здоровьем и пилотажного социологического исследования была одобрена Этическим Комитетом ГБОУ ВПО ОмГМА.

В исследование включали больных АГ, подписавших добровольное информированное согласие и соответствующих следующим критериям: гендерный – лица мужского и женского пола, до общего количества 2100 человек, в том числе мужчины до общего количества 771 человек и женщины до общего количества 1329 человек (соотношение установлено пропорционально распределению по полу в генеральной совокупности); возрастной – лица, в возрасте от исполнившихся на дату включения в исследование 35 лет, и старше[3]; нозологический – лица, с установленным диагнозом АГ, со степенью артериальной гипертензии III (по максимальным подтверждённым значениям), при стадии не менее II, при суммарном сердечнососудистом риске не ниже 3 (ESH/ESC 2003, 2007; РМОАГ/ВНОК 2004, 2008, 2010), с зарегистрированным стажем болезни не менее 3 лет; фармакологический – документированный факт непрерывной антигипертензивной терапии в течение не менее чем 1 календарного года, предшествующего дате включения в исследование, вне зависимости от групповой принадлежности используемых антигипертензивных средств; социальный – получение заработной платы в качестве основного источника дохода или получение трудовой и/или социальной пенсии; коммуникативный – свободное владение устным и письменным русским языком.

В исследование не включали: отказавшихся подписать добровольное информированное согласие; лиц, не понимающих целей исследования; лиц, с документально подтверждённой симптоматической АГ (симптоматическую АГ исключали на основании «Стандарта медицинской помощи больным артериальной гипертонией», утв. Приказом Минздравсоцразвития РФ от 22.11.2004 г. № 254); лиц, с заболеваниями сердечнососудистой системы и цереброваскулярными заболеваниями, а именно: инфарктом миокарда, развившимся менее чем за 6 месяцев до включения в исследование; нарушением мозгового кровообращения, развившимся менее чем за 6 месяцев до включения в исследование; лиц с соматическими заболеваниями с неблагоприятным прогнозом, проявления которых вследствие тяжести течения превалировали над симптоматикой основного заболевания, либо значимо ухудшали качество жизни; при наличии противопоказаний к применению, либо известной непереносимости препаратов, применяемых

нежелательными эффектами и противопоказаниями, в отношении лекарственных средств, приём которых мне назначен врачом-исследователем. При этом я подтверждаю, что врачом-исследователем подробно разъяснены и мне понятны все использованные в этом абзаце термины, а также мне пояснены последствия перечисленных состояний.

Я ознакомлен с тем, что мне предложено участвовать в социологическом исследовании, при этом я готов с возможной для меня точностью и откровенностью письменно ответить на все вопросы, опросника, включая те, которые я считаю сомнительными или интимными. При этом врачом-исследователем мне гарантировано, что полученные от меня сведения будут использованы только в научных целях, а сами материалы будут выглядеть таким образом, что стороннему наблюдателю никаким образом будет невозможно установить мою личность. На основании изложенного, в соответствии со Статьей 32 «Основ законодательства об охране здоровья граждан», с учетом предоставленной и разъясненной мне информации, даю добровольное информированное согласие на выполнение всего необходимого объема исследования. Дата. Подпись. Расшифровка подписи.

[3] На основании Возрастной периодизации онтогенеза человека.

в исследовании, либо прием запрещенных в ходе исследования препаратов (включая самостоятельный прием участником исследования с целью снижения артериального давления любых лекарственных средств, за исключением назначенных на период исследования); наличие наркотической и (или) токсической зависимости, установленных на основании анамнестических данных, либо выявленных на любом этапе исследования.

Участие в исследовании лица, ранее выразившего в письменной форме информированное согласие на такое участие, и включённого в выборку прекращалось на любом этапе, при решении исследователя, если продолжение участия в исследовании является нежелательным для данного пациента, или отказе участника от продолжения участия в исследовании.

Дизайн, структура и программы исследования

Всех лиц, с установленным диагнозом АГ, госпитализируемых в плановом порядке в отделения кардиологического профиля медицинских организаций, входящих в систему клинических баз ГБОУ ВПО ОмГМА, на основании закрытого перечня лимитирующих критериев (возраст; диагноз и стаж основного заболевания; стаж лекарственной терапии по поводу основного заболевания; критерии исключения) включали в сплошную выборочную совокупность первого уровня до общего количества 2100 участников исследования (эпидемиологическая выборка).

Из эпидемиологической выборки методом стратифицированной (по гендерному признаку) послойной рандомизации формировали выборку проспективного наблюдения (выборочная совокупность второго уровня), до общего количества 1000 участников исследования (основная выборка).

Из эпидемиологической выборки методом стратифицированной послойной рандомизации формировали выборку для предварительного пилотажного исследования с тестированием социологического инструментария, до общего количества 150 участников исследования (выборка пилотажного исследования). На основании результатов предварительного пилотажного исследования из основной выборки формировали выборку для открытого точечного эмпирического социологического исследования, уточняющего влияние субъективных факторов на качество антигипертензивной терапии, до общего количества 600 участников исследования (выборка социологического исследования).

В рамках программы исследования был выполнен модельный эксперимент. Выборку для эксперимента формировали на основании закрытого перечня лимитирующих критериев из лиц, не нуждающихся в стационарном лечении в медицинских учреждениях кардиологического профиля, до общего количества 150 участников эксперимента (выборка модельного эксперимента). Клиническая часть исследования проводилась на протяжении 256 недель, с 1 февраля 2003 года по 1 февраля 2008 года. Участникам исследования, составившим основную выборку, двукратно (исходно, и спустя 24 недели с даты включения в исследование) выполняли стационарное обследование продолжительностью 10 календарных дней по протоколу исследования (стационарный этап), с последующим скрининг-контролем суррогатных конечных точек каждые 50 недель до 200 недель (амбулаторный этап). Участники исследования, составившие пилотажную выборку, участвовали в программе тестирования социологического опросника, разработанного в соответствии с протоколом исследования в качестве инструмента анализа возможных терапевтических стратегий. Участники выборки модельного эксперимента участвовали в программе тестирования приверженности к лечению, ассоциированной с кратностью и количеством назначаемых препаратов, выполняемой с целью разработки инструментов терапевтических стратегий. Участники исследования, составившие социологическую выборку, при включении в исследование заполняли скорректированный с учётом результатов пилотажного исследования и модельного эксперимента опросник, разработанный в соответствии с протоколом исследования для анализа системы и выявления иерархии факторов, влияющих на интегральные конечные точки у больных АГ.

Полученные в результате пилотажного и социологического исследований и модельного эксперимента материалы были реализованы в качестве контрольных инструментов в основной выборке исследования.

Комплексные результаты стационарного этапа исследования в основной выборке послужили основой разработки инструментов пациенториентированной антигипертензивной терапии (Патент РФ № 2352259, Патент РФ № 2362488), с помощью которых выполняли контроль и коррекцию последующей лекарственной терапии участников основной выборки на амбулаторном этапе.

Полученные теоретические и практические результаты исследования послужили основой для разработки технологии пациенториентированной антигипертензивной терапии, с её последующим практическим внедрением (Компьютерная программа, Руководство). Общая структура исследования приведена на рис. 1.

Рис. 1. Структура исследования

Для каждой выборочной совокупности участников исследования формировали программу, соответствующую решаемым задачам.

Программу эпидемиологической части исследования (табл. 1) формировали, основываясь на Отраслевом Стандарте «Протоколы ведения больных. Общие требования. 91500.09.0001-1999», утв. Приказом Минздрава РФ от 03.08.1999 г. № 303. Программу клинической части исследования (табл. 2) формировали, основываясь на Стандарте медицинской помощи больным артериальной гипертонией, утв. Приказом Минздравсоцразвития РФ от 22.11.2004 г. № 254. Программу социологической части исследования (табл. 3) формировали по методике G. Gallup. Программу модельного эксперимента (табл. 4) формировали, основываясь на Международных этических правилах для биомедицинских исследований с включением человека CIOMS.

Сводная программа исследования, объединяющая программы исследований в отдельных выборках и их соотношение во времени, представлена на рис. 2.

Под определением «конфликт интересов» применительно к условиям выполнения и опубликования материалов настоящего исследования понимается наличие интересов, противоречащих общественным интересам, которые могут привести к принятию решений, не отвечающих интересам пациентов, групп пациентов, системы здравоохранения в целом. Из этого следует, что профессиональная активность Исследователя, связанная с его сотрудничеством с государственными структурами, частными и общественными организациями, сопряженная с возможностью возникновения конфликта интересов, не должна влиять на объективность принятия решений и их публикации.

Таблица 1

Программа исследования в эпидемиологической выборке

Вмешательства	Точки вмешательств:
	Включение в исследование
	Недели исследования:
	0
Собеседование, с разъяснением цели и задач исследования	+
Оценка соответствия критериям включения и исключения	+
Информированное согласие	+
Сбор анамнеза и жалоб	+
Клиническая оценка соматического состояния	+
Электрокардиография	+
Эхокардиография с допплерографией*	+
Суточное мониторирование АД и ЭКГ	+
Исследование мочи	+
Клиническое исследование крови	+
Биохимическое исследование крови	+

Таблица 2

Программа исследования в основной выборке

Вмешательства	Точки вмешательств (этапы исследования):					
	Стационарный		Амбулаторный			
	Недели исследования:					
	0	24	50	100	150	200
Мониторинг критериев исключения	+	+	+	+	+	+
Сбор анамнеза и жалоб	+	+	+	+	+	+
Клиническая оценка соматического состояния	+	+	+	+	+	+
Электрокардиография	+	+				
Эхокардиография с допплерографией*	+	+				
Суточное мониторирование АД и ЭКГ	+	+				
Лабораторное исследование мочи и крови	+	+				
Назначение / коррекция лекарственной терапии	+	+	+	+	+	+
Мониторинг нежелательных эффектов лекарственной терапии	+	+	+	+	+	+
Мониторинг клинической эффективности лечения	+	+	+	+	+	+
Мониторинг приверженности лечению	+	+	+	+	+	+
Фармакоэкономический мониторинг	+	+				
Количественная оценка клинического результата терапии		+	+	+	+	+
Количественная оценка экономического результата терапии		+		+		+

Таблица 3

Программа исследования в выборке социологической части исследования

Вмешательства	Точки вмешательств (этапы исследования):	
	Любой этап	
	Недели исследования:	
	Любая неделя	Любая неделя
Мониторинг критериев исключения	+	+
Пилотажное социологическое исследование	+	
Точечное эмпирическое социологическое исследование		+

Таблица 4

Программа исследования в выборке модельного эксперимента

Вмешательства	Точки вмешательств (этапы исследования):	
	Амбулаторный	
	Недели исследования:	
	0	12
Разъяснение цели и задач исследования	+	+
Соответствие критериям включения и исключения	+	+
Информированное согласие	+	+
Контроль при включении в эксперимент	+	
Контроль при выходе из эксперимента		+

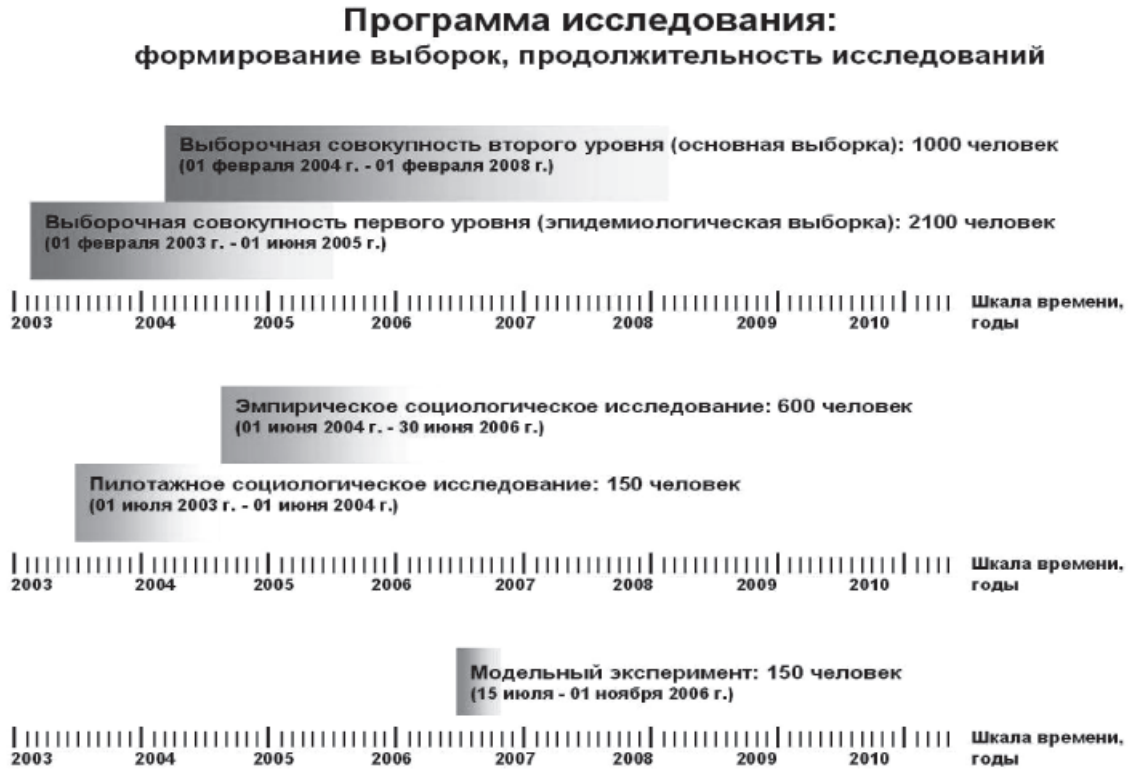


Рис. 2. Программа исследования

Конфликт интересов

В целях предотвращения (ограничения) возникновения конфликта интересов, связанного с профессиональной, государственной, коммерческой, общественной и иной деятельностью Исследователя, а также с родственными, дружескими и деловыми связями с заинтересованной стороной, Исследователь в настоящем разделе рукописи заранее объявляет об имеющемся у него потенциальном конфликте интересов. При этом принимается, что наличие у Исследователя потенциального конфликта интересов не опровергает результатов исследования, в той части, в отношении которой у него есть конфликт интересов, но лишь указывает на потенциальную возможность субъективных оценок полученных результатов.

Настоящим Исследователь подтверждает своё неукоснительное следование этическим нормам, регламентированным Международным кодексом медицинской этики

(1943)[4], Хельсинской (1964)[5], Женевской (1968)[6], Лиссабонской (1981)[7] и Копенгагенской (1994)[8] декларациями, и объявляет о наличии или отсутствии следующих потенциальных конфликтов интересов:

1. Владение (полностью или частично) производством лекарственных средств, материалов или приборов, аптеками или дистрибьюторскими фармацевтическими предприятиями и медицинскими организациями: нет. Участие в органах управления (включая наблюдательные советы, советы директоров и другие органы управления) производств лекарственных средств, материалов или приборов, аптек или дистрибьюторских предприятий, медицинских организаций, страховых организаций, занимающихся медицинским страхованием: председатель Совета директоров Общества с ограниченной ответственностью «Центр информационных медицинских технологий», Омская область, Россия.

2. Получение в течение последних десяти лет оплаты за прочитанные лекции или другие образовательные программы или получение прямой финансовой поддержки для проведения отдыха или профессиональных поездок, в том числе на конференции [исключая опосредованную спонсорскую помощь, через общественные организации, в которых состоит Исследователь, и/или с места работы) от компаний, производящих продукцию медицинского назначения (лекарственные средства, другие препараты, в том числе «неклассические» (БАД, гомеопатические и др.) приборы, протезы, оборудование]: отсутствие оплаты.

3. Предоставление в течение последних десяти лет услуг компаниям, производящим продукцию медицинского назначения (услуги платного характера, в том числе прямые исследовательские контракты): участие в качестве врача-исследователя в эпидемиологической (15 апреля – 30 мая 2007 г.) и клинической (15 апреля – 30 ноября 2007 г.) частях Открытой многоцентровой рандомизированной сравнительной программы «Предуктал МВ в лечении пациентов со стабильной стенокардией, перенёсших инфаркт миокарда (ПРИМА)», национальные координаторы проф. Ю.А. Васюк и проф. С.А. Шальнова, организатор программы группа компаний Servier; участие в качестве врача-исследователя в клинической части (01 февраля – 31 мая 2012 г.) Российской открытой многоцентровой обсервационной несравнительной программы «Комбинированная терапия артериальной гипертонии Престансом – основа эффективного контроля АД и его вариабельности в российской клинической практике (КОНСТАНТА)», национальный координатор проф. Ж.Д. Кобалава, организаторы программы: Секция Доказательной кардиологии Всероссийского научного общества кардиологов, Общероссийская общественная организация Содействия профилактике и лечению артериальной гипертензии «Антигипертензивная лига».

4. Исследователь отрицает наличие других потенциальных конфликтов интересов.

Методы исследования

В исследовании применяли методы измерения артериального давления, лабораторные методы, инструментальные методы, социологические методы, методы фармакоэкономического анализа, статистические методы.

---

4 Международный кодекс медицинской этики. Принят 3-й Генеральной Ассамблеей Всемирной Медицинской Ассоциации, Женева, Швейцария, в октябре 1949 года, дополнен 22-й Всемирной Медицинской Ассамблеей, Сидней, Австралия, в августе 1968 года и 35-й Всемирной Медицинской Ассамблеей, Венеция, Италия, в октябре 1983 года.

5 Хельсинская декларация. Принята 18ой Всемирной Медицинской Ассамблеей, Финляндия, Хельсинки, 1964 год.

6 Женевская декларация. Принята 2-й Генеральной Ассамблеей Всемирной Медицинской Ассоциации, Женева, Швейцария, в сентябре 1948 года, дополнена 22-й Всемирной Медицинской Ассамблеей, Сидней, Австралия, в августе 1968 года и 35-й Всемирной Медицинской Ассамблеей, Венеция, Италия, в октябре 1983 года.

7 Лиссабонская декларация о правах пациента. Принята 34-й Всемирной Медицинской Ассамблеей, Лиссабон, Португалия сентябрь/октябрь 1981 года.

8 Копенгагенская декларация. Принята 3-им Ежегодным Совещанием Европейского Форума фармацевтических ассоциаций и ВОЗ, Копенгаген, Дания, май 1994 года.

Исследование артериального давления

Офисное артериальное давление измеряли в период с 8.00 до 9.00 утра, до приема утренней дозы антигипертензивных средств, после десятиминутного отдыха, в положении сидя, на правой руке, три раза подряд с интервалом не менее 2 минут, с точностью до 2 мм рт.ст. Для измерения АД использовали Измеритель артериального давления и частоты пульса автоматический «AND UA-787», (производитель A&D Medical Ltd, Япония»), класс точности 1. При измерениях АД манжету подбирали индивидуально так, чтобы ширина внутренней (резиновой) камеры манжеты составляла не менее 40 % окружности плеча, а длина резиновой камеры манжеты покрывала от 80 % до 100 % окружности плеча. Середину манжеты накладывали на плечо пациента, ориентируясь на уровень четвертого межреберья в положении сидя. По полученным показателям САД и ДАД рассчитывали:

1. Базальное САД (Базальное САД = 1/3 Σ САД, мм рт.ст.).
2. Базальное ДАД (Базальное ДАД = 1/3 Σ ДАД, мм рт.ст).
3. Пульсовое давление (ПД = САД – ДАД, мм рт.ст.).
4. Среднее гемодинамическое давление (СГД = ДАД + 1/3 ПД, мм рт.ст.).

Аппарат «AND UA-787» включён в «Государственный реестр медицинских изделий, зарегистрированных для применения в медицинской практике лечебно-профилактических учреждений Российской Федерации», сертифицирован по критериям BHS.

Суточное мониторирование АД (СМАД) выполняли с использованием переносного регистратора осциллометрического программируемого аппаратного комплекса «АВРМ-05» (Meditech Ltd, Венгрия). В программе измерений (интеллектуальный программный продукт «CardioVisions») устанавливали дневной (06.00–24.00) и ночной (00.00–06.00) периоды с кратностью измерений в дневной период – 1 раз в 15 мин, в ночной период – 1 раз в 30 мин. При анализе данных СМАД оценивали: средние значения АД (САД, ДАД, ПАД и срАД) за сутки, день и ночь; максимальные и минимальные значения АД в различные периоды суток; показатели «нагрузки давлением» за сутки, день и ночь; вариабельность АД; индекс времени АД в различные периоды суток. Аппарат «АВРМ-05» включён в «Государственный реестр медицинских изделий, зарегистрированных для применения в медицинской практике лечебно-профилактических учреждений Российской Федерации», сертифицирован по критериям BHS и AAMI.

Лабораторные методы исследования

Клиническое исследование контролируемых параметров мочи (моча нативная) выполняли на автоматическом фотометрическом анализаторе мочи «UroMetr 120» (производитель: Standard Diagnostics, Inc., Корея), с автоматическим контролем качества. Количественно определяли следующие параметры: показатель pH, удельный вес (относительная удельная плотность), белок, глюкоза, билирубин, кетоновые тела, клеточный состав (эритроциты, лейкоциты, эпителий, кристаллы солей). Аппарат «UroMetr 120» включён в «Государственный реестр медицинских изделий, зарегистрированных для применения в медицинской практике лечебно-профилактических учреждений Российской Федерации».

Клиническое исследование контролируемых параметров крови (венозная кровь цельная) выполняли на автоматическом гематологическом анализаторе для клинической лабораторной диагностики «AcT Diff 2» (производитель: Beckman Coulter, Inc., США), с автоматическим контролем качества в реальном времени (метод Культера, метод Sweep Flow). Количественно определяли следующие параметры: лейкоциты; процентное содержание лимфоцитов; процентное содержание клеток среднего объёма; процентное содержание гранулоцитов; лимфоциты; гранулоциты; эритроциты; гемоглобин (фотоколориметрия при длине волны 560 нм); гематокрит; средний объём эритроцитов; среднее содержание гемоглобина в эритроците; средняя концентрация гемоглобина в эритроците; распределение эритроцитов по объёму; тромбоциты; средний объём тромбоцитов; распределение тромбоцитов по объёму; тромбокрит; скорость оседания эритроцитов; лейкоцитарная клеточная формула. Аппарат «AcT Diff 2» включён в «Государственный

реестр медицинских изделий, зарегистрированных для применения в медицинской практике лечебно-профилактических учреждений Российской Федерации».

Коагулологическое исследование контролируемых параметров крови (венозная кровь цельная) выполняли на микропроцессорном оптическом коагулометре для клинической лабораторной диагностики АСКа 2-01-«Астра» (производитель: ООО «Евролаб», Группа компаний «Вектор», Россия), с автоматическим контролем качества (метод Клаусса). Количественно определяли следующие параметры: международное нормализованное отношение – МНО (при длине волны 430 нм), протромбиновый индекс – ПТИ (при длине волны 430 нм). Аппарат АСКа 2-01-«Астра» включён в «Государственный реестр медицинских изделий, зарегистрированных для применения в медицинской практике лечебно-профилактических учреждений Российской Федерации».

Биохимическое исследование контролируемых параметров крови (венозная кровь цельная / центрифугат венозной крови) выполняли на автоматическом фотометрическом анализаторе для клинической биохимии «Labio 200» (производитель: Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., Китай), с автоматическим контролем качества в реальном времени (построение кривых Леви-Дженнингса; применение правила Вестгарда и Twin-plot). Количественно определяли следующие параметры: содержание общего белка крови (при длине волны 240 нм); содержание холестерина липопротеидов крови и его фракций (при длине волны 240, 425, 550 нм); содержание мочевины и креатинина (при длине волны 530 и 500–560 нм); содержание билирубина и его неконьюгированной фракции (при длине волны 560 нм); содержание калия, натрия и магния (при длине волны 505 и 515 нм); содержание глюкозы (при длине волны 625 нм). Аппарат «Labio 200» включён в «Государственный реестр медицинских изделий, зарегистрированных для применения в медицинской практике лечебно-профилактических учреждений Российской Федерации».

Инструментальные методы исследования сердца

Электрокардиографическое исследование выполняли в 12 стандартных отведениях со скоростью протяжки бумаги 50 мм/с на электрокардиографе «Spitron 21-12» (Малайзия), с рабочей частотой 100 МГц, с диапазоном входящего напряжения 50–3000 мкВ при включении в исследование, а также на 2-й и 24-й неделях исследования. Анализ полученных данных проводили по общепринятым методикам. Аппарат «Spitron 21-12» включён в «Государственный реестр медицинских изделий, зарегистрированных для применения в медицинской практике лечебно-профилактических учреждений Российской Федерации».

Ультразвуковое исследование сердца и сосудов выполняли на аппарате «SonoAce-8800» (Корея) датчиками с рабочей частотой 3,0 и 7,5 МГц, при включении в исследовании и на 24 неделе исследования по стандартной методике (рекомендации Американского эхокардиологического общества, Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов). По ЭхоКГ в М-режиме определяли внутренний диаметр аорты (АО, см), конечный диастолический размер (КДР, см), конечный систолический размер (КСР, см), толщину задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ, см) и межжелудочковой перегородки (МЖП, см) в конце систолы. На основании полученных данных определяли:

конечный систолический объем (КСО, мл)

$$КСО = 7 \cdot КСР^3/(2{,}4 + КСР);$$

конечный диастолический объем (КДО, мл)

$$КДО = 7 \cdot КДР^3/(2{,}4 + КДР);$$

ударный объем (УО, мл)

$$УО = КДО - КСО;$$

минутный объем (МО, л)

$$МО = (УО \cdot ЧСС(уд.\ в\ 1\ мин))/1000;$$

фракцию выброса ЛЖ (ФВ, %)

$$ФВ = (УО/КДО)\cdot 100.$$

Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г) определяли на встроенном аппаратно-программном комплексе (расчёт по R. Devereux:

$$ММЛЖ = 0{,}8\cdot[1{,}04\cdot((МЖП + КДР + ЗСЛЖ)^3 - КДР^3)] + 0{,}6).$$

Методом доплеровского сканирования определяли наличие и степень клапанной и надклапанной регургитации. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по скорости трансмитрального кровотока, с определением показателей пиковых скоростей *E* и *A* митрального потока и их соотношения (*E*/*A*). Релаксацию миокарда ЛЖ изучали по времени изоволюмического расслабления (ВИВР, с) между моментом закрытия аортального клапана (окончание трансаортального кровотока) и моментом открытия митрального клапана (начало трансмитрального кровотока в приносящем тракте левого желудочка). За увеличение времени изоволюмического расслабления принимали ВИВР > 90 мс. Аппарат «SonoAce-8800» включён в «Государственный реестр медицинских изделий, зарегистрированных для применения в медицинской практике лечебно-профилактических учреждений Российской Федерации».

Социологическое исследование

Качество жизни исследовали с помощью адаптированного русифицированного специализированного опросника Ferrans and Powers Quality of Life Index Cardiac Version IV (QLI-CV-IV) в авторском дизайне. Дополнительно использовали авторский опросник (см. Главу 4). Заполненные опросники обрабатывали с помощью электронной программы анализа данных.

Исследование приверженности пациентов к лечению

Приверженность участников исследования к лечению рассчитывали по формуле:

$$[B/(A\cdot C)]\cdot 100, (\%),$$

где *A* – число таблеток исследуемого препарата, назначенных для ежедневного приема; *B* – число таблеток, принятых участником исследования фактически; *C* – число дней лечения между визитами. Помимо этого выясняли субъективное мнение пациентов об их приверженности к лечению (в %) и эффективности проводимой терапии. Выделяли 3 степени приверженности к лечению:

1. Низкая – 50 % и менее.
2. Средняя – от 51 до 85 %.
3. Высокая – 86 % и более.

Участнику исследования выдавали соответствующие программе исследования препараты. Препараты были упакованы в аптечные банки тёмного стекла ёмкостью 100 мл с завинчивающимися крышками. Банки были маркированы соответственно «Препарат А» (таблетки аскорбиновой кислоты 0,025 г) или «Препарат В» (таблетки декстрозы моногидрата 0,5 г). Количество таблеток в каждой банке было просчитано, причём превышало количество таблеток, необходимых для планового курса приёма в каждой группе. Участники эксперимента были предупреждены, что все оставшиеся после его завершения таблетки необходимо вернуть исследователю. Все таблетки, возвращенные добровольцами после окончания эксперимента, были заново пересчитаны. На основании результатов пересчёта вычисляли количество таблеток, не принятых участниками эксперимента в целом по каждой группе и внутри группы в среднем на 1 участника эксперимента.

Методы фармакоэкономического исследования

Фармакоэкономический анализ выполняли с позиции научного управления клинической практикой в рамках концепции клинического управления. Использовали следующие методы анализа:

Анализ «затраты-эффективность» (cost-effectiveness analysis, CEA) – тип клинико-экономического анализа, при котором выполняется сравнительная оценка результатов и затрат при двух и более вмешательствах, эффективность которых различна, а результаты которых измеряются в одних и тех же единицах.

$$CEA = (DC + IC)/Ef,$$

где *CEA* – соотношение затраты/эффективность; *DC* – прямые затраты; *IC* – непрямые затраты; *Ef* – эффективность лечения (процент вылеченных больных).

Анализ «затраты-полезность» (cost-utility analysis, CUA) – тип клинико-экономического анализа, при котором результаты вмешательства оцениваются в единицах «полезности».

$$CUA = (DC + IC)/Ut, \text{ или } CUA = [(DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_2)]/(Ut_1 - Ut_2),$$

где *CUA* – соотношение затраты/полезность (или показатель приращения затрат на единицу полезности); DC_1 – прямые затраты при применении первого метода; IC_1 – косвенные затраты при применении первого метода; DC_2 – прямые затраты при применении второго метода; IC_2 – косвенные затраты при применении второго метода; Ut_1 – утилитарность при применении первого метода; Ut_2 – утилитарность при применении второго метода.

Анализ «минимизация затрат» (cost-minimization analysis, *CMA*) – тип клинико-экономического анализа, при котором сравнивается стоимость двух и более вмешательств, имеющих идентичный результат, но разной стоимости.

$$CMA = (DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_2),$$

где *CMA* – показатель разницы затрат; DC_1 – прямые затраты при применении первого метода; IC_1 – косвенные затраты при применении первого метода; DC_2 – прямые затраты при применении второго метода; IC_2 – косвенные затраты при применении второго метода.

Анализ «затраты-выгода» (cost-benefit analysis, *CBA*) – тип экономического анализа, при котором как стоимость, так и выгода представлены в денежном выражении, что делает теоретически возможным сравнивать экономическую эффективность различных вмешательств с различными результатами.

Исходная характеристика участников исследования

В эпидемиологическую выборку включено 2100 пациентов (1329 женщин, 771 мужчина) в возрасте от 35 и старше (средний возраст 61,7 лет; медиана возраста 60 лет), страдающих АГ, со степенью артериальной гипертензии III, при стадии не менее II, при суммарном сердечнососудистом риске не ниже 3 (ESH/ESC 2007, РМОАГ/ВНОК 2008, 2010). При определении количества участников эпидемиологической выборки основывались на рекомендациях G. Gallup, в соответствии с которыми объем выборки представляет собой долю от общего объёма региональной популяции больных АГ.

Информация об объеме популяции больных АГ в Омской области по состоянию на 01.01.2003 г. любезно предоставлена Территориальным органом Федеральной службы государственной статистики по Омской области.

Распределение участников исследования по основным параметрам физического развития (возраст, рост, вес, индекс массы тела) отражено в табл. 5.

Таблица 5

Основные параметры физического развития

Показатель	Женщины (n = 1329)		Мужчины (n = 771)	
	M ± SE	Q_1–Me–Q_2	M ± SE	Q_1–Me–Q_2
Возраст, лет	63 ± 8,0	62	61 ± 7,0	61
Рост, см	162 ± 4,0	162	173 ± 3,0	172
Масса тела, кг	80 ± 9,5	82	88 ± 8,0	89
Индекс массы тела Кетле (BMI – Body Mass Index; Qetelet, 1869), кг/м^2	30,5 ± 2,2	31,4	29,4 ± 1,7	30,1

Распределение больных АГ по возрастным группам произошло следующим образом (табл. 6).

Таблица 6

Распределение в эпидемиологической выборке по возрастным группам

Вид распределения	Возраст обследованных, лет			
	35–49	50–59	60–69	70 и старше
Участники исследования, человек	197	741	922	240
Участники исследования, %	9,4	35,3	43,9	11,3

В соответствии с рекомендациями WHO/ISH (1999), ВНОК (2001), ESH/ESC (2003) выявляли традиционные факторы риска (табл. 7). Отягощённый семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний включал в себя стойкое повышение АД в возрасте до 55 лет, ОНМК и/или транзиторные ишемические атаки, инфаркты миокарда, случаи внезапной смерти (в возрасте до 55 лет у мужчин и 65 лет у женщин) у родственников пациентов первой и второй линий родства.

Таблица 7

Факторы общего сердечно-сосудистого риска

Фактор риска	Мужчины (n = 771)		Женщины (n = 1329)	
	Человек	%	Человек	%
Семейный анамнез, отягощённый в отношении ранних сердечнососудистых заболеваний	356	46,2	561	42,2
Курение, включая лиц, прекративших курение менее чем за 6 месяцев до даты опроса	369	47,9	65	4,9*
Нерациональное питание, включая избыточное употребление поваренной соли	225	29,2	324	24,4
Низкая физическая активность, так охарактеризованная участником исследования	404	52,4	557	41,9
Избыточная масса тела, и(или) объём талии более 102 см для мужчин и более 88 см для женщин	406	52,7	746	56,1

Примечание. * – различия статистически значимы по критерию Wald-Wolfowitz runs test (Z) для независимых выборок, $p < 0,05$.

Лица, включенные в исследование, отмечали эпизоды ухудшения самочувствия, ассоциируемые ими с АГ. Наиболее часто участники исследования отмечали головную боль различной локализации, продолжительности и интенсивности (93,3%), слабость и высокую утомляемость (83,3%), головокружение (71,3%), нарушение сна (68,7%), чувство шума (звона) в ушах (64,6%), мелькание «мушек» перед глазами (37,3%), эпизоды тошноты и/или рвоты (18,7%), боль в области сердца (12,0%). Указанные симптомы обследуемые чаще всего связывали с изменением уровня АД (табл. 8).

Боль в области сердца пациенты описывали как «колющую» или «ноющую», либо как дискомфорт (чувство «стеснения»), продолжительностью от нескольких секунд до нескольких часов, преимущественно низкой (70,6%) и умеренной (23,1%) интенсивности, часто сопровождающуюся психоэмоциональным напряжением.

Мужчины отмечали указанные симптомы несколько реже, чем женщины: 4,74 балла у женщин, против 4,08 у мужчин, однако это различие не достигло уровня статистической значимости (Wald-Wolfowitz runs test (Z), $p = 0,19$).

Результаты лабораторного исследования позволили выявить в массиве выборки признаки нарушения липидного обмена, как у мужчин, так и у женщин. К верхней границе половых норм приближались показатели скорости оседания эритроцитов (СОЭ) у женщин и мужчин. Прочие показатели, полученные при лабораторном исследовании крови, находились в пределах возрастных и половых норм (табл. 9).

Таблица 8

Симптомы ухудшения самочувствия, связываемые участниками исследования с АГ

Симптом	Мужчины (n = 771)		Женщины (n = 1329)	
	Человек	%	Человек	%
Головная боль	662	89,9	1271	95,6*
Слабость, утомляемость	655	84,9	1092	82,2
Головокружение	488	63,3	1019	76,7*
Нарушение сна	475	61,6	974	73,3
Шум в ушах	462	59,9	901	67,8
Мелькание «мушек»	218	28,3	575	43,3*
Тошнота, рвота	90	11,7	309	23,3*
Боль в области сердца	89	11,7	162	12,2
Баллы симптомов, накопленные на 1 участника	4,08	–	4,74	–

Примечание: * – различия статистически значимы по критерию Wald-Wolfowitz runs test (Z) для независимых выборок, $p < 0,05$.

Таблица 9

Основные показатели лабораторного исследования

Показатель	Мужчины (n = 771; M ± SE)	Женщины (n = 1329; M ± SE)
Гемоглобин, г/л	142,32 ± 4,71	127,43 ± 4,20*
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	7,92 ± 1,13	11,06 ± 1,22*
Глюкоза, ммоль/л	5,21 ± 0,40	4,54 ± 0,41
ПТИ, %	95,66 ± 4,62	97,71 ± 4,47
МНО, единиц	0,92 ± 0,99	0,91 ± 0,97
Билирубин общий, мкмоль/л	14,92 ± 1,61	12,61 ± 1,38
Белок общий, г/л	70,81 ± 1,12	71,23 ± 1,11
Холестерин, ммоль/л	5,92 ± 0,62	6,51 ± 0,63
Холестерин β-липопротеидов, ОЕ	52,47 ± 4,93	55,04 ± 4,91
Триглицериды, ммоль/л	1,52 ± 0,31	1,44 ± 0,24
Креатинин, мкмоль/л	75,41 ± 3,94	72,29 ± 3,43
Мочевина, ммоль/л	5,22 ± 0,71	5,73 ± 0,44
Калий, ммоль/л	4,02 ± 0,11	4,24 ± 0,11

Примечание: * – различия статистически значимы по t-критерию Стьюдента для независимых выборок ($p < 0,05$).

По данным электрокардиографического исследования, у всех больных отмечались патологические изменения в миокарде: нарушение метаболических процессов (98,7%), гипертрофия миокарда левых отделов сердца (82,0%), нарушение проводимости по ножкам пучка Гиса (18,9%). При этом нарушение биоэнергетических процессов в миокарде и гипертрофия левых отделов сердца у мужчин и женщин встречались с практически равной частотой (табл. 10).

Результаты, полученные при эхокардиографическом исследовании, продемонстрировали признаки вторичного ремоделирования миокарда: как у мужчин, так и у женщин выявлено увеличение внутреннего диаметра устья аорты, толщины стенки межжелудочковой перегородки, полостей левого предсердия и правого желудочка. В подвыборке мужчин также было отмечено превышение предельно допустимых размеров задней стенки левого желудочка.

Эхокардиографические признаки гипертрофии миокарда и дилатации полостей (толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) в конце диастолы более 0,9 см, толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в конце диастолы более 1,0 см, размер полости левого предсердия более 3,6 см, размер полости правого желудочка в конце диастолы бо-

лее 2,2 см, масса миокарда левого желудочка более 183 г у мужчин и 141 г у женщин) [75] выявлены у мужчин и (за исключением толщины ЗСЛЖ) у женщин.

При этом у мужчин выявлено увеличение минутного объёма (МО), что при сохраненных нормальных показателях ударного объёма (УО), подтверждает наличие диастолической дисфункции левого желудочка. Материал эхокардиографического исследования представлен в табл. 11.

Таблица 10

Выявленные изменения в электрокардиограмме

Показатель	Мужчины (n = 771)		Женщины (n = 1329)	
	человек	%	человек	%
Нарушение биоэнергетических процессов в миокарде	767	99,8	1299	97,8
Гипертрофия миокарда левого предсердия и/или левого желудочка	629	81,7	1092	82,2
Нарушение проводимости (неполная и полная блокада) по ножкам пучка Гиса	167	21,7	207	15,6*

Примечание: * – различия статистически значимы по критерию Pirson ($\chi^2 < 0,05$).

Таблица 11

Основные показатели эхокардиографического исследования

Показатель	Мужчины (n = 771; M ± SE)	Женщины (n = 1329; M ± SE)
Внутренний диаметр устья аорты, см	3,57 ± 0,04	3,22 ± 0,02
Размер полости левого предсердия, см	4,11 ± 0,02	3,77 ± 0,02
КДР полости левого желудочка, см	5,27 ± 0,04	4,94 ± 0,03
КСР полости левого желудочка, см	3,32 ± 0,03	3,15 ± 0,03
Размер полости правого желудочка в конце диастолы, см	2,42 ± 0,02	2,27 ± 0,03
Толщина МЖП в конце диастолы, см	1,16 ± 0,04	1,05 ± 0,02*
Толщина ЗСЛЖ в конце диастолы, см	1,07 ± 0,02	0,97 ± 0,01
Фракция выброса, %	66,47 ± 0,91	65,71 ± 0,88
Конечный систолический объем, мл	44,78 ± 1,14	39,42 ± 0,92*
Конечный диастолический объем, мл	133,58 ± 3,64	114,97 ± 3,31*
Ударный объем, мл	88,80 ± 3,93	75,55 ± 3,12*
Минутный объем, л	6,13 ± 0,38	5,36 ± 0,24*
Масса миокарда левого желудочка, г	229,82 ± 6,19	200,81 ± 4,89*

Примечание: * – различия статистически значимы по t-критерию для независимых выборок ($p < 0,05$).

Принципы и методы статистического исследования

Статистические данные представляют собой наблюдаемые или измеряемые значения одного или нескольких признаков обследуемой совокупности объектов. Учитывая практическую невозможность непосредственного исследования свойств соответствующей профилю настоящего исследования генеральной совокупности, статистики генеральной совокупности оценивали по репрезентативной выборке.

Для проверки свойств распределения генеральной совокупности выдвигали статистические гипотезы. В качестве нулевой (H_0) выдвигали гипотезу о принадлежности показателей одной генеральной совокупности, в качестве альтернативной (H_1) – о принадлежности показателей различным генеральным совокупностям. Уровнем значимости α, определяющим размер критической области V_k, устанавливали вероятность α менее 0,05. В статистических пакетах SPSS 13.0 и Stat Soft Statistica 6.1 for Windows оценивали p-значение (p-level), принимая $p = P[Z > |z_B \| H_0]$. При $p > \alpha$ гипотезу H_0 принимали на

уровне значимости p. При $p < \alpha$ гипотезу H_0 отклоняли, поскольку z_B попадала в критическую область. За ошибку первого рода (отклонение правильной гипотезы H_0) принимали величину α, поскольку $P[Z \in V_k/H_0] = \alpha$. За ошибку второго рода (неверное принятие H_0, когда верна альтернативная H_1) принимали β, вероятность которой рассчитывали: $\beta = P[Z \in V/V_k/H_1]$. Мощность критерия $\mu(V_k, \Theta)$, расцениваемую как вероятность отклонения H_0 при конкретном Θ принимали равной α, так как $\mu(V_k, \Theta) = P[Z \in V_k/H_0] = \alpha$. Минимальный объем выборки (с учетом принятых в настоящем исследовании пределов ошибок $\alpha = 0{,}05$ и $\beta \le 0{,}1$) определяли решением системы уравнений:

$$\{P[Z \in V_k/H_0] = 0{,}05;\ P[Z \in V/V_k/H_1] \le 0{,}1.$$

Необходимый объем выборок рассчитывали по формуле:

$$N = ([p_1 (100 - p_1)] + [p_2 (100 - p_2)]) \cdot 7{,}9/(p_2 - p_1)^2,$$

где N – число наблюдений, достаточных для получения значимых выводов; p_1 – ожидаемое значение основного критерия оценки для группы исследования; p_2 – для группы сравнения. Требуемое число наблюдений для получения значимых различий в независимых выборках определяли как

$$n_1,\ n_2 \ge \left[t_{05}^2 \left(Sx_1^2 + Sx_2^2 \right) \right] \Big/ (x_1 - x_2)^2 .$$

Требуемое число наблюдений для получения значимых различий показателей в связанных выборках устанавливали по формуле:

$$n \ge \left[t_{05}^2 S_{\Delta x}^2 \right] \Big/ (\Delta x)^2 .$$

Гипотезы о виде распределения проверяли, используя критерии Shapiro-Wilkin и χ^2 Kolmogorov-Smirnov χ^2. По формуле

$$\chi^2 = \sum \frac{(n_k - np_k)^2}{np_k}.$$

для принятого уровня значимости α гипотеза H_0 признавалась согласующейся с результатами наблюдений при $\chi^2 < \chi^2_{1-\alpha}(r - l - 1)$, где $\chi^2_{1-\alpha}(r - l - 1)$ – квантиль порядка $1 - \alpha$ распределения χ^2 с $(r - l - 1)$ степенями свободы; l – число неизвестных параметров распределения, оцениваемых по выборке. Гипотезу H_0 отклоняли при $\chi^2 \ge \chi^2_{1-0{,}05}(r - l - 1)$. Если распределение сравниваемых признаков удовлетворяло требованиям проведения параметрического исследования, применяли t-критерий Student. Расчет t-критерия в связанных выборках выполняли как $t = |\Delta x| \Big/ \left[\frac{S_{\Delta x}}{\sqrt{n}} \right]$. В независимых выборках для расчетов t-критерия использовали формулу:

$$t = \left| x_1 - x_2 \right| \Big/ \sqrt{\frac{\left\{ S_1^2 (n_1 - 1) + (S_2^2 (n_2 - 1) \right\} \ (n_1 + n_2)}{(n_1 + n_2 - n) n_1 n_2}}.$$

В случаях, когда распределение сравниваемых признаков не удовлетворяло требованиям проведения параметрического исследования, а также при небольших объемах выборок ($n < 30$) и/или когда поставленные задачи не могли быть решены параметрическими методами исследования, применяли непараметрические методы.

Для проверки гипотезы H_0 о принадлежности двух независимых выборок (объемов n_1 и n_2) однородным генеральным совокупностям использовали критерий серий Wald-Wolfowitz (Wald-Wolfowitz runs test) и критерий Mann-Withney (Mann-Withney U-test). Учитывая большие объемы выборок ($n > 20$), вычисления выполняли, используя статистику Z. Статистику Z критерия Wald-Wolfowitz рассчитывали по формуле:

$$Z = \frac{\left| N - \left(2n_1 n_2 / \left[n_1 + n_2 \right] + 1 \right) \right| - \frac{1}{2}}{\sqrt{2n_1 n_2 \left(2n_1 n_2 - n_1 - n_2 \right) / (n_1 + n_2)^2 (n_1 + n_2 - 1)}}.$$

Гипотезу H_0 принимали на уровне значимости α, если выборочное значение $z_в$ статистики Z, удовлетворяло неравенству $|z_в| \le u^{1-\alpha/2}$, где $u^{1-\alpha/2}$ – квантиль нормального распределения N (0, 1) с одной степенью свободы порядка $1 - \alpha/2$; гипотезу H_0 отклоняли, если $|z_в| < u^{1-\alpha/2}$. Статистику Z критерия Mann-Withney вычисляли как:

$$Z = \frac{W - \frac{1}{2} n_1 n_2}{\sqrt{\frac{1}{12} n_1 n_2 (n_1 + n_2 + 1)}}.$$

Гипотезу H_0 отклоняли на уровне значимости α, если значение $z_в$ статистики Z, удовлетворяло неравенству $z_в < u^{\alpha}$ ($z_в > u^{1-\alpha}$) при односторонней альтернативной гипотезе H_1 и $|z_в| > u^{1-\alpha/2}$ при двухсторонней альтернативной гипотезе H_1. Для проверки гипотезы H_0 о принадлежности независимых выборок (объемов n_1, n_2, ..., n_k) однородным генеральным совокупностям использовали однофакторный дисперсионный анализ Kruskal-Wallis (Kruskal-Wallis ANOVA) и медианный критерий (median test). H статистику критерия Kruskal-Wallis вычисляли по формуле:

$$H = \frac{12}{n(n+1)} \left(\sum R_i^2 / n_i \right) - 3\,(n+1).$$

Гипотезу H_0 отклоняли на уровне значимости α, когда выборочное значение $H_в$ статистики H удовлетворяло условию:

$$H_в > \chi^2_{1-\alpha}(k-1),$$

где $\chi^2_{1-\alpha}(k-1)$ – квантиль распределения χ^2 порядка $1 - \alpha$ с $k - 1$ степенями свободы. Median test использовали проверяя гипотезу H_0 о том, что все k выборок получены из генеральных совокупностей, имеющих равные медианы, при этом применяли статистику χ^2 по формуле:

$$\chi^2 = \sum f_0^2 / f_e - n,$$

где f_0 – наблюдаемые частоты; f_e – ожидаемые частоты при условии, что гипотеза H_0 верна. Гипотезу H_0 отклоняли, если $\chi^2_в > \chi^2_{1-\alpha}(k-1)$, где $\chi^2_в$ – выборочное значение статистики χ^2, при том, что $\chi^2_{1-\alpha}(k-1)$ – квантиль распределения порядка $1 - \alpha$.

Для проверки гипотезы H_0 о принадлежности двух связанных выборок (объемов n) однородным генеральным совокупностям применяли критерий Wilcoxon (Wilcoxon watched pairs test). Учитывая значительное число наблюдений ($n > 25$), при расчете Wilcoxon использовали Z статистику:

$$Z = \frac{\left| [T - n(n+1)]/4 \right|}{\sqrt{n(n+1)\,(2n+1)/24}}.$$

Гипотезу H_0 отклоняли на уровне значимости α, если $z_в > u^{1-\alpha/2}$, где $z_в$ – выборочное значение статистики Z, $u^{1-\alpha/2}$ – квантиль нормального распределения $N(0, 1)$ порядка $1 - \alpha/2$. Для проверки гипотезы H_0 о принадлежности k связанных выборок (объемов n) однородным генеральным совокупностям – двухфакторный анализ Friedman (Friedman ANOVA) и коэффициент конкордации Kendall (Kendall's concordance). Двухфакторный анализ Friedman выполняли с помощью F статистики:

$$F_в = 12/[kn(n+1)] \cdot \sum^{n} \left(\sum^{k} R_{ij} \right)^2 - 3k(n+1),$$

где R_{ij} – ранг j-го объекта, присваиваемый i-м экспертом. Гипотезу H_0 отклоняли на уровне значимости α, если $F_в > \chi^2_{1-\alpha}(n-1)$, где $\chi^2_{1-\alpha}(n-1)$ – квантиль распределения $\chi^2(n-1)$ порядка $1 - \alpha$. В качестве меры согласия ранжировок n объектов применяли коэффициент конкордации Kendall:

$$W = F/[k\,(n-1)].$$

Для проверки гипотезы H_0 о некоррелированности двух признаков (X, Y) измеренных в порядковых или количественных шкалах из пар наблюдений (x_i, y_i, $i = 1, 2, ..., n$) в качестве мер статистической зависимости употребляли ранговые коэффициенты корреляции Spearman (ρs) и Kendall (τ). Выборочный коэффициент ранговой корреляции Spearman вычисляли по формуле:

$$r_s = 1 - \left[6\Sigma(x_i' - y_i')^2\right] / n(n^2 - 1),$$

где x_i', y_i' – ранги переменных; n – число наблюдений. Коэффициент ранговой корреляции Spearman определяли как модуль выборочного коэффициента: $\rho_s = |r_s|$. Гипотезу H_0 принимали на уровне значимости α, если $r_s > 0$ и $\rho_s < \rho(\alpha, n)$, при альтернативной гипотезе H_1, что $\rho_s > 0$. Коэффициент ранговой корреляции Kendall вычисляли по формуле:

$$\tau = 1 - \left[4k\right] / n(n-1),$$

где k – число инверсий в ряду рангов второй переменной (y_i') при условии, что ранги первой переменной (x_i') упорядочены; n – число наблюдений. При $n > 10$ для вычисления коэффициента ранговой корреляции Kendall использовали Z статистику:

$$Z = \sqrt{9n(n-1)/2 \cdot (2n+5)} \cdot \tau.$$

Для проверки гипотезы H_0 о независимости измеряемых в номинальной шкале двух случайных переменных вида [X, Y] использовали точный двухсторонний критерий Fisher (Fisher exact p) и критерий сопряженности χ^2. Критерий Fisher, когда объем наблюдений в выборке не превышал 30, вычисляли по формуле:

$$F_d = \frac{(\varphi_1 - \varphi_2)^2 n_1 n_2}{n_1 + n_2},$$

где φ_1 и φ_2 – значения углов φ в радианах, соответствующие сравниваемым показателям; n_1 и n_2 – объемы сравниваемых выборок. В прочих случаях выполняли анализ таблиц сопряженности χ^2 по формуле:

$$\chi^2_{\text{В}} = \frac{n\left(ad - bc - n/2\right)^2}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}.$$

Гипотезу H_0 принимали на уровне значимости α, если $\chi^2_{\text{В}} < \chi^2_{1-\alpha}(1)$, где $\chi^2_{1-\alpha}(1)$ – квантиль распределения χ^2 с одной степенью свободы порядка 1 – α. Средний коэффициент сопряженности (φ_2) выражали в виде $\varphi^2 = \chi^2_{\text{В}} / n$.

Для проверки гипотезы H_0 об отсутствии эффекта воздействия двух связанных выборок (объемов n), для измеряемых в номинальной шкале переменных вида [X, Y] использовали критерий McNemar, а для переменных вида [X_1, X_2, ..., X_k] – критерий Cochran (Cochran Q-test). Для расчета критерия McNemar с объемом выборки, превышающим 50 наблюдений, использовали χ^2 статистику:

$$\chi^2_{\text{В}} = \frac{\left(|a-d| - 1\right)^2}{(a+d)}.$$

Гипотезу H_0 отклоняли на уровне значимости α, если $\chi^2_{\text{В}} > \chi^2_{1-\alpha}(1)$, где $\chi^2_{1-\alpha}(1)$ – квантиль распределения χ^2 с одной степенью свободы порядка 1 – α. Комплекс воздействий на объект исследования оценивали с помощью Q критерия Cochran по формуле:

$$Q = \frac{(k-1)\left\{k\left(\sum^{k} u_i^2\right) - \left(\sum^{k} u_i\right)^2\right\}}{k\left(\sum^{n} v_j\right) - \sum^{n} v_j^2}.$$

Гипотезу H_0 отклоняли на уровне значимости α, если $Q_в > \chi^2_{1-\alpha}(k-1)$, где $Q_в$ – выборочное значение Q, а $\chi^2_{1-\alpha}(k-1)$ – квантиль распределения $\chi^2(k-1)$.

Количественный материал представлен в виде графиков и таблиц. Во всех случаях при сравнении выборок предпочтение отдавалось наиболее чувствительному из использованных критериев. Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде M ± SE, где M – среднее выборочное, SE – стандартная ошибка среднего, или как медиана ± среднее квартильное отклонение (Me ± Q).

$$Q = 1/2(Q_1 - \text{Me}) + (\text{Me} - Q_2),$$

где Q_1 – верхний квартиль; Q_2 – нижний квартиль. Анализируемый материал представлен как медиана, верхний и нижний квартили (Q_1 – Me – Q_2). При ненормальном распределении значений указывалась медиана ($V_{0,5}$), 25-процентиль ($V_{0,25}$) и 75-процентиль ($V_{0,75}$). Статистическую обработку материала выполняли сертифицированными программными пакетами SPSS 13.0 и Stat Soft Statistica 6.1.

ЛИТЕРАТУРА К ГЛАВЕ

1. Воробьев П.А. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи) / П.А. Воробьев, М.В. Аксентьева, А.С. Юрьев, М.В. Сура. – М.: ЭБиПресс, 2004. – 404 с.

2. Добреньков В.И. Методы социологического исследования / В.И. Добреньков, А.И. Кравченко. – М. : Инфра-М, 2004. – 768 с.

3. Значимость отдельных факторов качества жизни для трудоспособных жителей Западной Сибири больных гипертонической болезнью / Н. А. Николаев [и др.] // В сб. Актуальные вопросы внутренней патологии. – Омск : ИПЦ ОмГМА, 2004. – С. 48 – 51.

4. Значимость отдельных факторов, определяющих качество жизни жителей Западной Сибири, больных гипертонической болезнью / Ю. В. Редькин [и др.] // Материалы I Всероссийской конференции по изучению качества жизни. Тезисы докладов. – М. – 2003. – С.173-174.

5. Качество жизни и значимость его отдельных факторов для жителей Западной Сибири трудоспособного возраста, больных гипертонической болезнью / Ю. В. Редькин [и др.] // Материалы I Всероссийской конференции по изучению качества жизни. Тезисы докладов. – М, 2003. – С.174.

6. Конвенция о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины (конвенция о правах человека и биомедицине). – Российский бюллетень по правам человека. Вып. 10. – М., 1998. – С. 19-24.

7. Литвинов А.В. Норма в медицинской практике. Справочное пособие / А.В. Литвинов. – М.: МЕДпресс, 2000. – 144 с.

8. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд., перераб., испр. и доп. / М.Д. Машковский – М.: ООО Новая Волна, 2005. – 1200 с.

9. Международные этические правила для биомедицинских исследований с включением человека. Совет Международных организаций по медицинской науке (CIOMS), Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ). – Женева, 1993. – 34 с.

10. Николаев Н. А. Качество жизни и клинико-экономическая эффективность терапии лизиноприлом и индапамидом пожилых больных гипертонической болезнью тяжелой степени : Дисс. … канд. мед. Наук : 14.00.05; 14.00.25 / Н. А. Николаев ; Омск. гос. мед. акад. – Омск, 2004. – 165 с.

11. Николаев Н.А. Значимость отдельных факторов качества жизни для жителей западной Сибири больных гипертонической болезнью / Н. А. Николаев // Современные проблемы науки и образования (Приложение «Медицинские науки»). – 2008. – № 6. – С. 6.

12. Правила клинической практики в Российской Федерации. Утверждены Приказом Министерства здравоохранения РФ от 19.06.2003 г., № 266. http: //webmed. irkutsk.ru/ doc/ in1.htm.

13. Редькин Ю.В. Клинико-экономическое обоснование (протокол) технологии включения лекарственных средств, применяемых для хронического лечения кардиологических больных в областной формулярный перечень лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения / Ю.В. Редькин, Н.А. Николаев, М.В. Тюрина. – Омск: ИПЦ ОмГМА. – 2004. – 20 с.

14. Фармакоэкономические исследования в здравоохранении / Под ред. Б.И. Гельцера. – Владивосток: Дальнаука, 2002. – 272 с.

15. Хельсинкская Декларация Всемирной Медицинской Ассоциации: рекомендации для врачей по проведению биомедицинских исследований на людях (1964, с дополнениями 1975, 1983, 1996, 2000 годов). – Хельсинки, 1964. – 28 с.

16. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – СПб.: ВМедА, 2002. – 266 с.

17. Ядов В.А. Социологическое исследование: Методология, Программа, Методы. Изд. доп. и испр. / В.А. Ядов.– Самара: изд-во «Самарский ун-т», 1995. – С. 70.

18. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia [et al.] // J. Hypertens., 2007. – Vol. 25. – P. 1105-1187.

19. Aaronson N.K. Quality of life assessment in clinical trials: methodologic issues / N. K. Aaronson // Control Clin. Trials. – 1989. – Vol. 10. – P. 195 – 208.

20. Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens., 2003. – Vol. 21. – P. 1011-l053. // Available online at: http://www.eshonline.org/docu-ments/2003_guidelines.pdf.

21. Gallup G. The Gallup poll: Public opinion 1978 / G. Gallup. Wilmington, Delaware: Scholarly Resources, 1979. – P. XLIV.

22. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension // J. Hypertens., 1999. – Vol. 17. – P. 51-183.

23. Qality of life assessments in clinical trials / Ed. by M.J. Staquet. – Oxvord; New-York; Tokyo: Oxford University Press, 1998. – 360 p.

24. Williams G.H. Assessing patients wellness: new perspectives on quality of life and compliance / G. H. Williams // AJH. – 1998. – Vol. 11. – N. 11–2. – P. 186 – 191.

25. World Health Organization. Cancer paint relief. – Geneva: WHO, 1986. – P. 5–26.

ГЛАВА 4

Обоснование возможности интегральной количественной оценки результата лекарственной терапии

Анализ завершённых клинических исследований в области гипертензиологии позволил сформулировать заключение, что специфические свойства лекарственных препаратов (свойства, связанные с принадлежностью к определённому классу антигипертензивных средств; свойства, связанные с принадлежностью к определённому поколению внутри класса; эксклюзивные свойства) являются существенными для оценки конечного результата лечения больных АГ. Однако они не структурированы и их количественное значение в суммарном результате антигипертензивной терапии не определено.

Вопросом не менее важным, чем клинико-фармакологические свойства используемых для лечения больных АГ средств, являются выяснение позиции больного, получающего антигипертензивную терапию: его отношение к проводимой терапии, ценности получаемых позитивных и негативных эффектов, наконец, к собственно результату лечения.

Для выяснения этого вопроса было выполнено открытое точечное кросс-секционное эмпирическое социологическое исследование и модельный эксперимент. Для уточнения технических аспектов выясняемой проблемы, более корректной постановки задач (в частности, установления необходимого объёма выборки, уточнения содержания и числа вопросов анкеты) и выдвижения обоснованных гипотез, в программу было включено предварительное пилотажное исследование с тестированием социологического инструментария [17].

Выполненные исследования базируются на принципах доказательной медицины, качественной клинической практики и научной социологии.

Пилотажное исследование

При проведении пилотажного исследования, акцент был сделан на уточнение следующих вопросов: правильно ли понимают вопросы респонденты, на сколько адекватно и однозначно интерпретируют значение поставленных вопросов; присутствуют ли в опроснике вопросы, ответы респондентов на которые не подлежат анализу; не слишком ли длинна или утомительна процедура заполнения опросника; сколько времени занимает заполнение опросника; требуется ли в процессе заполнения опросника активное участие интервьюера. Процедура пилотажного исследования включала тестирование словесных формулировок и форм вопросов, использование предназначенного для самостоятельного заполнения опросника в личном интервью для выявления персональных трудностей его заполнения, употребление открытых вопросов с целью выявления типичных ответов.

Для выявления субъективных факторов, способных повлиять на качество антигипертензивной терапии, на базе стационара МУЗ «Городской клинический кардиологический диспансер» (г. Омск, Россия) обследовано 150 больных страдающих АГ.

В исследование включали больных АГ, ранее включённых в эпидемиологическую выборку, подписавших добровольное информированное согласие и соответствующих следующим критериям: мужчины и женщины в возрасте от 36 до 75 лет, больные АГ; стаж зарегистрированной АГ, продолжительностью не менее 1 года; документированный факт

применения в этот период времени любых антигипертензивных средств для постоянной антигипертензивной терапии; свободное владение устным и письменным русским языком.

Лимитирующими факторами являлись: отсутствие понимания респондентом целей исследования; вторичная (симптоматическая) артериальная гипертензия; острый инфаркт миокарда и(или) острое нарушение мозгового кровообращения, возникшие менее чем за 6 месяцев до начала исследования; лекарственная и/или наркотическая и/или токсическая (в т.ч. алкогольная) зависимость, установленная на основании анамнестических данных либо выявленная на любом этапе исследования; отказ подписать информированное согласие.

Критериями прекращения исследования были определены: решение исследователя, если продолжение лечения с использованием исследуемого препарата/препаратов оказалось нежелательным для данного пациента; отказ участника исследования от продолжения участия в исследовании.

В качестве основного критерия эффективности исследования был установлен суммарный социологический результат мониторинга вопросов, включённых в систему опросников, определяющих эффективность лечения на основании оценки качества жизни, связанного со здоровьем (валидизированный в РФ стандартизированный опросник Ferrans and Powers Quality of Life Index Cardiac Version IV: FPQLIC-IV) и выявляющих факторы, способные повлиять на приверженность больного к лечению (пилотная модель авторского опросника): первичная и интегральная конечная точки исследования оценивали по методологии, принятой ISOQOL [19]. Дополнительно учитывали: сохранение или улучшение интегрального показателя качества жизни – качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ) по Ferrans and Powers; сохранение или улучшение отдельных характеристик КЖСЗ по Ferrans and Powers.

Для оптимизации работы с больными АГ старших возрастов, нами был разработан оригинальный дизайн опросника QLIC-IV на 4 страницах формата А4, в виде анкеты с 35 парами вопросов (всего 70 вопросов), с шестью вариантами ответов на каждый вопрос. Для удобства работы, варианты ответов приведены на каждой странице опросника. Перед началом заполнения опросника каждому участнику исследования индивидуально в доступной для него форме разъясняли методику такого заполнения. Исследуемый отвечал на вопросы анкеты самостоятельно, письменно выделяя в согласованной с исследователем форме удовлетворяющий его вариант ответа на каждый вопрос. Заполненные опросники обрабатывали с помощью автоматизированной программы анализа данных [1, 23].

Исследование выполняли на протяжении 48 недель, с июля 2003 года по июнь 2004 года. Дата последнего включения в исследование: 10 июня 2004 года.

Общая характеристика участников пилотажного исследования

В исследование из эпидемиологической выборки методом рандомизации было включено 150 больных (стратификация по полу: 60 мужчин и 90 женщин) в возрасте от 36 лет (средний возраст 59,7 лет), с установленным диагнозом АГ, на момент включения в исследование имевших САД 160 и более мм рт.ст. и ДАД 100 и более мм рт.ст (выборка пилотажного исследования). Эпидемиологическая выборка и выборка пилотажного исследования сопоставимы. Сравнительная характеристика выборок приведена в табл. 12.

Подавляющее количество (142 участника исследования, 94,7 %) имели III степень АГ. Все находились на диспансерном учете по поводу АГ. Возрастное распределение участников исследования отражено в табл. 13.

В соответствии с рекомендациями WHO/ISH (1999) и ESH/ESC (2003), у обследуемых выявляли традиционные факторы риска (табл. 14). Отягощенный семейный анамнез включал в себя стойкое повышение АД в возрасте до 55 лет (исключая симптоматические артериальные гипертензии), случаи нарушения мозгового кровообращения (включая транзиторные ишемические атаки), перенесённые инфаркты миокарда, случаи внезапной смерти (в возрасте до 55 лет у мужчин и 65 лет у женщин) у родственников обследуемых первой и второй линий родства.

Таблица 12

Сравнительная характеристика выборок

Показатель выборки	Эпидемиологическая выборка (n = 2100)		Выборка пилотажного исследования (n = 150)	
	M ± SE	Q_1–Me–Q_2	M ± SE	Q_1–Me–Q_2
Мужчины, абсолютное количество / %	771 / 40 %	–	60 / 40 %	-
Женщины, абсолютное количество / %	1329 / 60 %	–	90 / 60 %	-
Возраст, лет	63 ± 9,1	60	59 ± 9,3**	59
Рост, метров	1,69 ± 4,3	1,67	1,68 ± 3,9**	1,67
Вес, килограммов	84 ± 9,6	82	83 ± 9,8**	82
ЧСС, сокращений в минуту	66 ± 9,5	65	68 ± 9,1*	65
Стаж АГ, лет	12 ± 9,4	15	11 ± 7,2**	15
САД, медиана мм рт.ст.	166 ± 44,7	169	169 ± 17,6**	169
ДАД, медиана мм рт.ст.	92 ± 24,3	96	96 ± 6,8**	95

Примечание: Отсутствуют статистически значимые различия: * – по Wald-Wolfowitz runs test (Z), (p > 0,05); ** – по Pirson (χ^2 > 0,05).

Таблица 13

Распределение участников исследования по возрасту

Показатель	Возраст обследованных, лет (n = 150)			
	36–49	50–59	60–69	70 и старше
Участники исследования, человек	14	53	66	17
Участники исследования, %	9,4	35,3	43,9	11,3

Таблица 14

Факторы общего сердечно-сосудистого риска

Фактор риска	Эпидемиологическая выборка (n = 2100)		Выборка пилотажного исследования (n = 150)	
	Человек	%	Человек	%
Семейный анамнез, отягощённый в отношении ранних сердечно-сосудистых заболеваний	917	43,7	63	41,9
Курение, включая лиц, прекративших курение менее чем за 6 месяцев до даты опроса	434	20,7	35	23,2
Нерациональное питание, включая избыточное употребление поваренной соли	549	26,1	44	29,1
Низкая физическая активность, так охарактеризованная участником исследования	961	45,8	64	42,9
Избыточная масса тела, и(или) объём талии более 102 см для мужчин и более 88 см для женщин	1152	54,9	81	54,1

Примечание: Во всех случаях между выборками отсутствуют статистически значимые различия по Pirson (χ^2 > 0,05).

Все участники исследования, предъявляли жалобы на ухудшение самочувствия, связываемое ими с проявлениями АГ. Наиболее часто предъявляли жалобы на головную боль различной локализации, продолжительности и интенсивности (92 %), слабость и высокую утомляемость (83 %), головокружение (70 %), нарушение сна (70 %), чувство шума/звона в ушах (65 %), мелькание «мушек» перед глазами (35 %), эпизоды тошноты и/или рвоты (19 %), боль в области сердца (12 %) возникающие в период повышения или на высоте АД (табл. 15). Боль в области сердца описывали продолжительностью от нескольких секунд до нескольких часов, преимущественно низкой (70,6 %) и умеренной (23,1 %) интенсивности, часто возникающая на фоне или сопровождающаяся эмоциональным напряжением.

Таблица 15

Симптомы ухудшения самочувствия, связываемые с АГ из выборок разного уровня

Симптом	Эпидемиологическая выборка (n = 2100)		Выборка пилотажного исследования (n = 150)	
	Человек	%	Человек	%
Головная боль	1993	94,9	138	92,1
Слабость, утомляемость	1747	83,2	125	83,1
Головокружение	1507	71,8	106	70,4
Нарушение сна	1449	68,9	105	70,3
Шум в ушах	1363	64,9	98	65,1
Мелькание «мушек»	793	37,8	53	35,2
Тошнота, рвота	399	18,9	29	19,4
Боль в области сердца	251	11,9	18	12,2
Баллы симптомов, накопленные на 1 участника исследования	4,52	–	4,48	–

Примечание: Во всех случаях между выборками отсутствуют статистически значимые различия по Pirson ($\chi^2 > 0,05$).

При этом женщины отмечали клинические проявления ассоциируемые с АГ чаще, чем мужчины (унифицированный показатель 4,74 у женщин, против 4,12 у мужчин; статистически значимое различие по Wald-Wolfowitz, $p < 0,05$). Результаты дифференциации симптомов с учётом пола обследуемых, представлены в табл. 16.

Таблица 16

Симптомы ухудшения самочувствия, связываемые с АГ,
с учётом пола участников выборки пилотажного исследования

Симптом	Мужчины (n = 60)		Женщины (n = 90)	
	человек	%	человек	%
Головная боль	54	89,9	86	95,6
Слабость, утомляемость	51	84,9	74	82,2
Головокружение	38	63,3	69	76,7*
Нарушение сна	37	61,6	66	73,3
Шум в ушах	36	59,9	61	67,8
Мелькание «мушек»	17	28,3	39	43,3*
Тошнота, рвота	7	11,7	21	23,3*
Боль в области сердца	7	11,7	11	12,2
Баллы симптомов, накопленные на 1 участника исследования	4,12	–	4,74	–

Примечание: * – статистически значимые различия по Wald-Wolfowitz runs test, ($p < 0,05$).

Результаты лабораторного (клинического и биохимического) исследования также свидетельствуют о достаточной сопоставимости выборок (табл. 17). У участников исследования выявлены статистически значимые признаки нарушения липидного обмена. Прочие показатели, полученные при лабораторном исследовании крови, находились в пределах возрастных и половых норм. Характеристика основных показателей лабораторного исследования крови в выборке пилотажного исследования в зависимости от пола, отражена в табл. 18.

Результаты электрофизиологического исследования сердца (эхокардиография с допплерографией) также продемонстрировали высокую сопоставимость выборок (табл. 19).

Таблица 17

Основные лабораторные показатели

Показатель	Эпидемиологическая выборка (n = 2100; M ± SE)	Выборка пилотажного исследования (n = 150; M ± SE)
Гемоглобин, г/л	131,32 ± 4,21	134,56 ± 4,2
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	10,12 ± 1,19	8,96 ± 1,02
Глюкоза, ммоль/л	5,08 ± 0,42	5,14 ± 0,42
ПТИ, %	96,67 ± 4,61	96,02 ± 4,29
МНО, единиц	0,92 ± 0,29	0,92 ± 0,29
Билирубин общий, мкмоль/л	13,62 ± 1,41	11,41 ± 1,29
Белок общий, г/л	71,11 ± 1,12	70,89 ± 1,11
Холестерин, ммоль/л	6,12 ± 0,63	6,04 ± 0,63
Холестерин β-ЛП, ОЕ	54,47 ± 4,94	53,99 ± 4,91
Триглицериды, ммоль/л	1,49 ± 0,31	1,49 ± 0,29
Креатинин, мкмоль/л	73,91 ± 3,95	72,19 ± 3,22
Мочевина, ммоль/л	5,52 ± 0,79	5,83 ± 0,74
Калий, ммоль/л	4,12 ± 0,11	4,12 ± 0,11
Магний, ммоль/л	1,33 ± 0,23	1,33 ± 0,23

Примечание: Во всех случаях между выборками отсутствуют статистически значимые различия по Wald-Wolfowitz runs test (Z), ($p > 0,05$).

Таблица 18

Основные показатели клинического и биохимического исследования крови, с учётом пола участников исследования

Показатель	Мужчины (n = 60; M ± SE)	Женщины (n = 90; M ± SE)
Гемоглобин периферической крови, г/л	144,82 ± 4,91	122,93 ± 4,29*
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	7,34 ± 3,16	12,06 ± 2,22*
Глюкоза капиллярной крови, ммоль/л	5,22 ± 0,41	4,58 ± 0,41
Протромбиновый индекс, %	95,68 ± 7,66	97,72 ± 5,27
Билирубин крови общий, мкмоль/л	13,89 ± 3,04	11,64 ± 2,37
Белок крови общий, г/л	70,82 ± 1,12	71,13 ± 1,12
Холестерин общий, ммоль/л	6,28 ± 0,92	5,84 ± 1,63
β-липопротеиды, оптич. ед.	52,42 ± 4,9	55,02 ± 4,91
Триглицериды, ммоль/л	1,51 ± 0,31	1,48 ± 0,29
Креатинин крови, мкмоль/л	75,21 ± 7,92	72,39 ± 4,44
Мочевина крови, ммоль/л	6,72 ± 0,74	5,23 ± 0,44
Калий плазмы крови, ммоль/л	4,02 ± 0,11	4,14 ± 0,11
Магний плазмы крови, ммоль/л	1,33 ± 0,21	1,33 ± 0,23

Примечание: * – статистически значимые различия по Wald-Wolfowitz runs test, ($p < 0,05$).

Таким образом, были получены объективные данные, свидетельствующие о достаточной степени тождественности эпидемиологической выборки и выборки пилотажного исследования, что сделало возможным рассматривать результаты пилотажного исследования как материал, отражающий процессы, характерные для всего эпидемиологического массива исследования.

Таблица 19

Основные показатели электрофизиологического исследования

Показатель	Эпидемиологическая выборка (n = 2100; M ± SE)	Выборка пилотажного исследования (n = 150; M ± SE)
Внутренний диаметр устья аорты, см	3,37 ± 0,03	3,29 ± 0,06
Размер полости ЛП, см	3,91 ± 0,02	3,86 ± 0,02
КДР полости ЛЖ, см	4,99 ± 0,03	4,93 ± 0,04
КСР полости ЛЖ, см	3,22 ± 0,03	3,22 ± 0,03
Размер полости ПЖ в конце диастолы, см	2,32 ± 0,02	2,24 ± 0,03
Толщина МЖП в конце диастолы, см	1,09 ± 0,04	1,04 ± 0,03
Толщина ЗСЛЖ в конце диастолы, см	1,02 ± 0,02	1,02 ± 0,02
Фракция выброса, %	66,57 ± 0,92	66,92 ± 0,9
Конечный систолический объем, мл	41,48 ± 1,12	41,32 ± 1,04
Конечный диастолический объем, мл	123,51 ± 3,62	121,23 ± 3,44
Ударный объем, мл	83,81 ± 3,93	85,62 ± 3,49
Минутный объем, л	5,03 ± 0,39	5,04 ± 0,36
Масса миокарда ЛЖ, г	219,84 ± 6,22	214,34 ± 6,16

Примечание: Во всех случаях между выборками отсутствуют статистически значимые различия по t-критерию Стьюдента для независимых выборок ($p > 0,05$).

Качество жизни участников пилотажного исследования

Всемирная Организация Здравоохранения определяет качество жизни как «восприятие индивидами их положения в жизни в контексте культуры и систем ценностей, в которых они живут, и в соответствии с их собственными целями, ожиданиями, стандартами и заботами» [25]. Исследование качества жизни в соответствии с требованиями научного управления клинической практикой является обязательным этапом любого клинического исследования, основанного на принципах доказательной медицины [13]. Динамическая оценка качества жизни особенно значима при лечении больных с хроническими заболеваниями, когда развившееся страдание сопровождает человека на протяжении всей оставшейся жизни, оказывая существенное влияние на общую удовлетворенность существованием или его отдельными проявлениями. В связи с этим изучение качества жизни, связанного со здоровьем, заняло особое место в клинических исследованиях.

Выбор в качестве инструмента исследования качества жизни специализированного опросника Ferrans & Power QLIC-IV обусловлен тем, что он позволяет оценивать как суммарный Индекс качества жизни (Total index of quality of life – QLI), так и его важнейшие составляющие: индекс здоровья (Index of health – HI), индекс социального статуса (Index of the social status – ISS), индекс психологического статуса (Index of the psychological status – IPS) и индекс семейной удовлетворенности (Index of satisfaction family – ISF). Помимо удобства практического использования, для этого опросника характерны высокая валидность и технологическая мощность, позволяющая оперировать динамическими показателями в короткие (от 1 месяца) промежутки времени [24]. Немаловажным фактором являлось и то, что вопросы опросника в наибольшей степени соответствовали решению стратегических задач исследования – выявлению факторов, потенциально способных влиять на эффективность антигипертензивной фармакотерапии. В результате исследования было установлено, что для участников исследования нет факторов качества жизни, которые могут быть характеризованы как «совершенно не важные» и «почти не важные»: все факторы оценивались респондентами от «скорее неважные, чем важные» (несущественный уровень значимости) и выше.

К группе факторов с несущественным уровнем значимости отношение респондентов было различным в зависимости от пола различно. Для трудоспособных женщин скорее неважно, чем важно состояние их сексуальной жизни, возможность получения эмоци-

ональной поддержки вне семьи, а также наличие или отсутствие образования. Для мужчин не имеет существенного значения количество неприятностей происходящих в жизни и наличие или отсутствие веры в Бога.

К факторам, значимость которых оценивается респондентами как «скорее важная, чем не важная» (существенный уровень значимости) женщины относят наличие возможности для отдыха, собственные успехи в достижении целей, свой внешний вид, степень удовлетворения собой, свою веру в Бога, а также те изменения в жизни, на которые им пришлось пойти из-за болезни. Интересно, что мужчины все эти факторы (за исключением веры в Бога) характеризуют как «достаточно важные», а существенно значимыми считают наличие сил для повседневной активности, возможность жить столько, сколько захочется и возможность самостоятельно справляться с финансовыми проблемами. И мужчины, и женщины к этой же группе факторов относят степень важности своих взаимоотношений с соседями.

Как «достаточно важные» (высокий уровень значимости) женщины оценивают влияние неприятностей, медицинского обслуживания, возможности прожить сколько хочется, эмоциональной поддержки получаемой в семье, счастливого будущего, сохранения душевного равновесия и общего благополучия. Мнение мужчин в этом случае частично совпадает с мнением женщин, но они дополнительно относят к ним свои отношения с друзьями, наличие возможности помогать другим, а также самореализация в достижении поставленных целей.

Наконец, факторы, характеризуемые как «исключительно важные» (очень высокий уровень значимости) оказались также различны для мужчин и женщин. Женщины считают исключительно важными факторами своего качества жизни благополучие своих детей и благополучие семьи. Для мужчин исключительно важны возможность обслуживания себя без посторонней помощи, получение эмоциональной поддержки в семье, а также наличие сексуальной жизни. Единственный фактор, относимый к «исключительно важным» и мужчинами, и женщинами – здоровье других членов семьи.

Эти субъективные характеристики существенно повлияли на величины индексов здоровья, семейного, социального и психологического статусов, что отражено в табл. 20, однако, значимо не отразились на суммарных индексных показателях у мужчин и женщин.

Таблица 20

Зависимость QLI и его отдельных составляющих от пола респондентов

Параметры	Мужчины (n = 60; M ± SE)	Женщины (n = 90; M ± SE)
Индекс здоровья (HI)	36 ± 7,9	35 ± 7,4
Индекс социального статуса (ISS)	17 ± 6,4	19 ± 5,9
Индекс психологического статуса (IPS)	21 ± 7,2	20 ± 7,3
Индекс удовлетворенности семьей (ISF)	18 ± 5,8	22 ± 5,2
Суммарный индекс качества жизни (QLI)	92 ± 30,3	96 ± 28,8

Примечание: Во всех случаях между выборками отсутствуют статистически значимые различия по Wald-Wolfowitz runs test, (p > 0,05).

Как видно из таблицы, для участников настоящего исследования оказались характерны в целом низкие показатели личностного, семейного и социального самоощущения. Даже, рассматривая как среднестатистический уровень удовлетворённости популяции своим существованием (QLI) в объёме 210 баллов (50% от потенциально идеального ответа интервьюеров на уровне 420 баллов, когда все вопросы одинаково высоко важны, при этом всеми вопросами все абсолютно удовлетворены), мы видим, что у участников исследования этот показатель составляет менее 44% у мужчин и чуть более 45% у женщин. При этом из всех исследуемых параметров качества жизни наиболее значимым для больных АГ являлся индекс здоровья, и именно его изменения у этой категории респондентов потенциально

способны определять величину суммарного индекса качества жизни, тогда как показатели личностного и семейного комфорта являются менее значимыми, а индекс социального самоощущения практически не зависит от результата терапии [3, 4, 5, 10].

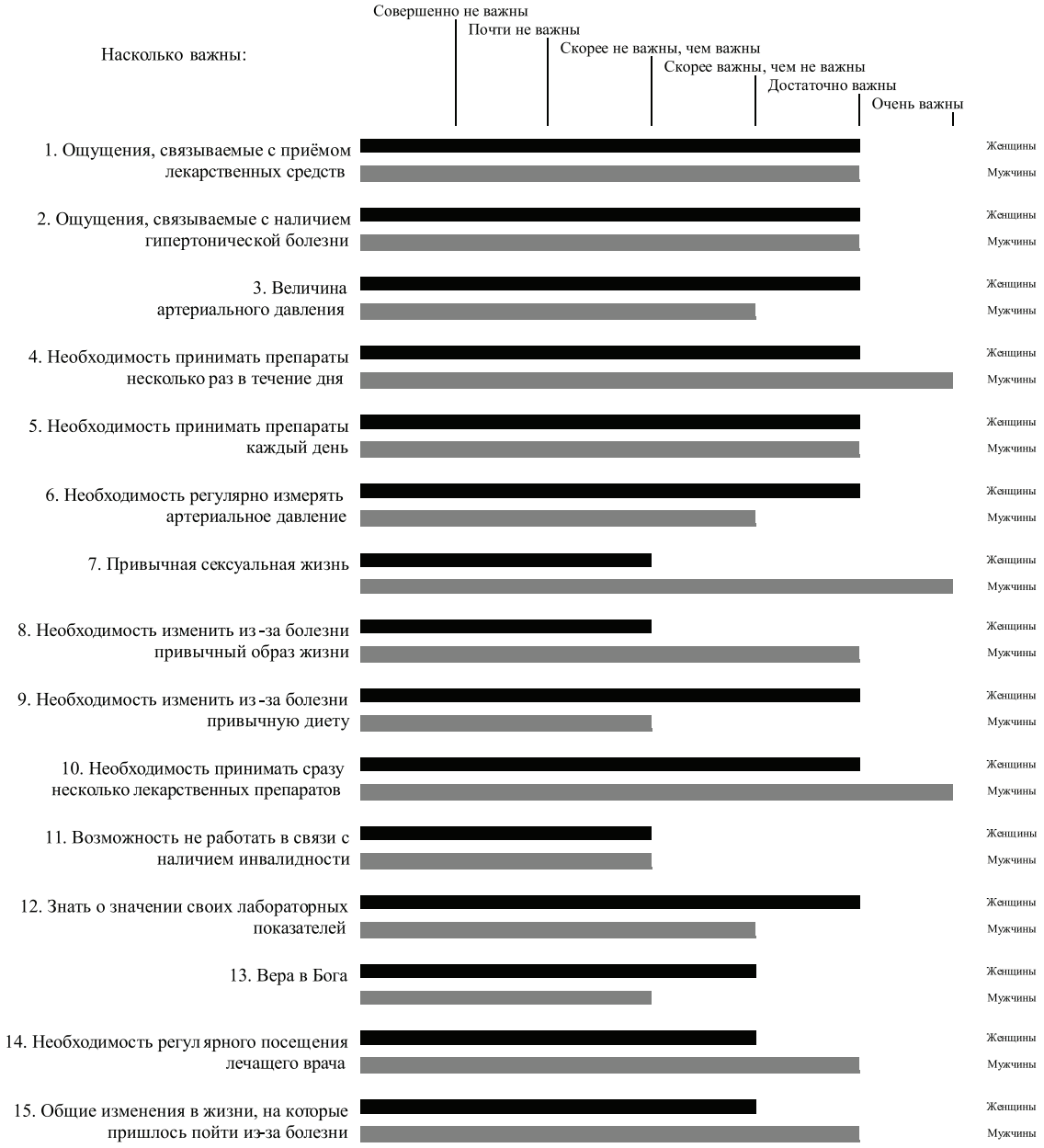


Рис. 3. Значимость отдельных факторов лечения и модификации образа жизни, связанных с АГ (пояснения в тексте)

Кроме опросника QLIC-IV, в пилотажном исследовании был использован разработанный нами опросник, посвящённый выявлению дополнительных факторов, влияющих на качество лечения больных АГ [11]. При составлении опросника использовали рекомендации В.И. Добренькова и А.И. Кравченко (2004) [2].

Опросник был структурирован по модели QLIC-IV и включал 32 вопроса, на каждый из которых имелось 6 вариантов ответов, градуированных по степени важности (совершенно не важно; почти не важно; скорее неважно, чем важно; скорее важно, чем неважно; достаточно важно; очень важно). Для удобства работы, варианты ответов приводили на каждой странице опросника. Перед началом работы каждому участнику исследования

индивидуально в доступной для него форме разъясняли методику заполнения опросника. Исследуемый отвечал на вопросы анкеты самостоятельно, письменно выделяя удовлетворяющий его вариант ответа на каждый вопрос.

Опросник посвящён изучению мнения респондентов по 4 группам вопросов: проблемы взаимоотношений с лечащим врачом; проблемы, связанные с наличием АГ как основного заболевания; проблемы, связанные с проводимой лекарственной терапией (включая особенности приёма препаратов и затрат на лечение); проблемы, связанные с диспансерным обслуживанием (включая плановые и внеочередные госпитализации).

В результате пилотажного исследования в опроснике было выделено 10 вопросов, продемонстрировавших информационную ценность (значимость вопросов расценена респондентами как «достаточно важная» или «очень важная») для изучения качества антигипертензивной терапии. Эти вопросы освещали следующие проблемы: значение ощущений, связываемых с приёмом лекарственных средств; значение необходимости изменения из-за болезни привычного образа жизни; значение необходимости изменения из-за болезни привычной диеты; значение величины артериального давления; значение необходимости регулярного измерения артериального давления; значение необходимости неоднократного приёма препаратов в течение дня; значение необходимости ежедневного приёма препаратов; значение необходимости одновременного приёма нескольких препаратов; значение осведомлённости о своих лабораторных показателях; значение необходимости регулярного посещения лечащего врача.

Компилятивный анализ ответов респондентов на вопросы авторского опросника и опросника QLIC-IV позволил сформировать итоговый блок из 15 вопросов, которые были включены в протокол опросника для открытого точечного кросс-секционного эмпирического социологического исследования. Характеристика значимости вопросов приведена на рис. 3.

При анализе ответов видно, что ряд вопросов (ощущения, связываемые с приёмом лекарственных средств; ощущения, связываемые с наличием гипертонической болезни; необходимость принимать антигипертензивные препараты каждый день) оказался одинаково и высоко значимым как для мужчин, так и для женщин.

Для женщин такой же уровень значимости имеют величина артериального давления и необходимость его регулярного измерения, необходимость принимать препараты несколько раз в течение дня и необходимость одновременного приёма несколько лекарственных препаратов, изменение из-за болезни привычной диеты, и знание о значении своих лабораторных показателей.

Для мужчин важны изменение привычного образа жизни, необходимость регулярного посещения лечащего врача и общие изменения в жизни, на которые пришлось пойти из-за болезни. Кроме того, три фактора мужчины отметили как исключительно важные – необходимость приёма препаратов несколько раз в течение дня или нескольких препаратов одновременно, а также качество своей сексуальной жизни.

Выделение этих позиций как приоритетных на самом деле очень важно, так как они демонстрируют, что из качественных факторов, как для женщин, так и для мужчин критическими являются комплаентные характеристики лечения («дружелюбие» эффектов антигипертензивных средств, минимальность изменений привычных обычаев и устоев, спокойствие за сохранность своего соматического состояния).

Эмпирическое социологическое исследование

Открытое точечное кросс-секционное эмпирическое социологическое исследование было выполнено для уточнения влияния субъективных факторов на качество антигипертензивной терапии больных АГ на базе в МУЗ «Городской клинический кардиологический диспансер» (г. Омск, Россия).

В исследование включали больных АГ, подписавших добровольное информированное согласие и соответствующих следующим критериям: гендерный – мужчины (до общего

количества 240 человек) и женщины (до общего количества 360 человек)[9]; возрастной – лица в возрасте от исполнившихся 45 лет, до исполнившихся 74 лет включительно[10]; нозологический – больные АГ со степенью АГ по данным анамнеза, подтвержденным документально не ниже II (в соответствии с критериями ESH/ESC 2007) [18], со стажем зарегистрированной АГ, продолжительностью не менее 1 года; фармакологический – документированный факт применения в этот период времени любых антигипертензивных средств, используемых для постоянной антигипертензивной терапии на протяжении не менее чем 1 календарного года; социальный – получение заработной платы в качестве основного источника дохода или получение трудовой и/или социальной пенсии; лингвистический – свободное владение устным и письменным русским языком.

Лимитирующими факторами являлись: отсутствие понимания респондентом целей исследования; лекарственная и/или наркотическая и/или токсическая (в т.ч. алкогольная) зависимость, установленная на основании анамнестических данных либо выявленная на любом этапе исследования; острый инфаркт миокарда, возникший менее чем за 6 месяцев до начала исследования; острое нарушение мозгового кровообращения, возникшее менее чем за 6 месяцев до начала исследования; нестабильная стенокардия; вторичная артериальная гипертензия[11]; прием запрещенных в ходе исследования препаратов[12]; отказ подписать информированное согласие.

Критериями прекращения исследования были определены: решение лечащего врача, если продолжение лечения с использованием исследуемого препарата/препаратов оказалось нежелательным для данного пациента; отказ больного от продолжения участия в исследовании.

Репрезентативный объем выборки определяли по G. Gallup (1978) [21]. Минимальное расчётное количество участников исследования (зависимость от объема генеральной совокупности, при точности исследования 5%, величине риска 0,95) установлено в объеме 398 человек. С учётом потенциально высокого коэффициента вариации и социо-коммуникативных особенностей аудитории объем выборочной совокупности увеличен на 50%, до 600 респондентов.

На контрольную дату исследования получено 588 заполненных анкет. Из них по техническим причинам (наличие пропущенных ответов на вопросы; наличие более чем одной отметки в графах ответов, при этом невозможно установить, какой из ответов утверждён интервьюируемым как окончательный) выбраковано 93. Анкет, утверждённых исследователем как пригодных для анализа – 495, в том числе: заполненных женщинами: 297, заполненных мужчинами – 198.

Опросник приверженности к лечению

Опросник «Приверженность к лечению» состоит из двух самостоятельных частей: «Важность лечения» и «Выполнение врачебных рекомендаций». Формулировки структура вопросов были доработаны с учётом результатов пилотажного исследования.

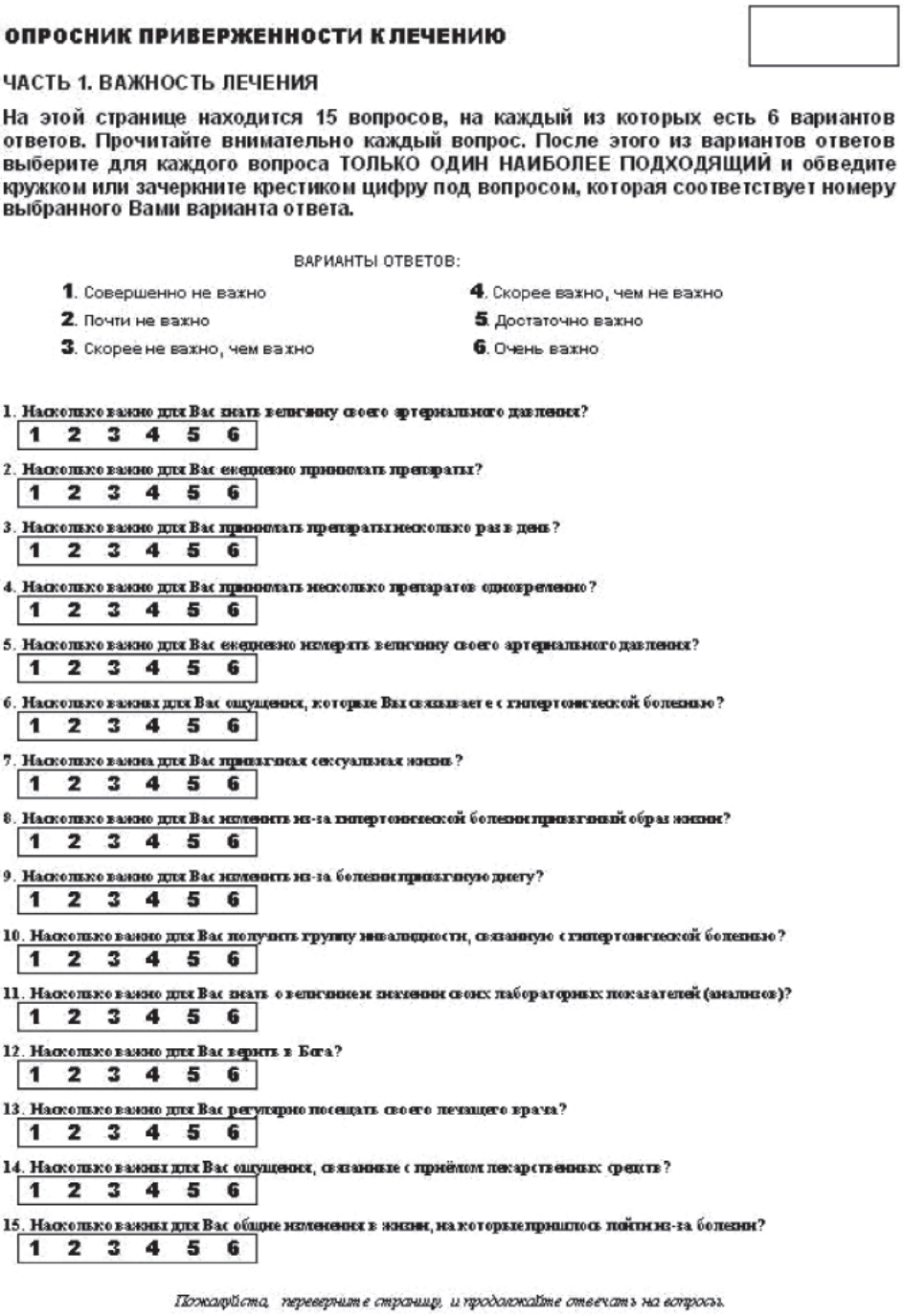
Первая часть опросника (рис. 4) включает 15 ориентирующих вопросов, позволяющих определить важность для пациента трёх профильных блоков связанных с болезнью проблем: модификации образа жизни (вопросы 7, 8, 9, 12, 15), лекарственной терапии (вопросы 2, 3, 4, 6, 14), медицинского и социального обслуживания (вопросы 1, 5, 10, 11, 13).

[9] Соотношение участников исследования в зависимости от пола выбрано пропорционально распределению мужчин и женщин в исследуемой возрастной выборке в пределах популяции.

[10] На основании Возрастной периодизации онтогенеза человека.

[11] Исключение диагноза вторичной АГ осуществляли на основании результатов комплексного исследования, включавшего клиническое исследование крови и мочи, исследование уровня глюкозы цельной капиллярной крови, биохимическое исследование крови, электрокардиографию, эхокардиографию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, ультразвуковое исследование сонных и бедренных артерий [по показаниям], рентгенографическое исследование черепа [по показаниям], ангиографическое исследование почек [по показаниям], магниторезонансная томография головного мозга [по показаниям], консультации узких специалистов [по показаниям].

[12] Самостоятельный прием участником исследования с целью снижения артериального давления любых лекарственных средств, за исключением назначенных исследователем в период исследования.



ОПРОСНИК ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ЛЕЧЕНИЮ

ЧАСТЬ 1. ВАЖНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

На этой странице находится 15 вопросов, на каждый из которых есть 6 вариантов ответов. Прочитайте внимательно каждый вопрос. После этого из вариантов ответов выберите для каждого вопроса ТОЛЬКО ОДИН НАИБОЛЕЕ ПОДХОДЯЩИЙ и обведите кружком или зачеркните крестиком цифру под вопросом, которая соответствует номеру выбранного Вами варианта ответа.

ВАРИАНТЫ ОТВЕТОВ:

1. Совершенно не важно
2. Почти не важно
3. Скорее не важно, чем важно
4. Скорее важно, чем не важно
5. Достаточно важно
6. Очень важно

1. Насколько важно для Вас знать величину своего артериального давления?
1 2 3 4 5 6

2. Насколько важно для Вас ежедневно принимать препараты?
1 2 3 4 5 6

3. Насколько важно для Вас принимать препараты несколько раз в день?
1 2 3 4 5 6

4. Насколько важно для Вас принимать несколько препаратов одновременно?
1 2 3 4 5 6

5. Насколько важно для Вас ежедневно измерять величину своего артериального давления?
1 2 3 4 5 6

6. Насколько важны для Вас ощущения, которые Вы связываете с гипертонической болезнью?
1 2 3 4 5 6

7. Насколько важна для Вас привычная сексуальная жизнь?
1 2 3 4 5 6

8. Насколько важно для Вас изменить из-за гипертонической болезни привычный образ жизни?
1 2 3 4 5 6

9. Насколько важно для Вас изменить из-за болезни привычную диету?
1 2 3 4 5 6

10. Насколько важно для Вас получить группу инвалидности, связанную с гипертонической болезнью?
1 2 3 4 5 6

11. Насколько важно для Вас знать о величинах значения своих лабораторных показателей (анализов)?
1 2 3 4 5 6

12. Насколько важно для Вас верить в Бога?
1 2 3 4 5 6

13. Насколько важно для Вас регулярно посещать своего лечащего врача?
1 2 3 4 5 6

14. Насколько важны для Вас ощущения, связанные с приёмом лекарственных средств?
1 2 3 4 5 6

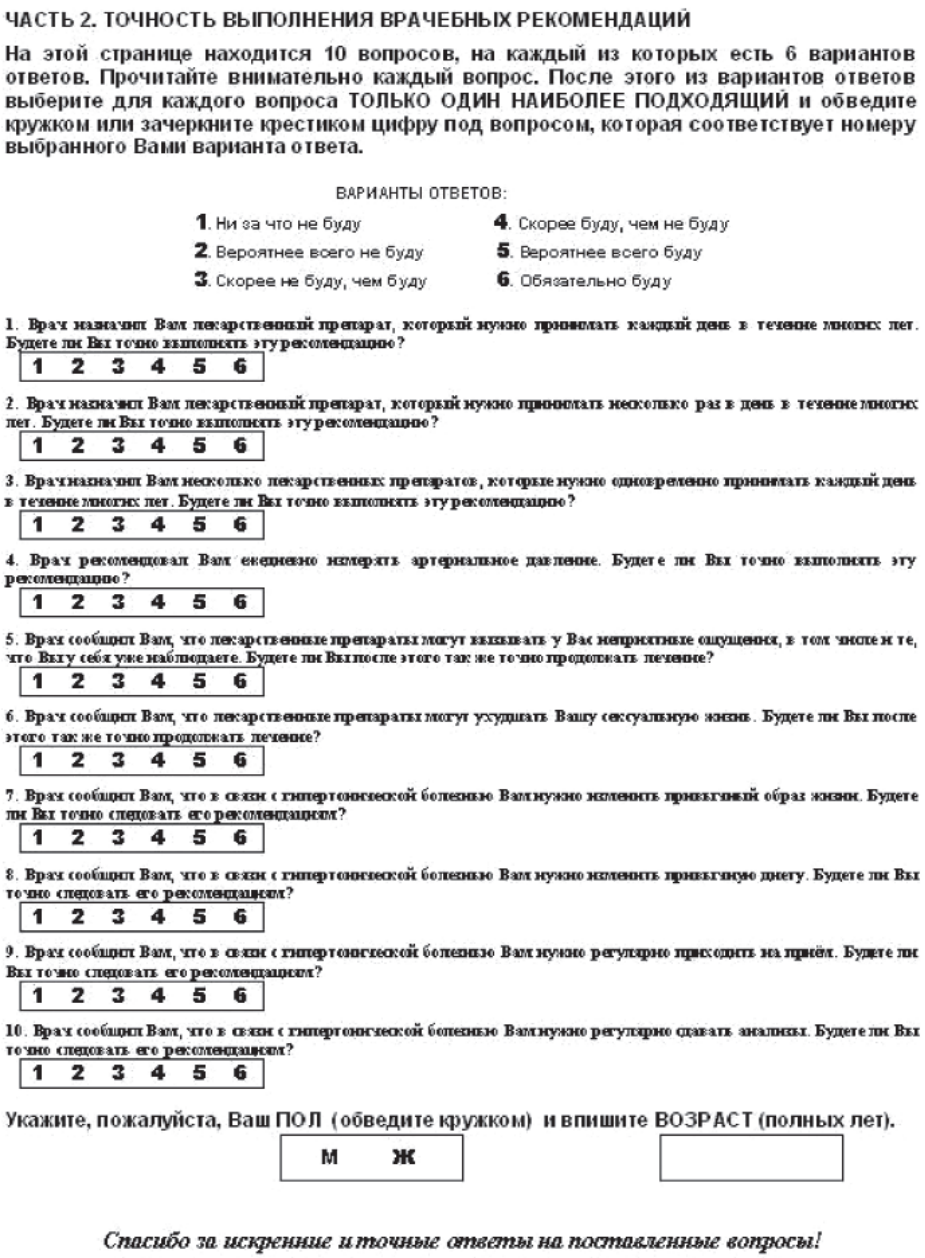
15. Насколько важны для Вас общие изменения в жизни, на которые пришлось пойти из-за болезни?
1 2 3 4 5 6

Пожалуйста, переверните страницу и продолжайте отвечать на вопросы.

Рис. 4. Опросник приверженности к лечению, лист 1

Каждый вопрос имеет 6 вариантов ответов, градуированных по степени важности (от «совершенно не важно» до «очень важно») от 1 до 6 баллов. При подсчёте баллы суммируют, рассчитывая индексы первого порядка: важности модификации образа жизни (Importance of updating of a way of life – IUWL), важности лекарственной терапии (Importance of medicinal therapy – IMT) и важности медицинского сопровождения (Importance of medical support – IMS). . Таким образом, минимально возможная степень важности составляет 5, а максимально возможная – 30 баллов в каждой группе. Индекс важности лечения (Index of Importance of treatment – IIT) рассчитывают как простую арифметическую сумму всех набранных баллов. Он находится в диапазоне от 15 до 90 баллов.

Вторая часть опросника (рис. 5) включает 10 вопросов, которые позволяют оценить степень приверженности пациента к лечению. Вопросы также объединены в 3 блока: модификации образа жизни (вопросы 4, 7, 8, 9, 10), лекарственной терапии (вопросы 1, 2, 3, 5, 6), медицинского и социального обслуживания (вопросы 1, 4, 5, 9, 10), при этом вопросы 1, 4, 5, 9, и 10 являются дублирующими. Каждый вопрос имеет 6 вариантов ответов, градуированных по степени ответственности от 1 до 6 баллов.



ЧАСТЬ 2. ТОЧНОСТЬ ВЫПОЛНЕНИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

На этой странице находится 10 вопросов, на каждый из которых есть 6 вариантов ответов. Прочитайте внимательно каждый вопрос. После этого из вариантов ответов выберите для каждого вопроса ТОЛЬКО ОДИН НАИБОЛЕЕ ПОДХОДЯЩИЙ и обведите кружком или зачеркните крестиком цифру под вопросом, которая соответствует номеру выбранного Вами варианта ответа.

ВАРИАНТЫ ОТВЕТОВ:

1. Ни за что не буду
2. Вероятнее всего не буду
3. Скорее не буду, чем буду
4. Скорее буду, чем не буду
5. Вероятнее всего буду
6. Обязательно буду

1. Врач назначил Вам лекарственный препарат, который нужно принимать каждый день в течение многих лет. Будете ли Вы точно выполнять эту рекомендацию?

1 2 3 4 5 6

2. Врач назначил Вам лекарственный препарат, который нужно принимать несколько раз в день в течение многих лет. Будете ли Вы точно выполнять эту рекомендацию?

1 2 3 4 5 6

3. Врач назначил Вам несколько лекарственных препаратов, которые нужно одновременно принимать каждый день в течение многих лет. Будете ли Вы точно выполнять эту рекомендацию?

1 2 3 4 5 6

4. Врач рекомендовал Вам ежедневно измерять артериальное давление. Будете ли Вы точно выполнять эту рекомендацию?

1 2 3 4 5 6

5. Врач сообщил Вам, что лекарственные препараты могут вызывать у Вас неприятные ощущения, в том числе и те, что Вы у себя уже наблюдаете. Будете ли Вы после этого так же точно продолжать лечение?

1 2 3 4 5 6

6. Врач сообщил Вам, что лекарственные препараты могут ухудшать Вашу сексуальную жизнь. Будете ли Вы после этого так же точно продолжать лечение?

1 2 3 4 5 6

7. Врач сообщил Вам, что в связи с гипертонической болезнью Вам нужно изменить привычный образ жизни. Будете ли Вы точно следовать его рекомендациям?

1 2 3 4 5 6

8. Врач сообщил Вам, что в связи с гипертонической болезнью Вам нужно изменить привычную диету. Будете ли Вы точно следовать его рекомендациям?

1 2 3 4 5 6

9. Врач сообщил Вам, что в связи с гипертонической болезнью Вам нужно регулярно приходить на приём. Будете ли Вы точно следовать его рекомендациям?

1 2 3 4 5 6

10. Врач сообщил Вам, что в связи с гипертонической болезнью Вам нужно регулярно сдавать анализы. Будете ли Вы точно следовать его рекомендациям?

1 2 3 4 5 6

Укажите, пожалуйста, Ваш ПОЛ (обведите кружком) и впишите ВОЗРАСТ (полных лет).

М Ж

Спасибо за искренние и точные ответы на поставленные вопросы!

Рис. 5. Опросник приверженности к лечению, лист 2

При подсчёте баллы суммируют, рассчитывая индексы первого порядка: приверженности к модификации образа жизни (Adherence to updating a way of life – AUWL), приверженности к лекарственной терапии (Adherence to medicinal therapy – AMT) и приверженности к медицинскому сопровождению (Adherence to medical support – AMS), при этом минимально возможная степень ответственности в каждой группе составляет 5, а максимально возможная – 30 баллов.

Суммарный индекс приверженности к лечению, или ответственности (Index of Adherence to treatment – IAT), рассчитывают как простую арифметическую сумму всех набранных баллов. Его диапазон составляет от 15 баллов (безответственная позиция пациента) до 90 баллов (гиперответственная позиция).

На основании полученных значений вычисляют синтетические индексы ожидаемой эффективности: индекс эффективности модификации образа жизни (Efficiency of updating of a way of life – EUWL), индекс эффективности лекарственной терапии (Efficiency of medicinal therapy – EMT) и индекс эффективности врачебного сопровождения (Efficiency of medical support – EMS).

Индексы рассчитывают следующим образом:

эффективность модификации образа жизни:

$$EUWL = [(30/IUWL)\times(60/AUWL)]/2;$$

эффективность лекарственной терапии:

$$EMT = [(30/IMT)\times(60/AMT)]/2;$$

эффективность врачебного сопровождения:

$$EMS = [(30/IMS)\times(60/AMS)]/2.$$

Лучшее потенциально возможное значение для каждого индекса равно 1 баллу. Интерпретация: 1–1,99 балла – высокая ожидаемая эффективность вмешательства; 2–3,99 балла – удовлетворительная ожидаемая эффективность вмешательства; 4 и более баллов – неудовлетворительная ожидаемая эффективность вмешательства.

Индекс Ожидаемой эффективности лечения (Index of expected efficiency of treatment IEET) рассчитывают по формуле:

$$IEET = (EMS + 2EUWL + 3EMT)/6.$$

Лучшее потенциально возможное значение IEET равно 1 баллу. Интерпретация: 1–1,99 балла – высокая ожидаемая эффективность вмешательства; 2–3,99 балла – удовлетворительная ожидаемая эффективность вмешательства; 4 и более баллов – неудовлетворительная ожидаемая эффективность вмешательства.

Общая характеристика участников социологического исследования

В исследование методом случайной выборки было включено 600 человек (стратификация по полу: 240 мужчин и 360 женщин) в возрасте от 36 лет и старше (средний возраст 61,4 года, медиана 60 лет), страдающих АГ со степенью повышения АД II–III. Общая характеристика исследуемых и их сопоставление с эпидемиологической выборкой приведена в табл. 21.

Подавляющее число обследованных (533 участника исследования, 88,9 %) имели III степень АГ. Все больные по поводу АГ находились на диспансерном учете. Возрастное распределение отражено в табл. 22.

В соответствии с рекомендациями ESH/ESC (2004, 2007), у обследуемых выявляли традиционные факторы общего сердечнососудистого риска. Отягощенная наследственность включала стойкое повышение АД в возрасте до 55 лет (исключая симптоматические артериальные гипертензии), случаи острого нарушения мозгового кровообращения (включая транзиторные ишемические атаки), перенесённые инфаркты миокарда, случаи внезапной смерти (в возрасте до 55 лет у мужчин и 65 лет у женщин) у родственников пациентов первой и второй линий родства.

Сравнение факторов общего сердечнососудистого риска в социологической и эпидемиологической выборках продемонстрировало их достаточную сопоставимость (табл. 23).

Сравнительная характеристика распределения этих факторов в социологической выборке в зависимости от пола участников исследования приведена в табл. 24. Все участники исследования, предъявляли жалобы на ухудшение самочувствия, связываемое ими

с проявлениями АД. Наиболее часто респонденты отмечали головную боль различной локализации, продолжительности и интенсивности (87,4%), слабость и высокую утомляемость (83,6%), головокружение (69,2%), нарушение сна (66,8%), чувство шума/звона в ушах (51,9%), мелькание «мушек» перед глазами (29,7%). Эпизоды тошноты и/или рвоты (12,6%) и боль в области сердца (12,2%), возникающие в период повышения или на высоте АД, фиксировались респондентами относительно редко.

Таблица 21

Сравнительная характеристика исследуемых выборок

Показатель выборки	Эпидемиологическая выборка (n = 2100)		Выборка эмпирического социологического исследования (n = 600)	
	M ± SE	Q_1–Me–Q_2	M ± SE	Q_1–Me–Q_2
Мужчины, абсолютное количество / %	771 / 40%	–	240 / 40%	–
Женщины, абсолютное количество / %	1329 / 60%	–	360 / 60%	–
Возраст, лет	63 ± 9,1	60	61 ± 8,9**	60
Рост, метров	1,69 ± 4,3	1,67	1,69 ± 4,2**	1,67
Вес, килограммов	84 ± 9,6	82	84 ± 9,1**	82
ЧСС, сокращений в минуту	66 ± 9,5	65	67 ± 7,4*	65
Стаж АГ, лет	12 ± 9,4	15	12 ± 8,2**	14
САД, медиана мм рт.ст.	166 ± 44,7	169	165 ± 39,1**	166
ДАД, медиана мм рт.ст.	92 ± 24,3	96	94 ± 24,1**	96

Примечание. Отсутствуют статистически значимые различия: * – по Wald-Wolfowitz runs test (Z), ($p > 0,05$); ** – по Pirson ($\chi^2 > 0,05$).

Таблица 22

Распределение участников исследования по возрастным группам

Показатель	Возраст обследованных, лет			
	36–49	50–59	60–69	70 и старше
Больные АГ, чел.	59	223	278	40
Больные АГ, %	9,9	37,1	46,2	6,7

Таблица 23

Факторы общего сердечнососудистого риска в исследуемых выборках

Фактор риска	Эпидемиологическая выборка (n = 2100)		Выборка социологического исследования (n = 600)	
	Человек	%	Человек	%
Семейный анамнез, отягощённый в отношении ранних сердечнососудистых заболеваний	917	43,7	271	45,2
Курение, включая лиц, прекративших курение менее чем за 6 месяцев до даты опроса	434	20,7	173	28,8
Нерациональное питание, включая избыточное употребление поваренной соли	549	26,1	148	24,7
Низкая физическая активность, так охарактеризованная участником исследования	961	45,8	278	46,3
Избыточная масса тела, и(или) объём талии более 102 см для мужчин и более 88 см для женщин	1152	54,9	337	56,1

Примечание. Во всех случаях между выборками отсутствуют статистически значимые различия по Pirson ($\chi^2 > 0,05$).

Таблица 24

Распределение факторов общего сердечнососудистого риска в зависимости от пола в выборке социологического исследования

Показатель	Мужчины (n = 240)		Женщины (n = 360)	
	случаев	%	случаев	%
Семейный анамнез, отягощённый в отношении ранних сердечнососудистых заболеваний	103	42,8	168	46,8
Курение, включая лиц, прекративших курение менее чем за 6 месяцев до даты опроса	149	62,1	24	6,7*
Нерациональное питание, включая избыточное употребление поваренной соли	64	26,6	84	23,4
Низкая физическая активность, так охарактеризованная участником исследования	130	54,3	148	41,2
Избыточная масса тела, и(или) объём талии более 102 см для мужчин и более 88 см для женщин	143	59,6	194	53,9
Индекс массы тела по Кетле в среднем по выборке, единиц	33,2 ± 4,3		32,9 ± 5,9*	

Примечание. * – статистически значимые различия Wald-Wolfowitz runs test (Z), ($p < 0,05$).

В сравнении с участниками эпидемиологической выборки, жалобы на головную боль, мелькание «мушек», и тошноту/рвоту в социологической выборке декларировались несколько реже, не достигая при этом уровня статистических различий (табл. 25).

Таблица 25

Симптомы ухудшения самочувствия, связываемые участниками исследования с АГ

Симптом	Эпидемиологическая выборка (n = 2100)		Выборка социологического исследования (n = 600)	
	Человек	%	Человек	%
Головная боль	1993	94,9	524	87,4
Слабость, утомляемость	1747	83,2	502	83,6
Головокружение	1507	71,8	415	69,2
Нарушение сна	1449	68,9	401	66,8
Шум в ушах	1363	64,9	359	59,9
Мелькание «мушек»	793	37,8	178	29,7
Тошнота, рвота	399	18,9	76	12,6
Боль в области сердца	251	11,9	73	12,2
Баллы симптомов, накопленные на 1 участника исследования	4,52	–	4,21	–

Примечание. Во всех случаях между выборками отсутствуют статистически значимые различия по Pirson ($\chi^2 > 0,05$).

Особенности частоты отдельных симптомов у участников исследования из выборки социологического исследования отражены в табл. 26. При оценке жалоб респондентов с учётом гендерной принадлежности оказалось, что в социологической выборке нейровегетативные симптомы (мелькание «мушек» перед глазами, тошнота, рвота) женщинами отмечались значимо чаще, чем мужчинами, в то время как прочие жалобы регистрировались респондентами с практически равной частотой.

Результаты лабораторного (клинического и биохимического) исследования крови свидетельствуют о наличии умеренного нарушения липидного обмена (гиперхолестеринемия, дислипидемия) как у мужчин, так и у женщин, как в эпидемиологической выборке, так и в выборке социологического исследования, при этом статистически значимые различия между выборками отсутствовали (табл. 27).

Таблица 26

Симптомы ухудшения самочувствия, связываемые с АГ,
с учётом пола участников выборки

Показатель	Мужчины (n = 240)		Женщины (n = 360)	
	человек	%	человек	%
Головная боль	207	86,2	319	88,6
Слабость, утомляемость	195	81,2	297	82,5
Головокружение	149	62,1	258	71,7
Нарушение сна	168	69,9	234	65,0
Шум в ушах	120	50,0	190	52,8
Мелькание «мушек»	60	25,0	116	32,2*
Тошнота, рвота	15	6,2	62	17,2*
Боль в области сердца	29	12,1	44	12,2

Примечание: * – статистически значимые различия Wald-Wolfowitz runs test (Z), ($p < 0,05$).

Таблица 27

Основные показатели лабораторного исследования

Показатель	Эпидемиологическая выборка (n = 2100; M ± SE)	Выборка социологического исследования (n = 600; M ± SE)
Гемоглобин, г/л	131,32 ± 4,21	132,02 ± 4,5
СОЭ, мм/ч	10,12 ± 1,19	10,04 ± 1,24
Глюкоза, ммоль/л	5,08 ± 0,42	4,99 ± 0,44
ПТИ, %	96,67 ± 4,61	96,68 ± 4,39
МНО, единиц	0,92 ± 0,29	0,91 ± 0,29
Билирубин общий, мкмоль/л	13,62 ± 1,41	16,51 ± 1,59
Белок общий, г/л	71,11 ± 1,12	69,93 ± 1,11
Холестерин, ммоль/л	6,12 ± 0,63	6,23 ± 0,68
Холестерин β-ЛП, ОЕ	54,47 ± 4,94	55,34 ± 5,93
Триглицериды, ммоль/л	1,49 ± 0,31	1,48 ± 0,29
Креатинин, мкмоль/л	73,91 ± 3,95	74,09 ± 5,44
Мочевина, ммоль/л	5,52 ± 0,79	5,64 ± 0,94
Калий, ммоль/л	4,12 ± 0,11	4,12 ± 0,11
Магний, ммоль/л	1,33 ± 0,23	1,33 ± 0,23

Примечание: Во всех случаях между выборками отсутствуют статистически значимые различия по Wald-Wolfowitz runs test (Z), ($p > 0,05$).

Прочие показатели, полученные при лабораторном исследовании крови, находились в пределах возрастных и половых норм. По результатам клинического исследования мочи существенных отклонений от нормальных значений не зарегистрировано. Характеристика основных показателей лабораторного исследования крови отражена в табл. 28.

По данным электрокардиографического исследования, у всех участников исследования отмечались патологические изменения в миокарде: нарушение метаболических процессов, гипертрофия миокарда левых отделов сердца, нарушение интрамиокардиальной проводимости. При этом нарушение биоэнергетических процессов в миокарде и гипертрофия левых отделов сердца у мужчин и женщин встречались с практически равной частотой.

Результаты электрофизиологического исследования сердца продемонстрировали высокую сопоставимость выборок (табл. 29). Результаты эхокардиографии в эпидемиологической выборке, продемонстрировали значительные изменения на органическом уровне (табл. 30).

Таблица 28

Основные показатели клинического и биохимического исследования крови, с учётом пола участников исследования

Показатель	Мужчины (n = 240; M ± SE)	Женщины (n = 360; M ± SE)
Гемоглобин периферической крови, г/л	142,4 ± 4,8	124,2 ± 4,3*
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	7,8 ± 1,1	13,1 ± 1,2*
Глюкоза капиллярной крови, ммоль/л	4,9 ± 0,4	4,8 ± 0,4
Протромбиновый индекс, %	96,4 ± 4,4	97,2 ± 4,5
Билирубин крови общий, мкмоль/л	17,9 ± 1,6	16,8 ± 1,4
Белок крови общий, г/л	68,8 ± 1,1	71,2 ± 1,1
Холестерин общий, ммоль/л	5,9 ± 0,6	6,4 ± 0,6
β-липопротеиды, оптич. ед.	55,6 ± 5,1	55,1 ± 5,9
Триглицериды, ммоль/л	1,5 ± 0,3	1,4 ± 0,2
Креатинин крови, мкмоль/л	76,4 ± 5,9	71,3 ± 6,4
Мочевина крови, ммоль/л	5,8 ± 1,4	5,6 ± 0,9
Калий плазмы крови, ммоль/л	4,1 ± 0,1	4,2 ± 0,1
Магний плазмы крови, ммоль/л	1,3 ± 0,2	1,3 ± 0,2

Примечание: * – статистически значимые различия Wald-Wolfowitz runs test (Z), ($p < 0,05$).

Таблица 29

Основные показатели эхокардиографического исследования

Показатель	Эпидемиологическая выборка (n = 2100; M ± SE)	Выборка социологического исследования (n = 600; M ± SE)
Внутренний диаметр устья аорты, см	3,37 ± 0,03	3,36 ± 0,02
Размер полости ЛП, см	3,91 ± 0,02	3,94 ± 0,02
КДР полости ЛЖ, см	4,99 ± 0,03	4,98 ± 0,03
КСР полости ЛЖ, см	3,22 ± 0,03	3,22 ± 0,03
Размер полости ПЖ в конце диастолы, см	2,32 ± 0,02	2,31 ± 0,03
Толщина МЖП в конце диастолы, см	1,09 ± 0,04	1,09 ± 0,04
Толщина ЗСЛЖ в конце диастолы, см	1,02 ± 0,02	1,03 ± 0,02
Фракция выброса, %	66,57 ± 0,92	66,61 ± 0,99
Конечный систолический объем, мл	41,48 ± 1,12	42,02 ± 1,14
Конечный диастолический объем, мл	123,51 ± 3,62	124,09 ± 3,44
Ударный объем, мл	83,81 ± 3,93	84,25 ± 3,46
Минутный объем, л	5,03 ± 0,39	5,56 ± 0,29
Масса миокарда ЛЖ, г	219,84 ± 6,22	216,21 ± 6,04

Примечание. Во всех случаях между выборками отсутствуют статистически значимые различия по t-критерию Стьюдента для независимых выборок ($p > 0,05$).

Как у мужчин, так и у женщин выявлено патологическое увеличение внутреннего диаметра устья аорты, толщины стенки межжелудочковой перегородки, полостей левого предсердия и правого желудочка. Кроме того, у мужчин отмечено превышение предельно допустимых размеров задней стенки левого желудочка.

Таблица 30

Основные показатели размеров и функции сердца

Показатель	Мужчины (n = 240; M ± SE)	Женщины (n = 360; M ± SE)
Внутренний диаметр устья аорты, см	3,57 ± 0,04	3,22 ± 0,02
Размер полости ЛП, см	4,11 ± 0,02	3,77 ± 0,02
Конечный диастолический размер (КДР) полости левого желудочка, см	5,27 ± 0,04	4,94 ± 0,03
Конечный систолический размер (КСР) полости левого желудочка, см	3,32 ± 0,03	3,15 ± 0,03
Размер полости правого желудочка (ПЖ) в конце диастолы, см	2,42 ± 0,02	2,27 ± 0,03
Толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) в конце диастолы, см	1,16 ± 0,04	1,05 ± 0,02*
Толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в конце диастолы, см	1,07 ± 0,02	0,97 ± 0,01
Фракция выброса (ФВ), %	66,47 ± 0,91	65,71 ± 0,88
Конечный систолический объем (КСО), мл	44,78 ± 1,14	39,42 ± 0,92*
Конечный диастолический объем (КДО), мл	133,58 ± 3,64	114,97 ± 3,31*
Ударный объем (УО), мл	88,80 ± 3,93	75,55 ± 3,12*
Минутный объем (МО), л	6,13 ± 0,38	5,36 ± 0,24*
Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), г	229,82 ± 6,19	200,81 ± 4,89*

Примечание. * – статистически значимые различия Wald-Wolfowitz runs test (Z), ($p < 0,05$).

Ультразвуковые признаки гипертрофии миокарда и дилатационного синдрома, принятые в настоящем исследовании (толщина межжелудочковой перегородки в конце диастолы более 0,9 см, толщина задней стенки левого желудочка в конце диастолы более 1,0 см, размер полости левого предсердия более 3,6 см, размер полости правого желудочка в конце диастолы более 2,2 см, масса миокарда левого желудочка более 183 г у мужчин и 141 г у женщин) [7] выявлены у мужчин и (за исключением толщины ЗСЛЖ) у женщин. При этом у мужчин выявлено увеличение минутного объёма, что при сохраненных нормальных показателях ударного объёма, подтверждает наличие диастолической дисфункции левого желудочка.

Исследование приверженности к лечению

Не рассматривая в настоящей главе вопросы клинической эффективности антигипертензивной терапии, остановимся на её связи с приверженностью больного АГ к лечению. При анализе факторов, способных повлиять на лечение, оказалось, что мужчины и женщины их важность оценивают по-разному.

Оценивая важность изменения привычного образа жизни (рис. 6), мужчины оказались более консервативными в своих установках в отношении базовых соматических потребностей (жизнь в целом, жизнь, как система привычных стереотипов, сексуальная составляющая жизни), при этом продемонстрировали существенно меньшую, чем женщины, значимость нематериальных факторов (вопросы веры). В результате, при расчёте индекса важности модификации образа жизни (IUWL) различия между мужской и женской выборками достигли уровня статистической значимости (Wald-Wolfowitz; $p = 0,039$).

Иная картина сложилась при оценке респондентами важности антигипертензивной терапии (рис. 7). В этой группе факторов при сходных величинах продемонстрирована очень высокая плотность значений, как у мужчин, так и у женщин, что косвенно демонстрирует высокую информированность исследуемой выборки о необходимости антигипертензивной фармакотерапии.

Оценивая важность медицинского сопровождения (рис. 8), респонденты вновь демонстрировали различие взглядов. Динамический контроль над своим состоянием женщинами представлялся важным фактором привычного существования, в то время как мужчины предавали медицинскому наблюдению меньшее значение. Однако различия между выборками не достигли уровня статистической значимости.

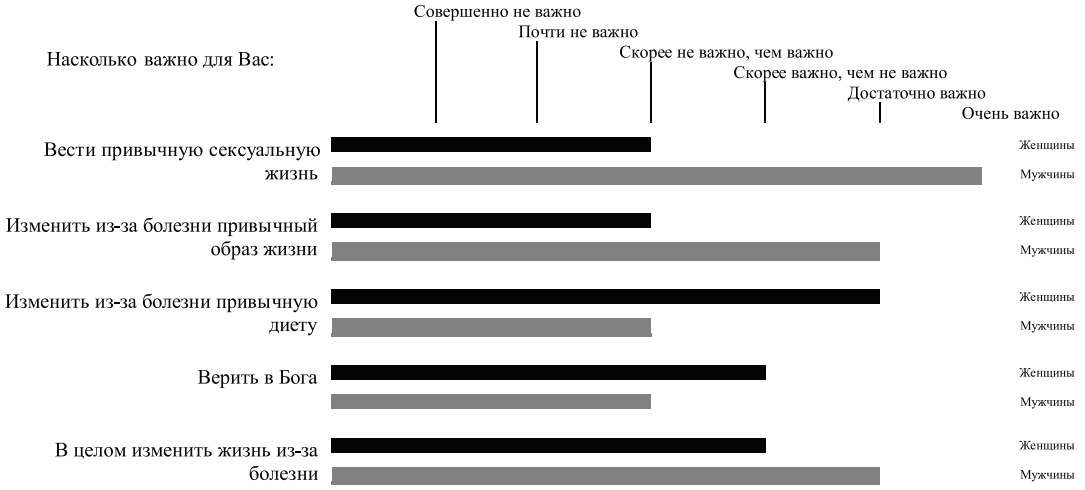


Рис. 6. Оценка респондентами важности модификации образа жизни

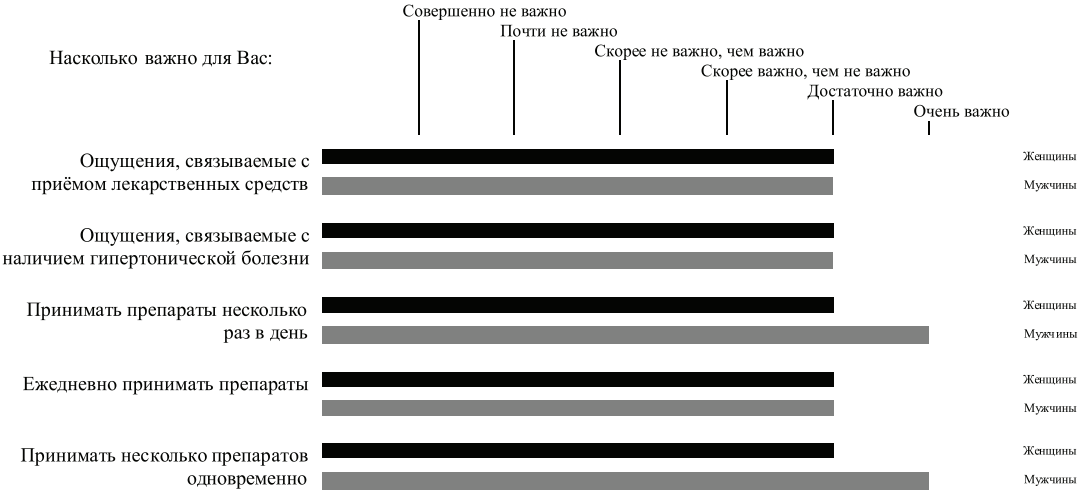


Рис. 7. Оценка респондентами важности антигипертензивной терапии

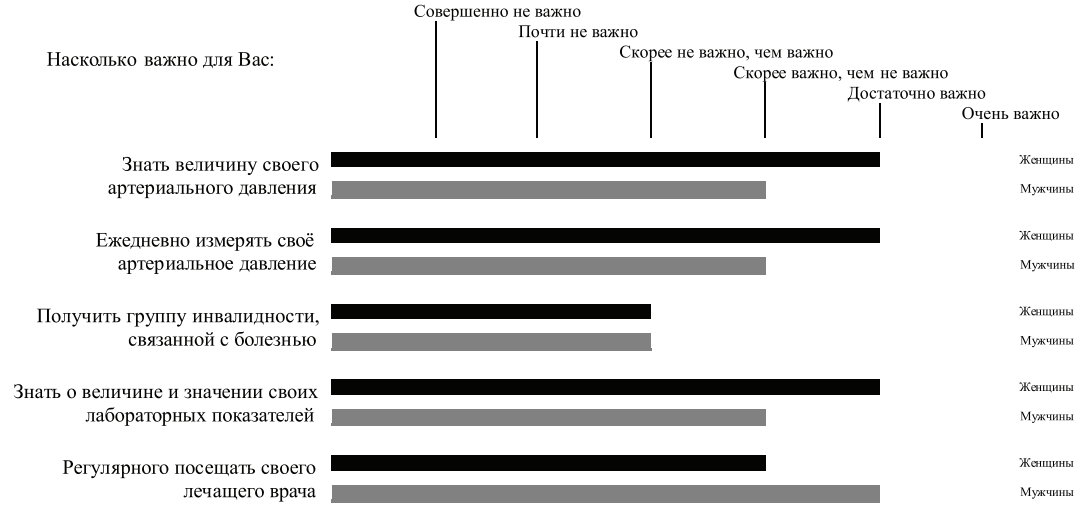


Рис. 8. Оценка респондентами важности медицинского сопровождения

Существенно большие различия позиций у мужчин и женщин выявлены при оценке их готовности к выполнению врачебных рекомендаций (рис. 9).

Женщины показали в целом достаточно высокую готовность к модификации образа жизни в соответствии с врачебными рекомендациями. Мужчины, напротив, демонстрировали нейтральное или осторожно-негативное отношение к выполнению врачебных назначений, особенно в отношении вмешательств, требующих высокой частоты и регулярности событий (измерение артериального давления, посещение врача).

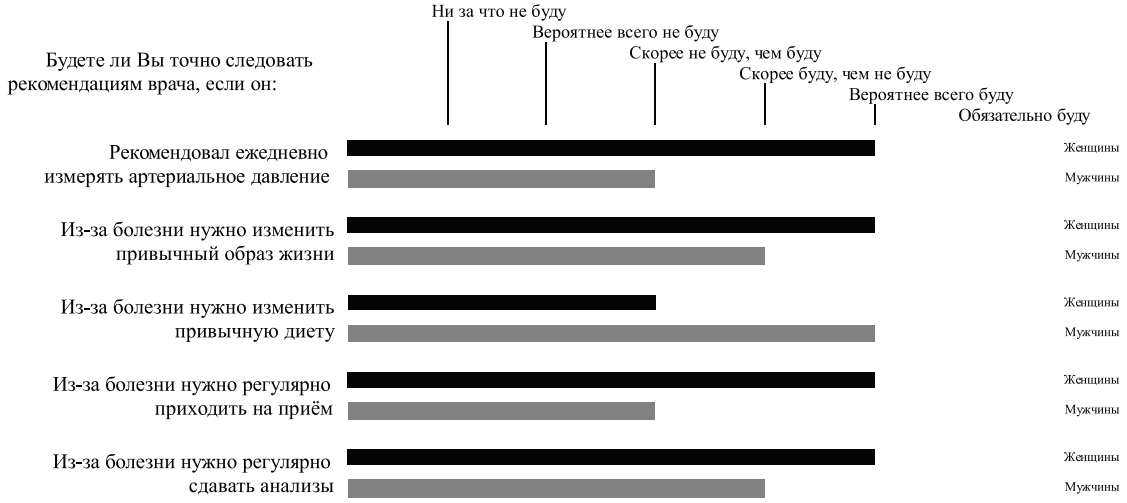


Рис. 9. Готовность респондентов модифицировать свой образ жизни

При оценке респондентами готовности к проведению лекарственной терапии эта тенденция сохранялась (рис. 10). Женщины в целом позитивно воспринимали возможные технологии лечения (регулярность приёма препаратов, возможную необходимость приёма нескольких препаратов, возможную необходимость приёма препаратов несколько раз в день), тогда как мужчины лояльно относятся лишь к необходимости регулярного однократного приема одного препарата. Наибольшее неприятие у мужчин вызывает информация о возможных неблагоприятных эффектах лекарственной терапии, особенно при наличии риска ухудшения сексуальной функции.

Готовность больных к регулярному медицинскому наблюдению также имеет гендерные особенности (рис. 11). Женщины более приемлемо относятся к необходимости активного контроля состояния своего здоровья, чем мужчины, при этом у мужчин в качестве лимитирующих в первую очередь выступают вмешательства, требующие деятельного изменения привычного уклада жизни (явка в медицинское учреждение, выполнение лабораторных исследований).

Отметим, что общий уровень значимости для респондентов всех поставленных в исследовании вопросов, оказался достаточно высоким. На основании полученных результатов были рассчитаны индексы ожидаемой эффективности модификации образа жизни (EUWL), лекарственной терапии (EMT) и медицинского сопровождения (EMS). Оказалось, что они прогнозируют удовлетворительные результаты вмешательств, а у женщин ожидаемая эффективность лекарственной терапии и медицинского сопровождения может быть прогностически оценена как хорошая (табл. 31).

Тем не менее, мужчины, при ожидаемом лояльном отношении к лекарственной терапии и модификации образа жизни, оказались наименее готовы к медицинскому сопровождению лечения, в то время как у женщин наибольшие проблемы вызывала необходимость модификации образа жизни.

При этом показатели в целом по выборке близки полученным при исследовании мнения женщин, что отражает как преобладание женщин в выборке, так и более плотный ряд презентуемых им результатов.

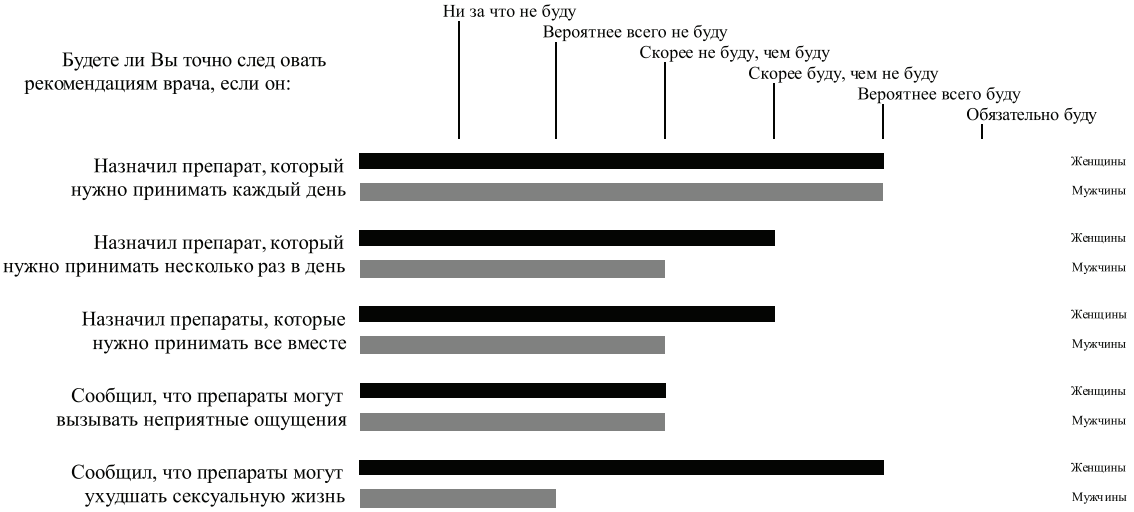


Рис. 10. Готовность респондентов к лекарственной терапии

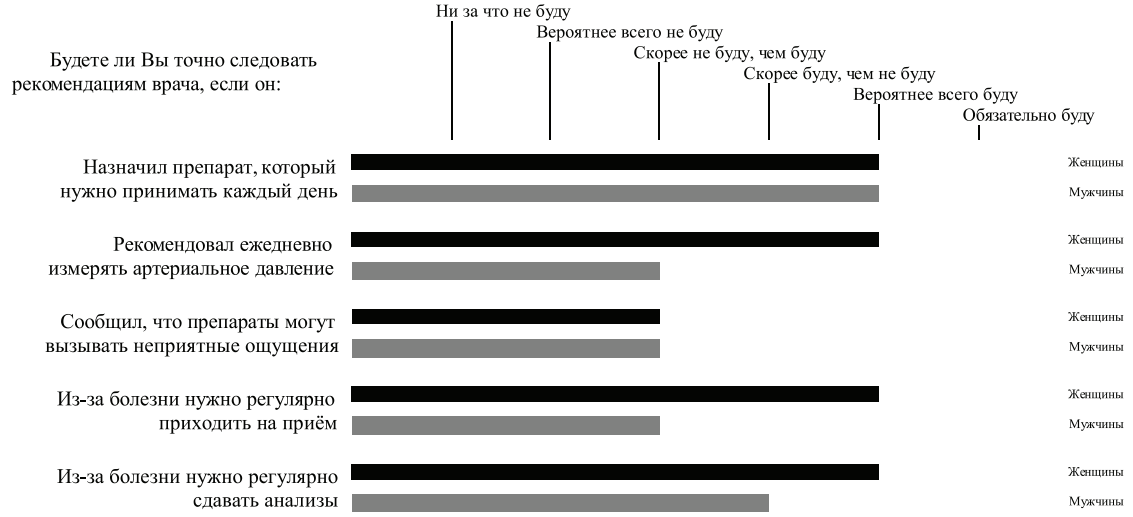


Рис. 11. Готовность респондентов к медицинскому наблюдению

Итоговый показатель IEET также продемонстрировал различия в выборках мужчин и женщин: если у женщин эффективность лечения ожидалась хорошая, то у мужчин её прогноз оказался лишь удовлетворительным.

В рамках исследования выполнен анализ связей между величинами разработанных интегральных индексов и отдельными исследуемыми величинами. Для этого участников исследования в зависимости от величины показателя прогноза стратифицировали в три группы, с высоким, удовлетворительным и неудовлетворительным результатом. После чего в этих группах оценили связь с выявленной в эксперименте приверженностью конкретному вмешательству (табл. 32–34).

Оказалось, что у больных с хорошим, удовлетворительным и неудовлетворительным результатом приверженности к вмешательству существует прямая сильная положительная корреляционная связь между ожидаемой эффективностью модификации образа жизни и приверженностью пациента к рекомендациям по модификации диеты. В то же время, при оценке в качестве критерия приверженности пациента к измерению артериального давления такая связь была выявлена только в группе больных с неудовлетворительным результатом приверженности к вмешательству. Частота визитов во всех группах была тесно связана с показателем приверженности к медицинскому сопровождению.

Таблица 31

Интегральные показатели приверженности к лечению

Показатель	Мужчины (n = 240; M ± SE)	Женщины (n = 360; M ± SE)	Выборка в целом (n = 600; M ± SE)
Важность модификации образа жизни (IUWL)	21,3 ± 1,4	19,2 ± 1,3*	19,9 ± 1,4
Важность лекарственной терапии (IMT)	27,1 ± 1,6	25,3 ± 1,3	25,9 ± 1,6
Важность медицинского сопровождения (IMS)	20,2 ± 1,9	21,9 ± 1,9	21,3 ± 1,9
Готовность к модификации образа жизни (AUWL)	19,4 ± 1,9	23,2 ± 1,6*	22,8 ± 1,6
Готовность к лекарственной терапии (AMT)	16,2 ± 2,4	21,1 ± 2,2*	19,9 ± 2,4
Готовность к медицинскому сопровождению (AMS)	16,1 ± 2,2	22,9 ± 2,1**	21,1 ± 2,4
Ожидаемая эффективность модификации образа жизни (EUWL)	2,18 ± 0,3	2,02 ± 0,3	2,07 ± 0,3
Ожидаемая эффективность лекарственной терапии (EMT)	2,04 ± 0,4	1,69 ± 0,4*	1,88 ± 0,4
Ожидаемая эффективность медицинского сопровождения (EMS)	2,76 ± 0,4	1,79 ± 0,3**	1,99 ± 0,4
Прогнозируемая эффективность лечения (IEET)	2,21 ± 0,6	1,82 ± 0,6*	1,99 ± 0,6

Примечание: статистически значимые различия между группами (муж./жен.) Wald-Wolfowitz runs test (Z), * – ($p < 0,05$), ** – ($p < 0,01$).

Таблица 32

Связь показателя EUWL с приверженностью к изменению диеты

Показатель	Высокая эффективность (EUWL = 1–1,99)	Удовлетворительная эффективность (EUWL = 2–3,99)	Неудовлетворительная эффективность (EUWL = 4 и более)
Количество участников исследования в группе	92	159	137
Неисполнение рекомендаций по диете, случаев (на 100 участников: N)	7, 5	19,6	68,4
Степень связи N – EUWL; корреляция Spearman (ρ_s) по выборочному r_s; ДИ95	$\rho_s < 0,05$ $r_s = +0,205$	$\rho_s < 0,05$ $r_s = +0,122$	$\rho_s < 0,001$ $r_s = +0,441$

Таблица 33

Связь показателя EUWL с приверженностью к измерению артериального давления

Показатель	Высокая эффективность (EUWL = 1–1,99)	Удовлетворительная эффективность (EUWL = 2–3,99)	Неудовлетворительная эффективность (EUWL = 4 и более)
Количество участников исследования в группе	92	159	137
Неисполнение рекомендаций по измерению АД, случаев (на 100 участников: N)	6,2	6,4	56,4
Степень связи N – EUWL; корреляция Spearman (ρ_s) по выборочному r_s; ДИ95	$\rho_s > 0,05$ $r_s = +0,088$	$\rho_s > 0,05$ $r_s = +0,092$	$\rho_s < 0,01$ $r_s = +0,622$

По нашему мнению, полученные результаты являются существенными. Они демонстрируют, что приверженность больных АГ к лечению потенциально прогнозируема, при этом факторы, влияющие на этот прогноз, могут быть выделены, измерены и корригируемы.

Для обоснования прогностической ценности этих положений в рамках исследования был выполнен модельный эксперимент.

Таблица 34

Связь показателя EMS с выполнением установленной частоты визитов

Показатель	Высокая эффективность (EMS = 1–1,99)	Удовлетворительная эффективность (EMS = 2–3,99)	Неудовлетворительная эффективность (EMS = 4 и более)
Количество участников исследования в группе	104	218	173
Невыполненных визитов, случаев (на 100 участников: *N*)	8, 2	17,1	28,4
Степень связи *N* – EMS; корреляция Spearman (ρ_s) по выборочному r_s; ДИ95	$\rho_s < 0,05$ $r_s = + 0,306$	$\rho_s < 0,05$ $r_s = + 0,317$	$\rho_s < 0,05$ $r_s = + 0,412$

Модельный эксперимент

Основной задачей эксперимента было выявление взаимосвязи приверженности к лечению с количеством и кратностью принимаемых лекарственных средств.

Эксперимент являлся модельным, поскольку в целях соблюдения медицинской и профессиональной этики, в соответствии с Международными этическими правилами для биомедицинских исследований с включением человека CIOMS [9], в эксперименте суррогатно моделировалась ситуация приёма лекарственных средств, при этом участники эксперимента в постоянном приёме каких-либо лекарственных средств на протяжении его проведения не нуждались, а сами средства в используемых дозах значимым терапевтическим и потенциальным нежелательным воздействиями не обладали [8].

В качестве модели лекарственных средств использовали: таблетки аскорбиновой кислоты 0,025 г. (РУПП Белмедпрепараты); таблетки декстрозы моногидрата 0,5 г. (Московская фармацевтическая фабрика). Отбор участников исследования осуществляли из пациентов Городского клинического кардиологического диспансера (г. Омск, Россия) и Регионального центра семейной медицины (г. Омск, Россия). Эксперимент проводили с 15 июня по 1 ноября 2006 года. Последняя дата включения в эксперимент 28 июля 2006 года.

В исследование включали добровольцев, подписавших добровольное информированное согласие[13] и соответствующих следующим критериям: гендерный – мужчины (до

[13] Добровольное информированное согласие участника модельного эксперимента. Я, участник исследования, зарегистрированный под № XXX добровольно, опираясь исключительно на собственное мнение и без принуждения, принимаю решение участвовать в программе модельного эксперимента. Мне разъяснено, что целью эксперимента является выяснение особенностей приёма таблетированных лекарственных препаратов в домашних условиях. С этой целью мне предложено принимать один или несколько таблетированных витаминных препаратов, из числа тех, что мне выдаст исследователь. Мне разъяснено, что моей основной задачей в исследовании является приём препаратов в том количестве и с той периодичностью, которую мне укажет исследователь. Мне разъяснено, что препараты будут выданы мне исследователем безвозмездно, с избытком от назначенного мне количества, но после окончания исследования я должен буду вернуть исследователю неизрасходованные мной препараты. Я подтверждаю, что согласен принимать назначенный мне препарат (препараты) в количестве, с кратностью в течение суток и с продолжительностью, указанными мне исследователем. Я осознаю, что самостоятельное, без консультации с врачом-исследователем, изменение дозировок, кратности и длительности приема назначенных мне препаратов либо частичный или полный отказ от их приема нежелательны. Мне сообщено, что при приёме любого лекарственного средства, в том числе и содержащего витамины, возможно развитие нежелательных эффектов. Мне сообщено, что для приёма каждого лекарственного средства существуют временные или постоянные противопоказания. Я подтверждаю, что исследователь ознакомил меня со всеми известными ему нежелательными эффектами и противопоказаниями, в отношении средств, приём которых мне назначен. При этом я подтверждаю, что ранее я неоднократно принимал витаминные и поливитаминные препараты без какого-либо заметного для себя вреда. Я подтверждаю, что исследователем подробно разъяснены и мне понятны все использованные в этом абзаце термины, а также мне пояснены последствия перечисленных состояний.

Я ознакомлен с тем, что перед началом эксперимента мне предложено ответить на вопросы опросника, при этом я готов с возможной для меня точностью и откровенностью письменно ответить на все вопросы, опросника, включая те, которые я считаю сомнительными или интимными. При этом исследователем мне гарантировано, что полученные от меня сведения будут использованы только в научных целях, а сами материалы будут выглядеть таким образом, что стороннему наблюдателю никаким образом будет невозможно установить мою личность. На основании изложенного, с учетом предоставленной и разъясненной мне информации, даю добровольное информированное согласие на участие в эксперименте. Дата. Подпись и её расшифровка.

общего количества 60 человек) и женщины (до общего количества 90 человек) в возрасте от исполнившихся 45 лет, до исполнившихся 74 лет включительно[14]; нозологический – больные АГ со степенью АГ по данным анамнеза, подтвержденным документально не выше I [18], и /или не имеющие других заболеваний, и не нуждающиеся в постоянном приёме антигипертензивных или иных лекарственных средств; социальный – получение заработной платы в качестве основного источника дохода или получение трудовой и/или социальной пенсии; лингвистический – свободное владение устным и письменным русским языком.

Лимитирующими факторами являлись: отсутствие понимания респондентом целей исследования; лекарственная и/или наркотическая и/или токсическая (в т.ч. алкогольная) зависимость, установленная на основании анамнестических данных либо выявленная на любом этапе исследования; возникновение при включении в эксперимент или на этапах эксперимента любых заболеваний, требующих приёма лекарственных средств; прием запрещенных в ходе исследования препаратов[15]; отказ подписать информированное согласие.

Критериями активного прекращения исследования на любом его этапе были определены: решение исследователя, если продолжение участия в эксперименте по какой либо причине оказалось нежелательным для данного добровольца; решение добровольца отказаться от продолжения участия в исследовании.

Используя вышеуказанные критерии, в исследование методом случайной выборки включили 150 добровольцев (стратификация по полу: 60 мужчин и 90 женщин) в возрасте от 46 до 74 лет (средний возраст 52,9 года, медиана 55 лет). Возрастное распределение участников эксперимента отражено в табл. 35.

Таблица 35

Распределение участников эксперимента по возрастным группам

Участников исследования:	Возраст обследованных, лет			
	45–49	50–59	60–69	70–75
всего человек	28	51	60	9
%	18,6	34,6	40,7	6,1
в том числе мужчин	11	16	27	4
в том числе женщин	17	35	31	5

У всех добровольцев был проведён социологический опрос с использованием разработанного автором опросника[16]. После этого методом случайной выборки сформировали 4 группы добровольцев по 37 человек (15 мужчин, 22 женщины) в группе[17].

Каждому добровольцу было поручено в течение 90 дней подряд ежедневно принимать используемые в эксперименте препараты со следующей периодичностью (рис. 12): участникам 1 группы – 1 таблетка препарата «А» 1 раз в сутки 1 (схема 1), участникам 2 группы – 1 таблетка препарата «А» 2 раза в сутки, утром и вечером (схема 2), участникам 3 группы – 1 таблетка препарата «А» 3 раза в сутки, утром, в обед и вечером (схема 3), участникам 4 группы – 2 таблетки препарата «А» и 1 таблетка препарата «В» 1 раз в сутки (схема 4). Все препараты было предписано принимать не разжёвывая, запивая 1/2 стакана воды.

Каждому добровольцу в зависимости от группы, в которую он был включён, были выданы соответствующие препараты. Препараты были упакованы в аптечные банки тёмного стекла ёмкостью 100 мл с завинчивающимися крышками. Банки были маркированы соответственно «Препарат А» (содержали таблетки аскорбиновой кислоты 0,025 г) или «Препарат В» (содержали таблетки декстрозы моногидрата 0,5 г).

[14] Соотношение участников эксперимента в зависимости от пола и возраста выбрано пропорционально распределению мужчин и женщин в основной части исследования.

[15] Самостоятельный прием участником эксперимента лекарственных средств, за исключением назначенных исследователем в период исследования.

[16] См. выше.

[17] Общее количество участников в группах (148) было меньшим, чем в первоначальной выборке (150).

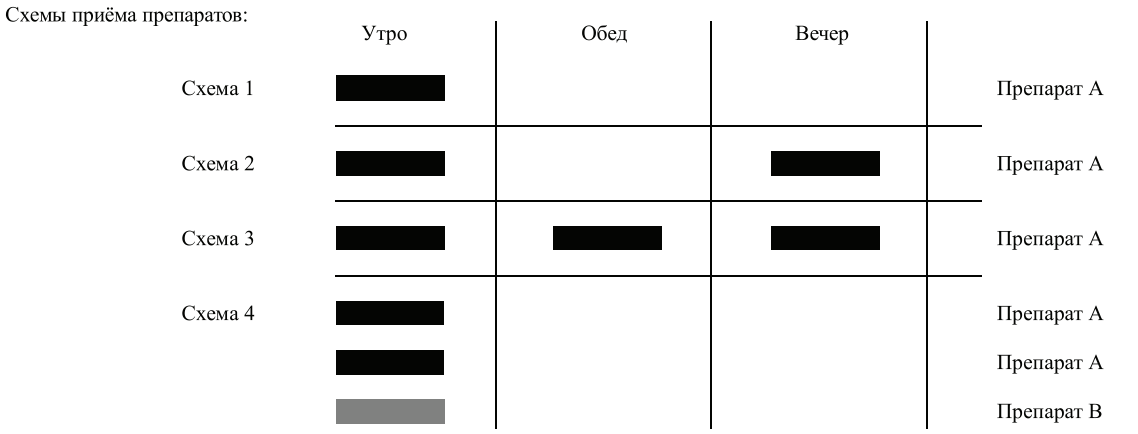


Рис. 12. Программа приёма препаратов участниками эксперимента

Количество таблеток в каждой банке было просчитано, причём превышало количество таблеток, необходимых для планового курса приёма в каждой группе (для препарата «А» –100 таблеток препарата в 1 группе, 200 во второй группе, 300 в третьей группе, 200 в четвёртой группе; для препарата «В» – 100 таблеток в 4 группе). Участники эксперимента были предупреждены, что все оставшиеся после его завершения таблетки необходимо вернуть исследователю.

После завершения эксперимента из 148 участников материалы для исследования представили 129 человек (42 мужчины, 87 женщин). Из 19 человек не представивших материалы 11 были вынуждены прекратить участие в эксперименте в связи с развитием или обострением соматических заболеваний, потребовавших изменения режима и активных медицинских вмешательств (у 1 участника аппендэктомия по поводу острого аппендицита; у 1 участника холецистэктомия по поводу обострения жёлчнокаменной болезни, у 1 участника выявлен рак кишечника, у 1 участника перелом шейки бедренной кости, у 3 участников клинические проявления ИБС, нозологические причины у 4 участников не установлены), 2 не смогли участвовать в связи с командировкой, 6 прекратили участие в исследовании не мотивируя причины. Структурные изменения в группах исследования отражены в табл. 36.

Таблица 36

Количественные изменения в группах при завершении эксперимента

Показатель	Участники эксперимента ($n_1 = 148$; $n_2 = 129$)			
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Количество участников в начале эксперимента (n_1)	37	37	37	37
Количество участников при завершении эксперимента (n_2)	33	30	32	34

Все таблетки, возвращенные добровольцами после окончания эксперимента, были заново пересчитаны. На основании результатов пересчёта вычисляли количество таблеток, не принятых участниками эксперимента в целом по каждой группе и внутри группы в среднем на 1 участника эксперимента. Используя методику оценки приверженности к лекарственной терапии [14], выяснили степень приверженности участников эксперимента к приёму препаратов[18]. Результаты первого этапа эксперимента приведены в табл. 37.

[18] Приверженность участников эксперимента к приёму препаратов рассчитывали по формуле: $D = [B/(A \cdot C)] \cdot 100$, (%), где A – число таблеток препарата (препаратов), назначенных для ежедневного приема; B – число таблеток препарата (препаратов), принятых участником исследования фактически; C – число дней лечения между визитами; D – показатель приверженности участника эксперимента к приёму препаратов. Критерии приверженности к приёму препаратов (в баллах по Шкале качества): 5 баллов (отличная) – 99–100 %, 4 балла (хорошая) – 98–99 %, 3 балла (удовлетворительная) – 97–98 %, 2 балла (неудовлетворительная) – менее 97 %.

Таблица 37

Приверженность к приёму препаратов участниками эксперимента

Показатель	Участники эксперимента (n = 129)			
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Количество таблеток, выданных в группе, штук	3300	6000	9600	10200
Количество таблеток, которое должно быть возвращено исследователю, штук	330	600	960	1020
Количество таблеток, фактически возвращённых исследователю, штук	371	744	1688	1323
Количество таблеток, не принятых участниками, штук	41	144	728	303
Количество не принятых таблеток в пересчёте на 1 участника, штук	1,24	4,80	22,75	8,91
Приверженность к приёму лекарственных средств, %	98,7	97,6	92,4	97,0
Приверженность к приёму лекарственных средств по шкале качества, баллов	4	3	2	3

Оказалось, что приверженность участников эксперимента к приёму препаратов в группах существенно различалась. По шкале качества отличный результат (5 баллов) не был зарегистрирован ни в одной группе, хорошей (4 балла) оказалась приверженность лишь в группе 1. В группах добровольцев, принимавших 1 таблетку 2 раза в сутки и одновременно 3 таблетки 1 раз в сутки, приверженность оказалась удовлетворительной (3 балла), а в группе с приёмом 1 таблетки 3 раза в сутки – неудовлетворительной (2 балла). Таким образом, в модельном эксперименте продемонстрировано, что кратность приёма препаратов является фактором, более существенно влияющим на приверженность пациента к лечению, чем количество принимаемых одновременно препаратов. При этом кратность приёма более 2 раз в сутки может снизить ожидаемую эффективность терапии до неудовлетворительной.

Вторым этапом эксперимента являлся анализ ответов, полученных при заполнении добровольцами авторского опросника и расчёт интегральных показателей (табл. 38). Оказалось, что участники эксперимента не только приемлемо воспринимали важность лекарственной терапии, медицинского сопровождения и модификации образа жизни, но и декларировали достаточную готовность к реализации этих позиций. Женщины демонстрировали в целом более высокий, чем мужчины уровень лояльности в отношении мониторируемых позиций, причём по степени готовности к медицинскому сопровождению эти различия достигали уровня статистической значимости (Wald-Wolfowitz, $p = 0{,}029$).

При сравнении результатов, полученных в модельном эксперименте, с результатами социологического исследования, между мужчинами и между женщинами раздельно (табл. 39) были выявлены сходные подходы добровольцев и больных к понятию важности лечебных мероприятий и готовности их выполнения, однако больные (как мужчины, так и женщины) придавали этому большее значение, чем добровольцы, при этом показатели важности модификации образа жизни у женщин и лекарственной терапии у мужчин оказались статистически различными (Wald-Wolfowitz, $p = 0{,}044$ и $p = 0{,}037$ соответственно).

Эти же тенденции прослеживались при сравнении приверженности к приёму препаратов в модельном эксперименте и исследовании в целом по выборкам (табл. 40). Видно, что практически по всем позициям показатели в исследовании оказались лучшими, чем полученные в эксперименте. Как результат, лучшей оказалась ожидаемая эффективность лечебных вмешательств и ожидаемая эффективность лечения в целом.

Ни по одной позиции не было достигнуто статистической значимости различий, что свидетельствует как о тождественности поведенческих моделей реагирования пациентов на исследуемые ситуации, так и о достаточной информационной ценности разработанных инструментов исследования.

Вместе с тем, эти различия представляются вполне естественными, так как в исследование были включены больные, имеющие существенный стаж клинически выраженной АГ, испытывающие страдания, связанные с наличием заболевания и этим дополнительно мотивированные к лечению, в то время как в модельный эксперимент были включены

лица, ещё не имеющие выраженных клинических проявлений, связанных с АГ и фактически мотивированные к приёму препаратов личными представлениями о лечении и наставлениями исследователя.

Таблица 38

Интегральные показатели приверженности к приёму препаратов у добровольцев

Показатель	Мужчины (n = 42; M ± SE)	Женщины (n = 87; M ± SE)	Выборка в целом (n = 129; M ± SE)
Важность модификации образа жизни (IUWL)	19,8 ± 1,9	16,3 ± 1,6*	17,3 ± 1,9
Важность лекарственной терапии (IMT)	22,6 ± 1,6	24,2 ± 1,5	24,0 ± 1,6
Важность медицинского сопровождения (IMS)	18,2 ± 2,4	21,2 ± 3,1	20,3 ± 3,2
Готовность к модификации образа жизни (AUWL)	20,4 ± 1,9	22,8 ± 1,9	22,2 ± 1,9
Готовность к лекарственной терапии (AMT)	16,2 ± 2,5	19,6 ± 2,6	18,9 ± 2,6
Готовность к медицинскому сопровождению (AMS)	16,4 ± 2,4	21,6 ± 2,7*	20,4 ± 2,6
Ожидаемая эффективность модификации образа жизни (EUWL)	2,23 ± 0,4	2,42 ± 0,4	2,34 ± 0,4
Ожидаемая эффективность лекарственной терапии (EMT)	2,46 ± 0,7	1,88 ± 0,6	1,98 ± 0,7
Ожидаемая эффективность медицинского сопровождения (EMS)	3,01 ± 0,4	1,97 ± 0,4*	2,18 ± 0,4
Прогнозируемая эффективность лечения (IEET)	2,48 ± 0,6	2,08 ± 0,6	2,13 ± 0,6

Примечание: * – статистически значимые различия между группами (мужчины/женщины) Wald-Wolfowitz runs test, ($p < 0,05$).

Таблица 39

Интегральные показатели приверженности к приёму препаратов в модельном эксперименте и социологическом исследовании

Показатель	Мужчины, эксперимент (n = 42; M ± SE)	Мужчины, исследование (n = 240; M ± SE)	Женщины, эксперимент (n = 87; M ± SE)	Женщины, исследование (n = 360; M ± SE)
Важность модификации образа жизни (IUWL)	19,8 ± 1,9	21,3 ± 1,4	16,3 ± 1,6	19,2 ± 1,3*
Важность лекарственной терапии (IMT)	22,6 ± 1,6	27,1 ± 1,6*	24,2 ± 1,5	25,3 ± 1,3
Важность медицинского сопровождения (IMS)	18,2 ± 2,4	20,2 ± 1,9	21,2 ± 3,1	21,9 ± 1,9
Готовность к модификации образа жизни (AUWL)	20,4 ± 1,9	19,4 ± 1,9	22,8 ± 1,9	23,2 ± 1,6
Готовность к лекарственной терапии (AMT)	16,2 ± 2,5	16,2 ± 2,4	19,6 ± 2,6	21,1 ± 2,2
Готовность к медицинскому сопровождению (AMS)	16,4 ± 2,4	16,1 ± 2,2	21,6 ± 2,7	22,9 ± 2,1
Ожидаемая эффективность модификации образа жизни (EUWL)	2,23 ± 0,4	2,18 ± 0,3	2,42 ± 0,4	2,02 ± 0,3
Ожидаемая эффективность лекарственной терапии (EMT)	2,46 ± 0,7	2,04 ± 0,4	1,88 ± 0,6	1,69 ± 0,4
Ожидаемая эффективность медицинского сопровождения (EMS)	3,01 ± 0,4	2,76 ± 0,4	1,97 ± 0,4	1,79 ± 0,3
Прогнозируемая эффективность лечения (IEET)	2,48 ± 0,6	2,21 ± 0,6	2,08 ± 0,6	1,82 ± 0,6

Примечание: * – статистически значимые различия между группами (эксперимент/исследование) Wald-Wolfowitz runs test (Z), ($p < 0,05$).

Таблица 40

Приверженность к приёму препаратов в эксперименте и исследовании

Показатель	Выборка в целом, эксперимент (n = 129; M ± SE)	Выборка в целом, исследование (n = 600; M ± SE)
Важность модификации образа жизни (IUWL)	17,3 ± 1,9	19,9 ± 1,4
Важность лекарственной терапии (IMT)	24,0 ± 1,6	25,9 ± 1,6
Важность медицинского сопровождения (IMS)	20,3 ± 3,2	21,3 ± 1,9
Готовность к модификации образа жизни (AUWL)	22,2 ± 1,9	22,8 ± 1,6
Готовность к лекарственной терапии (AMT)	18,9 ± 2,6	19,9 ± 2,4
Готовность к медицинскому сопровождению (AMS)	20,4 ± 2,6	21,1 ± 2,4
Ожидаемая эффективность модификации образа жизни (EUWL)	2,34 ± 0,4	2,07 ± 0,3
Ожидаемая эффективность лекарственной терапии (EMT)	1,98 ± 0,7	1,88 ± 0,4
Ожидаемая эффективность медицинского сопровождения (EMS)	2,18 ± 0,4	1,99 ± 0,4
Прогнозируемая эффективность лечения (IEET)	2,13 ± 0,6	1,99 ± 0,6

Примечание: Во всех случаях между выборками отсутствуют статистически значимые различия по Wald-Wolfowitz runs test (Z), ($p > 0,05$).

Таблица 41

Связь показателя IEET с приверженностью добровольцами к приёму препаратов

Показатель	Высокая эффективность (IEET = 1–1,99)	Удовлетворительная эффективность (IEET = 2–3,99)	Неудовлетворительная эффективность (IEET = 4 и более)
Количество добровольцев в группе, человек	36	59	34
Количество не принятых таблеток в пересчёте на 1 участника (N штук; M ± SE)	1,28 ± 0,84	2,96 ± 2,12 * (1)	18,54 ± 11,52 ** (2); ** (3)
Степень связи N – IEET; корреляция Spearman (ρ_s) по выборочному r_s	$\rho_s < 0,001$ $r_s = + 0,705$	$\rho_s < 0,001$ $r_s = + 0,622$	$\rho_s < 0,001$ $r_s = + 0,761$

Примечание: статистически значимые различия между группами: группа 2 к группе 1 (1); группа 3 к группе 1 (2); группа 3 к группе к 2 (3); Wald-Wolfowitz runs test (Z), * – ($p < 0,05$), ** – ($p < 0,001$).

Важным для завершающей части эксперимента было выяснить, есть ли связь между прогнозируемой индивидуальной приверженностью к лечению и продемонстрированным добровольцами качеством приёма препаратов. Для этого участники эксперимента на основании анализа результатов опросника по критерию ожидаемой эффективности лечения (IEET) были стратифицированы в три группы, с хорошим, удовлетворительным и неудовлетворительным прогнозом. После чего в этих группах оценили выявленную в эксперименте приверженность приёму препаратов (табл. 41).

Оказалось, что количество не принятых добровольцами таблеток тем больше, чем хуже у них их прогностическое значение IEET. При корреляционном анализе по Spearman это наблюдение нашло статистическое подтверждение: была выявлена прямая сильная положительная связь между величиной показателя ожидаемой эффективности лечения IEET и числом пропущенных участниками эксперимента приёмов препаратов.

Теоретические и прикладные результаты экспериментальных исследований

Подводя итоги этой части работы, отметим, что экспериментальная часть исследования позволила выявить факторы, учёт и оценка которых желательны для разработки мер, повышающих качество антигипертензивной терапии. К таким факторам относятся: количество принимаемых препаратов (фактор, непосредственно влияющий на комплаентность терапии); периодичность приёма препаратов в течение суток (фактор, непосредственно влияющий на комплаентность терапии), дозы принимаемых препаратов (фактор, способный изменять частоту развития нежелательных эффектов и опосредованно снижать комплаентность терапии), сам факт развития нежелательного эффекта (фактор, непосредственно влияющий на комплаентность терапии), наконец, общая удовлетворённость пациента самочувствием как результатом своего лечения (фактор, непосредственно влияющий на комплаентность терапии).

При реализации экспериментальной части был решен ряд прикладных вопросов, в частности – оценка и интерпретация интегральных индексов, разработанных в процессе пилотажного и эмпирического социологических исследований и апробированных в условиях модельного эксперимента. Разработаны следующие практические рекомендации (стратегии):

1. Стратегии по результатам оценки лояльности пациента к медицинскому сопровождению (расчёт индекса EMS):

При хорошей ожидаемой лояльности к медицинскому сопровождению целесообразна разработка программы наблюдения пациента, ориентированной на оптимальную, с точки зрения специалиста, частоту визитов к врачу, выполнения лабораторных и инструментальных исследований. Эффективны рекомендации по самостоятельному мониторированию пациентом артериального давления.

При удовлетворительной ожидаемой лояльности к медицинскому сопровождению целесообразна разработка программы наблюдения пациента, исходя из принципа «разумной достаточности» (минимально необходимые действия, в соответствии со стандартами лечения). Самоконтроль уровня артериального давления менее эффективен, но возможен.

При неудовлетворительной ожидаемой лояльности к медицинскому сопровождению целесообразна программа наблюдения пациента, ориентированная на посещение «по требованию». Следует учитывать, что самоконтроль уровня артериального давления маловероятен.

2. Стратегии по результатам оценки возможностей пациента модифицировать образ жизни (расчёт индекса EUWL):

При хорошей ожидаемой эффективности модификации образа жизни оптимальны подробные рекомендации, касающиеся ограничения или отказа от вредных привычек (курение, употребление алкоголя, избыточное употребление пищи), режима диеты (структура питания, сведения о предпочтительных и требующих ограничения продуктах, включая употребление соли) и физических нагрузок (количество и качество нагрузок, их периодичность, виды физических упражнений).

При удовлетворительной ожидаемой эффективности модификации образа жизни оптимальны конкретные рекомендации, касающиеся режима диеты (сведения о предпочтительных и требующих ограничения продуктах, о количественном употреблении соли), физических нагрузок (вид нагрузки, продолжительность нагрузки, количество нагрузок в течение суток, недели или месяца). Следует учесть, что вероятнее всего рекомендации по ограничению или отказу от вредных привычек таким пациентом выполнены не будут.

При неудовлетворительной ожидаемой эффективности модификации образа жизни эффект от рекомендаций будет минимален. Потенциально эффективны в этом случае лаконичные конкретные рекомендации, касающиеся основных моментов режима диеты (перечислить, какие конкретно продукты необходимо исключить из рациона; рекомендовать «недосаливать» любую пищу) и физических нагрузок (например: исключить посещение сауны, совершать 30-минутные прогулки не реже 2 раз в неделю). Рекомендации по ограничению или отказу от вредных привычек выполнены не будут.

3. Стратегии по результатам оценки ожидаемой приверженности пациента к лекарственной терапии (расчёт индекса EMT):

При хорошей ожидаемой эффективности лекарственной терапии оптимально назначение необходимого количества препаратов в виде нефиксированной комбинации, принимаемой 1 раз в сутки. При необходимости возможно назначение препаратов с периодичностью 2 приёма в сутки. В этом случае желательно, чтобы второй приём включал не более 2 препаратов.

При удовлетворительной ожидаемой эффективности лекарственной терапии оптимально назначение препаратов 1 раз в сутки в виде комбинации, включающей фиксированные сочетания препаратов. Назначение препаратов с периодичностью 2 приёма в сутки нежелательно.

При неудовлетворительной ожидаемой эффективности оптимально проведение монотерапии, с назначением 1 препарата 1 раз в сутки, или фиксированной комбинации препаратов. Учитывая склонность таких больных к периодическому самостоятельному прекращению приёма препаратов, следует избегать назначения им лекарственных средств, требующих при отмене постепенного снижения дозы (например, высокие дозы бета-блокаторов). Назначение препаратов с периодичностью 2 приёма в сутки неэффективно.

Указанные стратегии представлены в виде графического алгоритма (рис. 13)

Рис. 13. Алгоритм терапевтических стратегий

ЛИТЕРАТУРА К ГЛАВЕ

1. Воробьев П.А. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи) / П.А. Воробьев, М.В. Аксентьева, А.С. Юрьев, М.В. Сура. – М.: ЭБиПресс, 2004. – 404 с.

2. Добреньков В.И. Методы социологического исследования / В.И. Добреньков, А.И. Кравченко. – М. : Инфра-М, 2004. – 768 с.

3. Значимость отдельных факторов качества жизни для трудоспособных жителей Западной Сибири больных гипертонической болезнью / Н. А. Николаев [и др.] // В сб. Актуальные вопросы внутренней патологии. – Омск : ИПЦ ОмГМА, 2004. – С. 48 – 51.

4. Значимость отдельных факторов, определяющих качество жизни жителей Западной Сибири, больных гипертонической болезнью / Ю. В. Редькин [и др.] // Материалы I Всероссийской конференции по изучению качества жизни. Тезисы докладов. – М. – 2003. – С. 173-174.

5. Качество жизни и значимость его отдельных факторов для жителей Западной Сибири трудоспособного возраста, больных гипертонической болезнью / Ю. В. Редькин [и др.] // Материалы I Всероссийской конференции по изучению качества жизни. Тезисы докладов. – М. – 2003. – С. 174.

6. Конвенция о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины (конвенция о правах человека и биомедицине). – Российский бюллетень по правам человека. Вып. 10. – М., 1998. – С. 19-24.

7. Литвинов А.В. Норма в медицинской практике. Справочное пособие / А.В. Литвинов. – М. : МЕДпресс, 2000. – 144 с.

8. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд., перераб., испр. и доп. / М.Д. Машковский – М.: ООО Новая Волна, 2005. – 1200 с.

9. Международные этические правила для биомедицинских исследований с включением человека. Совет Международных организаций по медицинской науке (CIOMS), Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ). – Женева, 1993. – 34 с.

10. Николаев Н. А. Качество жизни и клинико-экономическая эффективность терапии лизиноприлом и индапамидом пожилых больных гипертонической болезнью тяжелой степени : Дисс. … канд. мед. Наук : 14.00.05; 14.00.25 / Н. А. Николаев ; Омск. гос. мед. акад. – Омск, 2004. – 165 с.

11. Николаев Н.А. Значимость отдельных факторов качества жизни для жителей западной Сибири больных гипертонической болезнью / Н. А. Николаев // Современные проблемы науки и образования (Приложение «Медицинские науки»). – 2008. – № 6. – С. 6.

12. Правила клинической практики в Российской Федерации. Утверждены Приказом Министерства здравоохранения РФ от 19.06.2003 г., № 266. http: //webmed. irkutsk.ru/ doc/ in1.htm.

13. Редькин Ю.В. Клинико-экономическое обоснование (протокол) технологии включения лекарственных средств, применяемых для хронического лечения кардиологических больных в областной формулярный перечень лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения / Ю.В. Редькин, Н.А. Николаев, М.В. Тюрина. – Омск: ИПЦ ОмГМА, 2004. – 20 с.

14. Фармакоэкономические исследования в здравоохранении / Под ред. Б.И. Гельцера. – Владивосток: Дальнаука, 2002. – 272 с.

15. Хельсинкская Декларация Всемирной Медицинской Ассоциации: рекомендации для врачей по проведению биомедицинских исследований на людях (1964, с дополнениями 1975, 1983, 1996, 2000 годов). – Хельсинки, 1964. – 28 с.

16. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – СПб.: ВМедА, 2002. – 266 с.

17. Ядов В.А. Социологическое исследование: Методология, Программа, Методы. Изд. доп. и испр. / В.А. Ядов.– Самара: изд-во «Самарский ун-т», 1995. – С. 70.

18. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia [et al.] // J. Hypertens., 2007. – Vol. 25. – P. 1105-1187.

19. Aaronson N.K. Quality of life assessment in clinical trials: methodologic issues / N. K. Aaronson // Control Clin. Trials. – 1989. – Vol. 10. – P. 195 – 208.

20. Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens., 2003. – Vol. 21. – P. 1011-l053. // Available online at: http://www.eshonline.org/docu-ments/2003_guidelines.pdf.

21. Gallup G. The Gallup poll: Public opinion 1978 / G. Gallup. Wilmington, Delaware: Scholarly Resources, 1979. – P. XLIV.

22. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension // J. Hypertens., 1999. – Vol. 17. – P. 51-183.

23. Qality of life assessments in clinical trials / Ed. by M.J. Staquet. – Oxvord; New-York; Tokyo: Oxford University Press, 1998. – 360 p.

24. Williams G.H. Assessing patients wellness: new perspectives on quality of life and compliance / G. H. Williams // AJH. – 1998. – Vol. 11. – N. 11–2. – P. 186 – 191.

25. World Health Organization. Cancer paint relief. – Geneva: WHO, 1986. – P. 5–26.

ГЛАВА 5

Инструменты и технология количественной оценки результата лекарственной терапии

Закономерным результатом исследования является способ расчёта количественной оценки результата антигипертензивной терапии. Понятно, что такой результат не может быть охарактеризован только достигнутой величиной артериального давления, так как этот показатель, отражая качество антигипертензивного контроля, не способен описать состояние здоровья пациента во всём его многообразии[19]. В качестве основных инструментов контроля качества лекарственной терапии больных АГ нами были установлены расчёты «рациональности антигипертензивной терапии» и «выгодности антигипертензивной терапии».

Рациональность антигипертензивной терапии

Как продемонстрировали материалы экспериментальной части исследования, на качество лекарственной терапии значимо влияют такие факторы, как количество принимаемых препаратов и частота их приёма в течение суток, развитие клинически выраженных нежелательных или, напротив, дополнительных благоприятных эффектов антигипертензивных средств, и многие другие.

Самостоятельным фактором является комплекс личностных свойств пациента, определяющий его отношение к лечению вне зависимости от полученных результатов терапии.

О необходимости появления интегрального показателя, оценивающего успешность лечения, свидетельствует отсутствие инструментов, позволяющие сравнивать эффективность антигипертензивной монотерапии с эффективностью комбинированной антигипертензивной терапии, а также количественно оценивать рациональность замены одних антигипертензивных средств на другие.

Однако, конечный результат анализа – технологический продукт, должен быть нетрудоёмким и применимым как на этапах оказания медицинской помощи (амбулаторно-поликлиническом, стационарном), так и при решении вопросов экспертной оценки качества лечения (медико-социальная экспертиза, контроль качества оказания медицинской помощи, научная экспертиза) [4].

Для того чтобы выяснить какие факторы должны учитываться при расчёте рациональности антигипертензивной терапии, был выполнен анализ множественной логистической регрессии, где в качестве бинарной зависимой переменной (y) был выбран результат лечения: отрицательный ($y = 0$), либо положительный ($y = 1$).

За независимые переменные принимали наличие или отсутствие каждого из следующих признаков: несоответствующее норме артериальное давление; соответствующее норме артериальное давление; несоответствующие норме лабораторные показатели; соответствующие норме лабораторные показатели; ухудшение самочувствия; отсутствие ухудшения самочувствия; приём препарата один, два или три раза в сутки: прием одного, двух или трёх препаратов одновременно; связанное с болезнью изменение режима и диеты. Каждый признак был закодирован как «1» если пациент отмечал этот признак как значимый, или «0», если этот признак был отмечен пациентом как незначимый.

[19] Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 22 ноября 2004 г. № 254 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным артериальной гипертонией»; Российские рекомендации ВНОК «Диагностика и лечение артериальной гипертензии»; третий пересмотр, 2010.

Статистическую значимость полученных результатов (вероятность того, что пациент по оцениваемому признаку будет отнесён в конкретную группу наблюдения) оценивали по критерию Wald.

Множественная логистическая регрессия позволила выделить группу факторов (рис. 14), в наибольшей степени связанных с результатом антигипертензивной терапии. Результаты статистического анализа множественной логистической регрессии приведены в табл. 42.

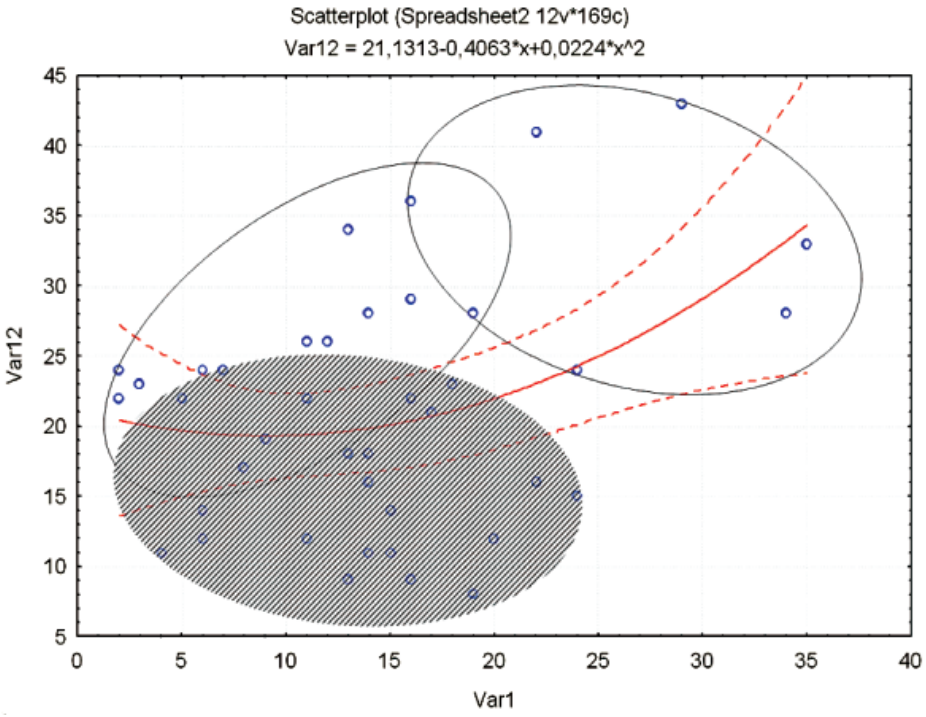


Рис. 14. Множественная логистическая регрессия 12 факторов, потенциально связанных с качеством лечения больных гипертонической болезнью (169 наблюдений по каждому фактору). Заштрихована область Logit(p) – значений переменных, продемонстрировавших уровень значимости $p > |z|$

Оказалось, что к факторам, значения которых необходимо учитывать, относятся несоответствие норме артериального давления и лабораторных показателей, а также кратность и частота приёма антигипертензивных препаратов. Остальные изучаемые факторы не продемонстрировали силы связи и степени значимости, достаточных для их учёта в качестве критериев эффективности.

Анализируя компоненты системы расчёта результата антигипертензивной терапии, мы столкнулись с необходимостью разработки специфического понятийного аппарата [9, 11]. В систему определений были включены следующие понятия:

Рациональность (Rationality – $\acute{R}_{(k)}$) – выражаемый в баллах интегральный показатель количественной оценки клинической эффективности антигипертензивной фармакотерапии, характеризующий суммарный результат лечения.

Эффективность (Efficiency – E) – выражаемый в условных единицах показатель степени достижения целевого артериального давления (при достигнутом целевом значении систолического и диастолического АД $E = 1$; при достигнутом целевом значении систолического АД, но не достигнутом диастолического АД, либо при достигнутом целевом значении диастолического АД, но не достигнутом систолического АД, либо при снижении любого из показателей не менее чем на 20 % от исходного $E = 2$; при не достигнутом целевом значении систолического и диастолического АД, либо при снижении любого из показателей менее чем на 20 % от исходного $E = 3$). При этом целевые значения АД для конкретного больного устанавливает лечащий врач, ориентируясь на индивидуально

определяемые цели; для оценки критерия эффективности суммируются значения показателей артериального давления регистрируемые пациентом в течение не менее двух недель подряд или установленные врачом в течение трех визитов подряд.

Таблица 42

Множественная логистическая регрессия факторов, способных влиять на качество лечения больных АГ

Переменная	Оценка параметра	Станд. ошибка	Уровень значимости $p > \|z\|$	Отнош. шансов	ДИ95 % для отношения шансов
АД не соответствующее норме	0,6922	0,4476	0,0039**	1,3221	0,66–2,44
АД соответствующее норме	1,5214	0,7216	0,7422	4,2984	0,94–16,89
Лаб. показатели, несоотв. норме	1,2932	0,6898	0,0466*	4,0862	1,29–15,35
Лаб. показатели, соотв. норме	0,7611	0,5511	0,5993	1,3644	0,59–2,61
Ухудшение самочувствия	0,6214	0,4924	0,0322*	1,1889	0,62–2,03
Отсутствие ухудшения самочувствия	1,3412	0,7441	0,7242	5,0112	0,91–26,45
Прием препарата 1 раз в сутки	0,6209	0,3662	0,2975	1,7643	1,16–3,72
Прием препарата 2 раза в сутки	0,5672	0,3817	0,0368*	1,2381	0,92–2,11
Прием препарата 3 раза в сутки	0,4439	0,2671	0,0029**	1,1149	0,57–1,68
Одновременный приём 1 препарата	0,7461	0,4616	0,0468*	1,3242	0,69–2,49
Одновременный приём 2 препаратов	0,6689	0,4228	0,0396*	1,2257	0,56–2,17
Одновременный приём 3 препаратов	0,6123	0,3911	0,0266*	1,1159	0,64–1,86
Изменение режима, связанное с болезнью	1,3442	0,6618	0,2996	2,3994	1,92–7,09
Изменение диеты, связанное с болезнью	0,9611	0,6822	0,2129	2,5617	0,99–7,55
Пересечение	3,7736	0,6667	0,0004	–	–

Примечание. Статистически значимое отличие от нулевой гипотезы: * по Wald, $p < 0,05$ ** по Wald, $p < 0,005$

Полезность (Utility – *U*) – выражаемый в баллах синтетический критерий, отражающий взаимодействие объективных и субъективных маркёров, свидетельствующих о соматическом состоянии пациента.

Приемлемость (Acceptability – *A*) – выражаемый в балах синтетический критерий, отражающий основные комплаентные свойства лекарственной терапии (количество, кратность приёма и дозы применяемых препаратов).

Таким образом, рациональность лечения определяется взаимодействием эффективности, полезности и приемлемости, при этом эффективность является ключевым критерием. В общем виде это выглядит как:

$$\acute{R}_{(k)} = E^2 \times U \times A.$$

Расчёт полезности включает оценку следующих критериев: $O_{(neg)}$ (негативный объективный критерий) – зарегистрированное на фоне проводимой терапии ухудшение по сравнению с предыдущим одного или более из следующих лабораторных параметров: билирубин крови общий; глюкоза крови; калий крови; креатинин крови; мочевина крови; холестерин крови общий; $S_{(neg)}$ (негативный субъективный критерий) – отмеченное пациентом на фоне проводимой терапии любое ухудшение состояния здоровья, связываемое им с приемом препарата либо комбинации препаратов; $O_{(pos)}$ (позитивный объективный критерий) – отсутствие ухудшения или зарегистрированное улучшение по сравнению с предыдущим одного или более из следующих лабораторных параметров: билирубин крови общий; глюкоза крови; калий крови; креатинин крови; мочевина крови; холестерин крови общий; $S_{(pos)}$ (позитивный субъективный критерий) – отмеченное пациентом на фоне проводимой терапии отсутствие ухудшения или любое улучшение состояния

здоровья, связываемое им с приемом препарата либо комбинации препаратов. Формула расчёта полезности выглядит следующим образом:

$$U = \frac{1 + O_{(neg)} + S_{(neg)}}{1 + O_{(pos)} + S_{(pos)}}.$$

Оценка приемлемости учитывает количество препаратов в терапевтической системе (n), кратность приема в сутки (t), максимальную суточную ($m_{\max}$) и используемую (m) дозу для каждого препарата, при этом формула расчёта приемлемости имеет следующий вид:

$$A = \sum_{n} \frac{t \times m/3 \times m_{\max}}{n}.$$

Это позволило сформировать итоговую формулу расчёта количественной оценки клинической эффективности антигипертензивной фармакотерапии в следующем виде:

$$\acute{R}_{(k)} = E^2 \times \frac{1 + O_{(neg)} + S_{(neg)}}{1 + O_{(pos)} + S_{(pos)}} \times \sum_{n} \frac{t \times m/3 \times m_{\max}}{n},$$

где $\acute{R}_{(k)}$ – рациональность – показатель интегральной количественной оценки клинической эффективности антигипертензивной фармакотерапии, выражаемый в баллах; E – клиническая эффективность антигипертензивной терапии: $E = 1$ при достижении целевого значения систолического и диастолического артериального давления, $E = 2$ – при достигнутом целевом значении систолического артериального давления, но не достигнутом значении диастолического артериального давления, либо при снижении любого из показателей артериального давления на 20 % и более от исходного, но не достигнутом целевом значении артериального давления, $E = 3$ – при не достигнутом целевом значении систолического и диастолического артериального давления, либо при снижении любого из показателей артериального давления менее чем на 20 % от исходного; $O_{(neg)}$ – зарегистрированное на фоне проводимой антигипертензивной терапии ухудшение по сравнению с предыдущим хотя бы одного из контролируемых лабораторных параметров, $S_{(neg)}$ – отмеченное пациентом любое ухудшение состояния здоровья, связываемое им с проводимой антигипертензивной терапией, $O_{(pos)}$ – отсутствие ухудшения или зарегистрированное улучшение по сравнению с предыдущим хотя бы одного из контролируемых лабораторных параметров; $S_{(pos)}$ – отмеченное пациентом отсутствие ухудшения или улучшение состояния здоровья, связываемое им с проводимой антигипертензивной терапией, причём при наличии факторов, отвечающих условиям критериев; $O_{(neg)}$, $S_{(neg)}$, $O_{(pos)}$, $S_{(pos)}$, соответствующему критерию присваивают 1 балл, при отсутствии – 0 баллов; t – кратность приема каждого препарата в сутки; m – используемая разовая доза каждого антигипертензивного препарата; $m_{\max}$ – максимальная суточная доза каждого антигипертензивного препарата; n – количество используемых антигипертензивных препаратов.

Идеальное значение рациональности $\acute{R}_{(k)}$, стремится к нулю, а чем менее рационально проводимое лечение, тем большее количество негативных баллов накапливает показатель. Алгоритм интерпретации значений отражен в табл. 43.

Важным свойством показателя $\acute{R}_{(k)}$ является то, что помимо констатации факта успеха или неуспеха лекарственной терапии, он обеспечивает возможность динамического мониторирования состояния больного в процессе лечения (табл. 44), причём позволяет выполнять количественную оценку результата.

Основанием для вывода о возможности использования указанного способа количественной оценки результата антигипертензивной фармакотерапии в клинической практике послужило доказанное повышение эффективности лечения больных АГ [1–3, 5–8, 13–16].

Приоритет, авторство и новизна разработки подтверждены Свидетельством ВНТИЦ на интеллектуальный продукт «Оценка степени ответственности больного гипертонической болезнью при проведении антигипертензивной терапии (технология)» № 72200800044 от 29.08.2008 г. [9]; Свидетельством ВНТИЦ на интеллектуальный про-

дукт «Количественная оценка ожидаемой эффективности антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертонией (технология)» № 72200800042 от 29.08.2008 г. [10]; Патентом РФ «Способ количественной оценки результата антигипертензивной фармакотерапии» № 2352259 от 20.04.2009 г. [12].

Таблица 43

Критерии рациональности антигипертензивной терапии

Диапазон значений $\acute{R}_{(k)}$, баллов		Характеристика рациональности	Интерпретация диапазона значений
1.	$0 \le \acute{R}_{(k)} < 1$	хорошая	Достигнутый результат достаточен для продолжения антигипертензивной терапии в выбранном режиме
2.	$1 \le \acute{R}_{(k)} < 5$	удовлетворительная	Достигнутый результат недостаточен для продолжения антигипертензивной терапии в выбранном режиме, показана коррекция лечения
3.	$5 \le \acute{R}_{(k)} < \infty$	неудовлетворительная	Достигнутый результат недостаточен для продолжения антигипертензивной терапии в выбранном режиме, необходима немедленная коррекция лечения

Таблица 44

Мониторинг рациональности антигипертензивной терапии

Динамика значений $\acute{R}_{(k)}$, баллов	Характеристика	Интерпретация динамики
Величина $\acute{R}_{(k)}$ уменьшается по сравнению с исходной, но находится в пределах одного диапазона. Пример 1: $\acute{R}^1_{(k)} = 0,94;\ \acute{R}^2_{(k)} = 0,62$ Пример 2: $\acute{R}^1_{(k)} = 0,94;\ \acute{R}^2_{(k)} = 2,56$	позитивная, но зависит от диапазона значений	1. Для первого диапазона: лекарственная терапия адекватна состоянию больного и достаточна, коррекции терапии не требуется 2. Для второго и третьего диапазонов: лекарственная терапия адекватна, однако недостаточна; необходимо наблюдение в динамике, с возможной в дальнейшем коррекцией терапии
Величина $\acute{R}_{(k)}$ уменьшается по сравнению с исходной, при этом переходит из худшего диапазона в лучший. Пример: $\acute{R}^1_{(k)} = 2,56;\ \acute{R}^2_{(k)} = 0,94$	Позитивная	Лекарственная терапия адекватна состоянию больного, коррекции терапии не требуется; необходимо наблюдение в динамике, с возможной в дальнейшем коррекцией терапии
Величина $\acute{R}_{(k)}$ существенно не изменяется по сравнению с исходной Пример 1: $\acute{R}^1_{(k)} = 0,94;\ \acute{R}^2_{(k)} = 0,93$ Пример 2: $\acute{R}^1_{(k)} = 3,17;\ \acute{R}^2_{(k)} = 3,15$	зависит от диапазона значений	1. Для первого диапазона: лекарственная терапия адекватна состоянию больного, коррекции не требуется 2. Для второго и третьего диапазонов: лекарственная терапия неадекватна; необходима коррекция терапии
Величина $\acute{R}_{(k)}$ увеличивается по сравнению с исходной, но находится в пределах одного диапазона. Пример: $\acute{R}^1_{(k)} = 0,62;\ \acute{R}^2_{(k)} = 0,94$	Негативная	Лекарственная терапия неадекватна состоянию больного; необходимо наблюдение в динамике, с возможной в дальнейшем коррекцией терапии
Величина $\acute{R}_{(k)}$ увеличивается по сравнению с исходной, при этом переходит из лучшего диапазона в худший. Пример: $\acute{R}^1_{(k)} = 0,62;\ \acute{R}^2_{(k)} = 2,56$	Негативная	Лекарственная терапия неадекватна состоянию больного; необходима немедленная коррекция терапии

Рациональность ($\acute{R}_{(k)}$) вычисляют следующим образом. У больного АГ в начале терапии и через 1 месяц измеряют показатели систолического и диастолического артериального давления, исследуют лабораторные показатели (билирубин крови общий; глюкозу крови; калий крови; креатинин крови; мочевину крови; холестерин крови общий), выясняют оценку больным своего состояния, регистрируют количество применяемых антигипертензивных препаратов, и для каждого препарата устанавливают кратность приема препарата в сутки, назначенную суточную дозу и максимальную суточную дозу.

Клиническую эффективность выражают так: при достигнутом целевом значении систолического и диастолического артериального давления $E = 1$, при достигнутом целевом значении систолического (но не достигнутом диастолического) либо при достигнутом целевом значении диастолического (но не достигнутом систолического) артериального давления, либо при снижении любого из показателей на 20 % и более от исходного, но не достигнутом целевом значении артериального давления $E = 2$, при не достигнутом целевом значении систолического и диастолического артериального давления, либо при снижении любого из показателей менее чем на 20 % от исходного $E = 3$.

При наличии факторов, отвечающих условиям $O_{(neg)}$, $S_{(neg)}$, $O_{(pos)}$, $S_{(pos)}$, соответствующему критерию присваивается 1 балл, ($O_{(neg,pos)} = 1$, $S_{(neg,pos)} = 1$), при отсутствии – 0 баллов ($O_{(neg,pos)} = 0$, $S_{(neg,pos)} = 0$). Прочие показатели включают в формулу в их истинных величинах.

Клинический пример.

Больная Н. 56 лет, в течение 2 лет страдает АГ. По назначению участкового врача принимает эналаприл 20 мг 2 раза в сутки, гидрохлортиазид 25 мг 1 раз в сутки. Отмечает частые эпизоды повышения АД до 180/110 мм рт.ст. Субъективно чувствует себя плохо. Исходно: билирубин крови общий 14,2 мкм/л; глюкоза крови 4,5 ммоль/л; калий крови 4,3 ммоль/л; креатинин крови 68 мкм/л; мочевина крови 5,1 ммоль/л; холестерин крови общий 6,12 ммоль/л.

Рассчитываем по формуле:

$$\acute{R}_{(k)} = E_2 \times ((1 + O_{(neg)} + S_{(neg)})/(1 + O_{(pos)} + S_{(pos)})) \times \sum_n [(t \times m)/(3 \times m_{\max})]/n;$$

$$\acute{R}_{(k)} = 32 \times ((1 + 0 + 1)/(1 + 0 + 0)) \times ((2 \times 20)/(3 \times 40) + (1 \times 25)/(3 \times 100))/2 = 5{,}22 \text{ балла} –$$

неудовлетворительная эффективность фармакотерапии.

Через месяц при продолжении указанной терапии сохраняются эпизоды повышения АД до 180/110 мм рт.ст. Субъективно появился сухой кашель. Билирубин крови общий 17,4 мкм/л; глюкоза крови 4,3 ммоль/л; калий крови 3,8 ммоль/л; креатинин крови 63 мкм/л; мочевина крови 5,2 ммоль/л; холестерин крови общий 6,34 ммоль/л. По формуле:

$$\acute{R}_{(k)} = 32 \times ((1 + 1 + 1)/(1 + 0 + 0)) \times ((2 \times 20)/(3 \times 40) + (1 \times 25)/(3 \times 100)):2 = 7{,}8 \text{ балла} –$$

при неудовлетворительной рациональности выявлена тенденция к ее дальнейшему снижению.

Произведена замена эналаприла на периндоприл 4 мг, гидрохлортиазида на индапамид 1,5 мг, добавлен амлодипин 5 мг. Через месяц: снижение АД до целевых значений, прекращение кашля. Лабораторно: Билирубин крови общий 14,4 мкм/л; глюкоза крови 4,6 ммоль/л; калий крови 4,1 ммоль/л; креатинин крови 63 мкм/л; мочевина крови 5,3 ммоль/л; холестерин крови общий 6,12 ммоль/л.

По формуле:

$$\acute{R}_{(k)} = 12 \times ((1 + 0 + 0)/(1 + 0 + 1)) \times ((1 \times 4)/(3 \times 16) + (1 \times 1{,}5)/(3 \times 2{,}5) + (1 \times 5)/(3 \times 20))/3 = 0{,}06 \text{ балла}.$$

Результат: повышение эффективности терапии. Вывод: замена антигипертензивных препаратов обоснована.

Выгодность антигипертензивной терапии

С внедрением в практическое здравоохранение принципов научного управления клинической практикой, методы фармакоэкономического исследования занимают всё более значимое место в развитии системы комплексного медицинского обслуживания, ориентированного на результат, учитывающего как клинические показатели и изменение качества жизни больных, так и обоснованность экономических затрат и полезность лечения.

Стоимость лечения и тесно связанная с ней стоимость болезни являются важнейшими объектами клинического управления [17]. Научная и практическая медицина уже давно и широко используют инструменты фармакоэкономического анализа. В настоящее время в мире наиболее применимы 5 видов анализа: «стоимость болезни» (cost of illness), «затраты-эффективность» (cost-effectiveness analysis), «затраты-полезность» (cost-utility analysis), «минимизация затрат» (cost-minimization analysis) и «затраты-выгода» (cost-benefit analysis). Все они имеют свои специфические особенности.

Анализ «стоимость болезни» (*COI*) – тип экономического анализа, при котором оценивают полную стоимость («экономическое бремя») конкретной болезни с учетом медицинских и немедицинских, прямых и непрямых затрат. Стоимость болезни рассчитывают как сумму затрат, понесенных медицинским учреждением при проведении диагностики и лечения больного (без учета результатов оказываемой медицинской помощи) по формуле:

$$COI = DC + IC,$$

где *COI* – показатель стоимости болезни; *DC* – прямые затраты; *IC* – косвенные затраты. Прямые затраты (*DC*) включают расходы на содержание пациента в ЛПУ (или стоимость оказываемых ему на дому услуг, в том числе средним медицинским персоналом), стоимость профессиональных медицинских услуг, стоимость лекарственных препаратов, стоимость лабораторного и инструментального обследования, стоимость специальных медицинских процедур, стоимость транспортировки больного санитарным транспортом, плату за использование медицинского оборудования, площадей и средств. Косвенные затраты (*IC*) включают затраты за период отсутствия пациента на его рабочем месте из-за болезни или выхода на инвалидность, стоимость времени отсутствия на работе (из-за его болезни) членов семьи, друзей или попечителей, экономические потери от снижения производительности на месте работы, экономические потери от преждевременного наступления смерти. Расчет затрат включает четыре этапа: идентификацию и описание использованных ресурсов; количественную оценку указанных ресурсов в физических единицах; оценку каждого из использованных ресурсов в денежном выражении; дисконтирование (внесение поправок на неопределенность и время).

Анализ «затраты-эффективность» (*CEA*) – тип клинико-экономического анализа, при котором сравнительно оценивают результаты и затраты при двух и более вмешательствах, эффективность которых различна, а результаты могут быть измерены в одних и тех же единицах, рассчитывают по формуле:

$$CEA = (DC + IC)/Ef,$$

где *CEA* – соотношение затраты/эффективность; *DC* – прямые затраты; *IC* – непрямые затраты; *Ef* – эффективность лечения (процент вылеченных больных). Расчёт включает этапы, аналогичные расчёту *COI*.

Анализ «затраты-полезность (или утилитарность)» (*CUA*) – тип клинико-экономического анализа, при котором результаты вмешательства оценивают в единицах «полезности» (наиболее часто для этого используют стандартизированные по качеству годы жизни – *QALY*) по формуле:

$$CUA = \frac{(DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_2)}{Ut_1 - Ut_2},$$

где *CUA* – соотношение затраты/полезность (или показатель приращения затрат на единицу полезности), DC_1 – прямые затраты при применении первого метода; IC_1 – косвенные

затраты при применении первого метода; DC_2 – прямые затраты при применении второго метода; IC_2 – косвенные затраты при применении второго метода; Ut_1 – утилитарность при применении первого метода; Ut_2 – утилитарность при применении второго метода. Расчёт затрат также включает этапы, аналогичные расчёту стоимости болезни.

Анализ «минимизация затрат (или минимизация стоимости)» (CMA) – тип клинико-экономического анализа, при котором сравнивают стоимость двух и более вмешательств, имеющих идентичный результат, но разной стоимости. Для этого используют формулу:

$$CMA = (DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_2),$$

где CMA – показатель разницы затрат; DC_1 – прямые затраты при применении первого метода; IC_1 – косвенные затраты при применении первого метода; DC_2 – прямые затраты при применении второго метода; IC_2 – косвенные затраты при применении второго метода. Расчёт включает этапы, аналогичные расчёту COI.

Анализ «затраты-выгода» (CBA) – тип экономического анализа, при котором как стоимость, так и выгода представлены в денежном выражении, что делает теоретически возможным сравнивать экономическую эффективность различных вмешательств с различными результатами.

Все перечисленные виды фармакоэкономического анализа обладают рядом существенных недостатков – они достаточно трудоёмки в расчетах, не позволяют оценивать изменение стоимости лечения при неизменной схеме фармакотерапии в зависимости от изменения её клинической эффективности во времени (выгодность), и не может учитывать факторы, способные значимо влиять на качество лечения (полезность, рациональность). Поэтому обычно их используют в масштабных научных или коммерческих исследованиях, для оценки свойств применяемых или выводимых на фармацевтический рынок лекарственных средств [21, 22]. Кроме того, эти методы неудобны для индивидуальной оценки фармакоэкономической эффективности терапии, а такие исследования как «затраты-эффективность» и «затраты-полезность» вообще не могут быть индивидуализированы в клинической практике [23].

Основываясь на результатах, полученных при разработке инструмента количественной оценки клинической эффективности антигипертензивной терапии (расчёт рациональности), эту схему экстраполировали в область фармакоэкономических исследований.

Результатом являлось создание инструмента, позволяющего на основании качественных показателей количественно оценивать экономическую эффективность результата фармакотерапии.

Отличием инструмента от существующих способов фармакоэкономического анализа является принципиальный отказ от расчёта косвенных затрат. Вместо этого предложено использовать показатель рациональности ($\acute{R}_{(k)}$), как интегральный клинический маркёр успеха/неуспеха проводимой лекарственной терапии.

Как и при анализе системы расчёта результата антигипертензивной терапии, мы столкнулись с необходимостью разработки специфического понятийного аппарата.

В систему определений были включены:

Выгодность (advantage – $\acute{A}_{(e)}$) – экономическая эффективность лекарственной терапии, выраженная как стоимость дня жизни в эффективных рублях;

Рациональность (Rationality – $\acute{R}_{(k)}$) – выражаемый в баллах интегральный показатель количественной оценки клинической эффективности антигипертензивной фармакотерапии, характеризующий суммарный результат лечения (технология расчёта изложена в предыдущей главе);

Экономичность (profitability – P) – показатель соотношения стоимость/активность используемого лекарственного средства или комбинации лекарственных средств.

Выгодность лечения определяется взаимодействием рациональности и экономичности. В общем виде это выглядит как:

$$\boxed{\acute{A}_{(e)} = \acute{R}_{(k)} \times P.}$$

Расчёт экономичности включает оценку для каждого препарата следующих показателей: C_v – цена упаковки; d_1 – количество действующего вещества в суточной дозе; v – количество таблеток в упаковке; d – количество действующего вещества в таблетке. Формула расчёта экономичности выглядит следующим образом:

$$P = \sum_n \left(\frac{C_v \times d_1}{v \times d} \right).$$

Это позволило сформировать итоговую формулу расчёта количественной оценки клинической эффективности антигипертензивной фармакотерапии в следующем виде:

$$\acute{A}_{(e)} = \acute{R}_{(k)} \times \sum_n \left(\frac{C_v \times d_1}{v \times d} \right).$$

где $\acute{A}_{(e)}$ – выгодность; $\acute{R}_{(k)}$ – рациональность – показатель интегральной количественной оценки клинической эффективности антигипертензивной фармакотерапии, выражаемый в баллах; C_v – цена упаковки каждого препарата в рублях на дату приобретения; d_1 – количество действующего вещества в суточной дозе для каждого препарата выраженное в миллиграммах; v – количество таблеток в упаковке каждого препарата; d – количество действующего вещества в таблетке для каждого препарата выраженное в миллиграммах.

Выгодность менее 1 балла интерпретируют как хорошую, от 1 до 10 баллов как удовлетворительную, более 10 баллов как неудовлетворительную.

Оптимальное значение выгодности $\acute{A}_{(e)}$, стремится к нулю, а чем менее выгодна лекарственная терапия, тем большее количество негативных баллов накапливает показатель.

Алгоритм интерпретации значений отражен в табл. 45.

Таблица 45

Критерии выгодности антигипертензивной лекарственной терапии

Диапазон значений $\acute{A}_{(e)}$, баллов		Характеристика выгодности	Интерпретация диапазона значений
1.	$0 \le \acute{A}_{(e)} < 1$	хорошая	Используемые препараты выгодны для продолжения антигипертензивной терапии в выбранном режиме
2.	$1 \le \acute{A}_{(e)} < 10$	удовлетворительная	Используемые препараты недостаточно выгодны для продолжения антигипертензивной терапии, рекомендован поиск более выгодной комбинации
3.	$10 \le \acute{A}_{(e)} < \infty$	неудовлетворительная	Используемые препараты невыгодны для продолжения антигипертензивной терапии в выбранном режиме

Как и показатель рациональности $\acute{R}_{(k)}$, показатель выгодности может быть использован для динамического мониторирования качества терапии в процессе лечения (табл. 46), позволяя выполнять количественную оценку результата.

Доказательством возможности использования указанного способа оценки экономического результата антигипертензивной фармакотерапии в клинической практике послужило повышение качества лечения больных АГ [18, 20].

Приоритет, авторство и новизна разработки подтверждены: Свидетельством ВНТИЦ на интеллектуальный продукт «Интегральная оценка ожидаемой эффективности вмешательств при лечении больных артериальной гипертонией (технология)» № 72200800043 от 29.08.2008 г.; Патентом РФ «Способ оценки экономической эффективности результата антигипертензивной фармакотерапии» № 2362488 от 27.07.2009 г. [19].

Расчёт выгодности осуществляют следующим образом.

У больного АГ в начале терапии и через 1 месяц измеряют показатели систолического и диастолического АД, исследуют лабораторные показатели (билирубин крови общий; глюкозу крови; калий крови; креатинин крови; мочевину крови; холестерин крови общий), выясняют оценку больным своего состояния, регистрируют количество применяемых антигипертензивных препаратов, и для каждого препарата устанавливают кратность

приема препарата в сутки, назначенную суточную дозу и максимальную суточную дозу, цену упаковки каждого препарата в рублях на день приобретения, количество действующего вещества в суточной дозе для каждого препарата выраженное в миллиграммах, количество таблеток в упаковке каждого препарата и количество действующего вещества в таблетке для каждого препарата выраженное в миллиграммах.

Таблица 46

Мониторинг выгодности антигипертензивной лекарственной терапии

Динамика значений $\acute{A}_{(e)}$, баллов	Характеристика	Интерпретация динамики
Величина $\acute{A}_{(e)}$ уменьшается по сравнению с исходной, но находится в пределах одного диапазона. Пример 1: $\acute{A}^1_{(e)} = 0,88;\ \acute{A}^2_{(e)} = 0,77$ Пример 2: $\acute{A}^1_{(e)} = 6,44;\ \acute{A}^2_{(e)} = 2,42$	позитивная	Для всех диапазонов: лекарственная терапия выгодна, коррекции терапии не требуется
Величина $\acute{A}_{(e)}$ уменьшается по сравнению с исходной, при этом переходит из худшего диапазона в лучший. Пример: $\acute{A}^1_{(e)} = 2,42;\ \acute{A}^2_{(e)} = 0,88$	позитивная	Для всех диапазонов: лекарственная терапия выгодна, коррекции терапии не требуется
Величина $\acute{A}_{(e)}$ существенно не изменяется по сравнению с исходной Пример 1: $\acute{A}^1_{(e)} = 0,88;\ \acute{A}^2_{(e)} = 0,89$ Пример 2: $\acute{A}^1_{(e)} = 6,44;\ \acute{A}^2_{(e)} = 6,42$	зависит от диапазона значений	1. Для первого диапазона: лекарственная терапия выгодна, коррекции терапии не требуется 2. Для второго и третьего диапазонов: лекарственная терапия невыгодна; необходима коррекция терапии
Величина $\acute{A}_{(e)}$ увеличивается по сравнению с исходной, но находится в пределах одного диапазона. Пример: $\acute{A}^1_{(e)} = 0,77;\ \acute{A}^2_{(e)} = 0,88$	негативная	Лекарственная терапия невыгодна; необходимо наблюдение в динамике, с возможной в дальнейшем коррекцией терапии
Величина $\acute{A}_{(e)}$ увеличивается по сравнению с исходной, при этом переходит из лучшего диапазона в худший. Пример: $\acute{A}^1_{(e)} = 0,88;\ \acute{A}^2_{(e)} = 2,42$	негативная	Лекарственная терапия невыгодна; необходима немедленная коррекция терапии

Клиническую эффективность выражают следующим образом: при достигнутом целевом значении систолического и диастолического артериального давления $E = 1$, при достигнутом целевом значении систолического (но не достигнутом диастолического) либо при достигнутом целевом значении диастолического (но не достигнутом систолического) артериального давления, либо при снижении любого из показателей на 20 % и более от исходного но не достигнутом целевом значении артериального давления $E = 2$, при не достигнутом целевом значении систолического и диастолического артериального давления, либо при снижении любого из показателей менее чем на 20 % от исходного $E = 3$.

При наличии факторов, отвечающих условиям $O_{(neg)}$, $S_{(neg)}$, $O_{(pos)}$, $S_{(pos)}$, соответствующему критерию присваивается 1 балл, ($O_{(neg,pos)} = 1$, $S_{(neg,pos)} = 1$), при отсутствии – 0 баллов ($O_{(neg,pos)} = 0$, $S_{(neg,pos)} = 0$).

Прочие показатели (C_v – цена упаковки, d_1 – количество действующего вещества в суточной дозе, v – количество таблеток в упаковке, d – количество действующего вещества в таблетке) включают в формулу в их истинных величинах. Выгодность менее 1 балла интерпретируют как высокую, от 1 до 10 баллов как удовлетворительную, более 10 баллов как неудовлетворительную.

Клинический пример

Больная Н. 56 лет, в течение 2 лет страдает АГ. По назначению участкового врача принимает эналаприл 20 мг 2 раза в сутки, гидрохлортиазид 25 мг 1 раз в сутки. Отмечает частые эпизоды повышения АД до 180/110 мм рт.ст. Субъективно чувствует себя плохо.

Исходно: билирубин крови общий 14,2 мкм/л; глюкоза крови 4,5 ммоль/л; калий крови 4,3 ммоль/л; креатинин крови 68 мкм/л; мочевина крови 5,1 ммоль/л; холестерин крови общий 6,12 ммоль/л.

Цена упаковки эналаприла 69,0 руб., гидрохлортиазида – 58,0 руб. количество действующего вещества в суточной дозе эналаприла – 40 мг, гидрохлортиазида – 25 мг, количество таблеток в упаковке эналаприла – 40 в упаковке гидрохлортиазида – 50, количество действующего вещества в таблетке для эналаприла – 20 мг, для гидрохлортиазида – 25 мг.

По формуле:

$$\acute{A}_{(e)} = \{E_2\times((1 + O_{(neg)} + S_{(neg)})/(1 + O_{(pos)} + S_{(pos)}))\times\sum_n[(t\times m)/(3\times m_{\max})]/n\}\times\sum_n[(C_v\times d_1):(v\times d)];$$

$$\acute{A}_{(e)} = \{32\times((1 + 0 + 1)/(1 + 0 + 0))\times((2\times20)/(3\times40) + (1\times25)/(3\times100))/2\}\times$$
$$\times([(69\times40)/(40\times20)] + [(58\times25)/(50\times25)]) = 5{,}22\times4{,}51 = 23{,}54 - \text{лечение невыгодно.}$$

Через месяц при продолжении указанной терапии сохраняются эпизоды повышения АД до 180/110 мм рт.ст. Субъективно появился сухой кашель. Билирубин крови общий 17,4 мкм/л; глюкоза крови 4,3 ммоль/л; калий крови 3,8 ммоль/л; креатинин крови 63 мкм/л; мочевина крови 5,2 ммоль/л; холестерин крови общий 6,34 ммоль/л. По формуле:

$$\acute{A}_{(e)} = \{32\times((1 + 1 + 1)/(1 + 0 + 0))\times((2\times20)/(3\times40) + (1\times25)/(3\times100))/2\}\times$$
$$\times([(69\times40)/(40\times20)] + [(58\times25)/(50\times25)]) = 7{,}8\times4{,}51 = 35{,}18 -$$

несмотря на неизменность цены используемых препаратов снижение выгодности в результате отсутствия клинической эффективности.

Произведена замена эналаприла на периндоприл 4 мг (стоимость упаковки 214 рублей, 30 таблеток по 4 мг), гидрохлортиазида на индапамид 1,5 мг (стоимость упаковки 160 рублей, 30 таблеток по 1,5 мг), добавлен амлодипин 5 мг (стоимость упаковки 588 рублей, 30 таблеток по 10 мг).

Через месяц: стойкое снижение АД до целевых значений, прекращение кашля. Лабораторно: Билирубин крови общий 14,4 мкм/л; глюкоза крови 4,6 ммоль/л; калий крови 4,1 ммоль/л; креатинин крови 63 мкм/л; мочевина крови 5,3 ммоль/л; холестерин крови общий 6,12 ммоль/л. По формуле:

$$\acute{A}_{(e)} = \{12\times((1 + 0 + 0)/(1 + 0 + 1))\times((1\times4)/(3\times16) + (1\times1{,}5)/(3\times2{,}5) +$$
$$+ (1\times5)/(3\times20))/3\}\times([(214\times4)/(30\times4)] + [(160\times1{,}5)/(30\times1{,}5)] +)] +$$
$$+ [(588\times5)/(30\times10)]) = 0{,}06\times22{,}26 = 1{,}34 - \textit{лечение стало более выгодным (повышение выгодности до удовлетворительной).}$$

Вывод: замена антигипертензивных препаратов обоснована.

ЛИТЕРАТУРА К ГЛАВЕ

1. Блокаторы β1-рецепторов в комбинированной терапии больных гипертонической болезнью (Материалы IV Научн. конф. с межд. участ. «Современные проблемы экспериментальной и клинической медицины», 18-28 января 2007 г., Паттайа, Таиланд) / Н. А. Николаев [и др.] // Успехи современного естествознания – 2007. – № 1. – С. 78-79.

2. Диуретики в комбинированной терапии больных гипертонической болезнью / Н. А. Николаев [и др.] // Фундаментальные исследования (II Научная конференция с международным участием «Фундаментальные исследования», Санто-Доминго, Доминиканская Республика, 10-20 апреля 2007 года). – 2007. – № 7. – С. 56-57.

3. Ингибиторы АПФ в комбинированной терапии больных гипертонической болезнью (Гомеостаз и эндоэкология, V научная конференция с международным участием, 21-28 февраля 2007 г. Хургада, Египет) / Н. А. Николаев [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2007. – № 2. – С. 38.

4. Минимизация ксенобиотической нагрузки комбинированной антигипертензивной терапии / Н. А. Николаев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика (Приложение 1. «От диспансеризации к высоким технологиям»; Мат-лы Российского национального конгресса кардиологов), 2006. – Т. 5. – № 6. – С. 260.

5. Николаев Н. А. Блокаторы кальциевых каналов в комбинированной терапии больных гипертонической болезнью / Н.А. Николаев, Ю.В. Редькин, Д. А. Поташев // Успехи современного естествознания (Фундаментальные и прикладные проблемы медицины и биологии, IV научная международная конференция, 1-11 марта 2007, Гоа, Индия). – 2007. – № 3. – С. 93-94.

6. Николаев Н. А. Новые возможности оптимизации терапии больных ИБС в сочетании с артериальной гипертонией / Н. А. Николаев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 1. – С. 33-38

7. Николаев Н. А. Особенности антигипертензивной фармакотерапии больных гипертонической болезнью с сопутствующей патологией опорно-двигательной системы / Н. А. Николаев [и др.] // IV Всероссийская научно-практическая конференция «Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертонии», 4-5 марта 2008 г., Москва (тезисы) – 2008. – С. 15-16.

8. Николаев Н. А. Полифокальная антигипертензивная терапия – инновационный путь оптимизации лечебного процесса / Н. А. Николаев // Современные наукоемкие технологии (VI Научная международная конференция «Практический врач», 8-15 сентября 2007, Италия, Римини). – 2007. – № 12. – С. 79-80.

9. Николаев Н. А. Полифокальная антигипертензивная терапия (концепция) / Н. А. Николаев // Свидетельство на интеллектуальный продукт № 73200700074. ВНТИЦ. – М., 2007.

10. Николаев Н. А. Полифокальная терапевтическая система (определение, концепция, технология) / Н. А. Николаев // Свидетельство на интеллектуальный продукт № 73200700073. ВНТИЦ. – М., 2007.

11. Николаев Н. А. Принципы полифокальной терапии больных артериальной гипертонией / Н. А. Николаев // Современные наукоемкие технологии (Инновационные технологии в медицине, II научная международная конференция, 8-15 июля 2007, Испания, Коста-Брава). – 2007. – № 12. – С. 80-81.

12. Николаев Н. А. Способ количественной оценки результата антигипертензивной фармакотерапии / Н. А. Николаев // Заявка на изобретение № 2007140850. Приоритет от 02.11.2007 г.

13. Рамиприл в комбинированной терапии пожилых больных гипертонической болезнью / Н. А. Николаев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – Москва. – 2006. – № 6. – С. 50 – 54.

14. Редькин Ю. В., Николаев Н. А. Клиническая эффективность комбинированной терапии пожилых больных гипертонической болезнью. / Ю. В. Редькин, Н. А. Николаев // В сб. Актуальные вопросы внутренних болезней и липидологии / Под ред. проф. В.В. Белова. – Челябинск: Изд-во Татьяны Лурье, 2005. – С. 215 – 224.

15. Эффективность и безопасность бета-блокаторов в комбинированной терапии мужчин, больных гипертонической болезнью / Н. А. Николаев [и др.] // IV Всеросс. научно-практич. конференция «Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертонии», 4-5 марта 2008 г., Москва (тезисы) – 2008. – С. 49-50.

16. Nikolaev N. A. Features antihypertensive of therapy at sick of hypertonic illness with the accompanying pathology of impellent system / N. A. Nikolaev, J. V. Redkin, N. V. Tjurina // 2-nd Russian-Chinese international scientific conference of pharmacology «Fundamental pharmacology and pharmacy – clinical practice» (25-27 September, 2006). – Perm, 2006. – P. 124 – 125.

17. Воробьев П. А. Клинико-экономический анализ. 3-е изд. / П. А. Воробьев. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 778 с.

18. Николаев Н.А. Комбинированная терапия при гипертонической болезни: фармакоэкономические аспекты / Н. А. Николаев, Ю.В. Редькин // В сб. Актуальные вопросы внутренних болезней и липидологии / Под ред. проф. В.В. Белова. – Челябинск: Изд-во Татьяны Лурье, 2005. – С. 190 – 198.

19. Николаев Н. А. Способ оценки экономической эффективности результата антигипертензивной фармакотерапии / Н. А. Николаев // Патент РФ № 2362488 от 27.07.2009г.

20. Редькин Ю. В. Фармакоэкономическая эффективность различных схем комбинированной антигипертензивной терапии / Ю. В. Редькин, Н. А. Николаев // // Терапевтический архив. № 4, 2005. – С. 62-66.

21. Стародубов В. И. Клиническое управление: теория и практика / В. И. Стародубов, Т. К. Луговкина. – М.: Медицина, 2003. – 192 с.

22. Фармакоэкономические исследования в здравоохранении / Под ред. Б. И. Гельцера. – Владивосток: Дальнаука, 2002. – 272 с.

23. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / М.В. Авксентьева [и др.] – М.: Ньюдиамед, 2000. – 216 с.

ГЛАВА 6

Эпидемиология артериальной гипертензии и соматическая модель пациента

Для проверки эффективности использования разработанных инструментов количественной оценки результата антигипертензивной терапии в клинической практике было выполнено проспективное клиническое исследование выборки 1000 добровольцев, сформированной путём рандомизированного отбора из эпидемиологической выборки.

Сравнительная характеристика участников эпидемиологической и основной выборок

В исследование включили 1000 добровольцев (367 мужчин, 633 женщины), в возрасте от 35 лет и старше (средний возраст 63 года, медиана 60 лет), ранее включённых в эпидемиологическую выборку исследования и подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Важнейшим вопросом методологии исследования было обеспечение максимально возможного соответствия основной и эпидемиологической выборок по оцениваемым критериям. С этой целью эпидемиологическая выборка была разделена на 4 слоя, соответствующих возрастным группам неоридизации онтогенеза человека, из которых методом стратифицированной (по гендерному и количественному признакам) послойной рандомизации сформировали 4 слоя-подобия основной выборки (табл. 47). После завершения рандомизации слои основной выборки были вновь объединены в общую совокупность. Сформированная таким образом основная выборка по критериям Wald-Wolfowitz (*Z*) и Pirson была проверена на соответствие (отсутствие статистически значимых различий) эпидемиологической выборке.

Таблица 47

Распределение в эпидемиологической и основной выборках по возрастным группам

Вид распределения	Возраст обследованных, лет			
	35–49	50–59	60–69	70 и старше
Участники эпидемиологической выборки (n = 2100), человек / %	197 / 9,4	741 / 35,3	922 / 43,9	240 / 11,3
Участники основной выборки (n = 1000), человек / %	94 / 9,4	353 / 35,3	440 / 43,9	113 / 11,3

Было подтверждено, что исследуемые выборки тождественны по:

– основным физикальным факторам (абсолютное и процентное распределение по полу, распределения по возрасту, росту, весу, частоте сердечных сокращений, стажу артериальной гипертензии, показателям систолического и диастолического артериального давления) – табл. 48;

– основным факторам общего сердечно-сосудистого риска (отягощённый кардио-васкулярный семейный анамнез, курение, нерациональное питание, недостаточная физическая активность, избыточная масса тела) – табл. 49;

– основной клинической симптоматике, связываемой участниками исследования с повышенным артериальным давлением (головная боль, слабость, головокружение, нарушение сна, шум в ушах, зрительные феномены, тошнота и рвота, боль в области сердца) – табл. 50;

Таблица 48

Общая характеристика исследуемых выборок

Показатель выборки	Эпидемиологическая выборка (n = 2100)		Основная выборка (n = 1000)	
	M ± SE	Q_1–Me–Q_2	M ± SE	Q_1–Me–Q_2
Мужчины, абсолютное количество / %	771 / 40 %	–	367 / 40 %	–
Женщины, абсолютное количество / %	1329 / 60 %	–	633 / 60 %	–
Возраст, лет	63 ± 9,1	60	63 ± 8,0**	60
Рост, метров	1,69 ± 4,3	1,67	1,68 ± 4,3**	1,67
Вес, килограммов	84 ± 9,6	82	83 ± 9,8**	82
ЧСС, сокращений в минуту	66 ± 9,5	65	68 ± 9,1*	65
Стаж АГ, лет	12 ± 9,4	15	11 ± 7,2**	15
САД, мм рт.ст.	166 ± 44,7	169	169 ± 43,1**	168
ДАД, мм рт.ст.	92 ± 24,3	96	95 ± 21,8**	96

Примечание: Отсутствуют статистически значимые различия: * – по Wald-Wolfowitz runs test (Z), ($p < 0,05$); ** – по Pirson ($\chi^2 > 0,05$).

Таблица 49

Факторы общего сердечно-сосудистого риска в эпидемиологической и основной выборках

Фактор риска	Эпидемиологическая выборка (n = 2100)		Основная выборка (n = 1000)	
	Человек	%	Человек	%
Семейный анамнез, отягощённый в отношении ранних сердечно-сосудистых заболеваний	917	43,7	422	42,2
Курение, включая лиц, прекративших курение менее чем за 6 месяцев до даты опроса	434	20,7	209	20,9
Нерациональное питание, включая избыточное употребление поваренной соли	549	26,1	249	26,9
Низкая физическая активность, так охарактеризованная участником исследования	961	45,8	439	43,9
Избыточная масса тела, и(или) объём талии более 102 см для мужчин и более 88 см для женщин	1152	54,9	551	55,1

Примечание. Во всех случаях между выборками отсутствуют статистически значимые различия по Pirson ($\chi^2 > 0,05$).

Таблица 50

Симптомы ухудшения самочувствия, связываемые участниками исследования с АГ в эпидемиологической и основной выборках

Симптом	Эпидемиологическая выборка (n = 2100)		Основная выборка (n = 1000)	
	Человек	%	Человек	%
Головная боль	1993	94,9	956	95,6
Слабость, утомляемость	1747	83,2	822	82,2
Головокружение	1507	71,8	722	72,2
Нарушение сна	1449	68,9	690	69,0
Шум в ушах	1363	64,9	641	64,1
Мелькание «мушек»	793	37,8	382	38,2
Тошнота, рвота	399	18,9	190	19,0
Боль в области сердца	251	11,9	122	12,2
Баллы / частота в %, симптомов на 1 участника исследования	4,52	56,54	4,53	56,56

Примечание. Во всех случаях между выборками отсутствуют статистически значимые различия по Pirson ($\chi^2 > 0,05$).

– основным показателям лабораторного исследования крови (гемоглобин, СОЭ, ПТИ, МНО, глюкоза, общий билирубин, общий белок, общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности, триглицериды, креатинин, мочевина, калий, магний) – табл. 51;

– основным показателям электрофизиологической активности сердца (нарушение биоэнергетических процессов в миокарде, гипертрофия миокарда левых отделов сердца, нарушение проводимости по ножкам пучка Гиса) – табл. 52;

– основным ультразвуковым показателям структуры и гемодинамической функции сердца (размеры полостей и отделов сердца в систолу и диастолу, фракция выброса, конечные систолический и диастолический объёмы, ударный и минутный объёмы, масса миокарда левого желудочка) – табл. 53.

Таблица 51

Лабораторные показатели в эпидемиологической и основной выборках

Показатель	Эпидемиологическая выборка (n = 2100; M ± SE)	Основная выборка (n = 1000; M ± SE)
Гемоглобин, г/л	131,32 ± 4,21	131,43 ± 4,20
СОЭ, мм/ч	10,12 ± 1,19	10,06 ± 1,22
Глюкоза, ммоль/л	5,08 ± 0,42	5,04 ± 0,41
ПТИ, %	96,67 ± 4,61	97,01 ± 4,49
МНО, единиц	0,92 ± 0,29	0,91 ± 0,29
Билирубин общий, мкмоль/л	13,62 ± 1,41	13,21 ± 1,39
Белок общий, г/л	71,11 ± 1,12	71,13 ± 1,11
Холестерин, ммоль/л	6,12 ± 0,63	6,11 ± 0,63
Холестерин β-ЛП, ОЕ	54,47 ± 4,94	55,24 ± 4,93
Триглицериды, ммоль/л	1,49 ± 0,31	1,49 ± 0,29
Креатинин, мкмоль/л	73,91 ± 3,95	73,29 ± 3,43
Мочевина, ммоль/л	5,52 ± 0,79	5,53 ± 0,44
Калий, ммоль/л	4,12 ± 0,11	4,14 ± 0,11
Магний, ммоль/л	1,33 ± 0,23	1,34 ± 0,23

Примечание. Во всех случаях между выборками отсутствуют статистически значимые различия по Wald-Wolfowitz runs test (Z), ($p < 0,05$).

Таблица 52

Выявленные нарушения трофики, биоэнергетических процессов и проводимости в миокарде, в эпидемиологической и основной выборках

Показатель	Эпидемиологическая выборка (n = 2100)		Основная выборка (n = 1000)	
	человек	%	человек	%
Нарушение биоэнергетических процессов в миокарде	2066	98,4	978	97,8
Гипертрофия миокарда ЛП / ЛЖ	1721	81,9	822	82,2
Нарушение проводимости по ножкам пучка Гиса	374	17,8	176	17,6

Примечание. Во всех случаях между выборками отсутствуют статистически значимые различия по Pirson ($\chi^2 > 0,05$).

Выявленные, при указанных видах исследования, отклонения от физиологических и возрастных норм: показатели систолического и диастолического АД (табл. 48), факторы общего сердечно-сосудистого риска (табл.49), вегетативные симптомы (табл. 50), гиперлипидемия с дислипидемией (табл. 51), нарушения трофики, биоэнергетических процессов и проводимости в миокарде (табл. 52), кардиодилатационный синдром, гипертрофия отделов сердца и диастолическая дисфункция миокарда (табл. 53) также оказались сопоставимыми, и не демонстрировали статистически значимых различий между эпидемиологической и основной выборками.

Таблица 53

Основные показатели эхокардиографического исследования в эпидемиологической и основной выборках

Показатель	Эпидемиологическая выборка (n = 2100; M ± SE)	Основная выборка (n = 1000; M ± SE)
Внутренний диаметр УА, см	3,37 ± 0,03	3,35 ± 0,02
Размер полости ЛП, см	3,91 ± 0,02	3,89 ± 0,02
КДР полости ЛЖ, см	4,99 ± 0,03	4,99 ± 0,03
КСР полости ЛЖ, см	3,22 ± 0,03	3,23 ± 0,03
Размер диаст. полости ПЖ, см	2,32 ± 0,02	2,29 ± 0,03
Толщина МЖП, см	1,09 ± 0,04	1,09 ± 0,03
Толщина ЗСЛЖ, см	1,02 ± 0,02	1,02 ± 0,02
Фракция выброса, %	66,57 ± 0,92	66,61 ± 0,89
КСО, мл	41,48 ± 1,12	41,42 ± 0,99
КДО, мл	123,51 ± 3,62	124,07 ± 3,69
Ударный объем, мл	83,81 ± 3,93	85,55 ± 3,16
Минутный объем, л	5,03 ± 0,39	5,06 ± 0,39
Масса миокарда ЛЖ, г	219,84 ± 6,22	218,81 ± 6,39

Примечание. Во всех случаях между выборками отсутствуют статистически значимые различия по t-критерию Стьюдента для независимых выборок ($p < 0,05$).

Таким образом, тождественность выборок была расценена исследователем как достаточная, что позволило сформулировать утверждение о возможности экстраполяции результатов основной выборки на результаты эпидемиологической выборки, а соответственно – и на результаты генеральной совокупности в целом.

В основной выборке была выполнена оценка распределения контролируемых показателей в зависимости от пола участников исследования.

Морфоэпидемиология больных АГ и соматическая модель пациента

Изучая гендерные особенности основной выборки, основное внимание уделяли параметрам, наиболее тесно связанным с ведущей патологией: морфометрическим характеристикам; показателям, характеризующим артериальное давление; результатам лабораторного исследования.

В качестве инструментов статистического контроля использовали: среднее выборочное значение случаев (MEAN case) с округлением доли до второго знака, медиану случаев (MEDIAN case), минимальное выявленное значение (MIN case), максимальное выявленное значение (MAX case), 25-процентиль выборки (25th % case) и 75-процентиль выборки (75th % case). Процентильный диапазон ($V_{\pm 25\%}$) включает область значений Q_1–Me–Q_2 при правильном распределении и $V_{0,25}$–Me–$V_{0,75}$ при неправильном распределении.

Возрастное распределение женщин и мужчин в основной выборке (рис. 15) соответствовало показателям эпидемиологической выборки.

Средний возраст женщин составил 63,3 года (медиана 63 года), средний возраст мужчин – 61,4 года (медиана 59 лет).

Медианное смещение относительно среднего выборочного у мужчин свидетельствует о превалирующем снижении средневозрастной доли мужчин в выборке по мере увеличения возраста, что демонстрирует общую для популяции тенденцию. Область значений $V_{\pm 25\%}$ ограничивалась диапазоном 55–71 год для женщин, и 54–68 лет для мужчин. Распределение участников исследования по росту и массе тела представлено на рис. 16 и 17.

Средний рост женщин составил 162,2 см (медиана 162 см), мужчин – 172,8 см (медиана 173 см). Область значений $V_{\pm 25\%}$ ограничивалась диапазоном 158–166 см для женщин, 170–176 см. для мужчин. Исследуемые подвыборки продемонстрировали по этому признаку статистически значимые различия (Wald-Wolfowitz runs test (Z), $p = 0,0013$).

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	1943,29	1945,41
MEDIAN case	1943	1947
MIN case	1920	1921
MAX case	1964	1964
25th % case	1935	1938
75th % case	1951	1952

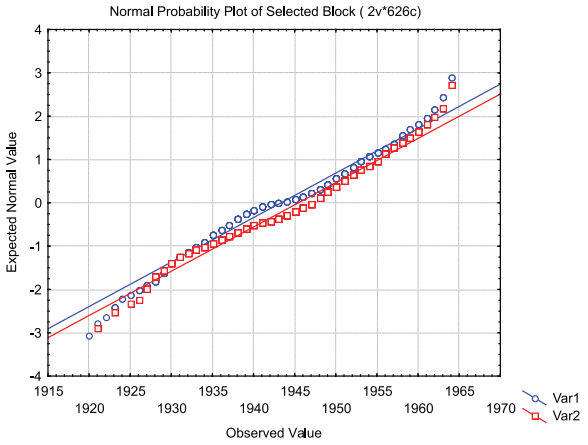


Рис. 15. Распределение женщин (Var. 1) и мужчин (Var. 2) по возрасту (дате рождения)

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	162,15	172,78
MEDIAN case	162	173
MIN case	142	148
MAX case	185	188
25th % case	158	170
75th % case	166	176

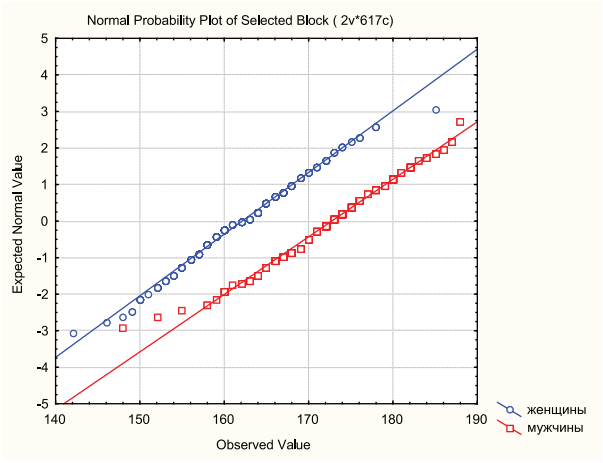


Рис. 16. Распределение женщин и мужчин по росту (см)

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	82,52	89,34
MEDIAN case	80	88
MIN case	38	57
MAX case	170	186
25th % case	71	80
75th % case	90	96

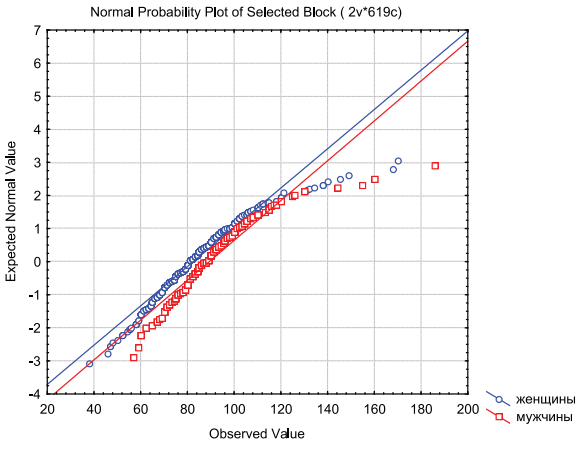


Рис. 17. Распределение женщин и мужчин по массе тела (кг)

Средние значения показателя массы тела у женщин составляли 82,5 кг (медиана 80 кг), у мужчин – 89,3 кг (медиана 88 кг). Область значений $V_{\pm 25\%}$ ограничивалась диапазоном 71–90 кг для женщин и 80–96 кг для мужчин.

Расчётные значения индекса массы тела (BMI – Body Mass Index, Qetelet) для женщин составили 31,39 кг/м^2 (медиана 30,5 кг/м^2), для мужчин – 29,88 кг/м^2 (медиана

29,4 кг/м²). Область значений $V_{\pm 25\%}$ находилась в диапазоне 28,5–32,6 кг/м² для женщин и 27,7–31,1 кг/м² для мужчин. Минимальные зарегистрированные значения BMI составляли 18,8 кг/м² у женщин и 21,9 кг/м² у мужчин, максимальные значения BMI – 50,1 и 52,7 кг/м² соответственно.

Таким образом, в исследуемой выборке показатели роста соответствуют таковым в популяции, при этом особенностью является характерная для участников исследования избыточная масса тела, в когорте женщин достигающая стадии ожирения 2 степени.

При этом показатели частоты сердечных сокращений (рис. 18), где с учётом возраста и индекса массы тела следовало ожидать тенденции к тахикардии, демонстрировали нормальную ЧСС, практически равную у женщин (среднее выборочное 66,0 сокр./мин, при медиане 65 сокр./мин) и мужчин (среднее выборочное 64,6 сокр./мин, при медиане 64 сокр./мин).

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	65,97	64,58
MEDIAN case	65	64
MIN case	39	40
MAX case	104	110
25th % case	59	56
75th % case	72	70

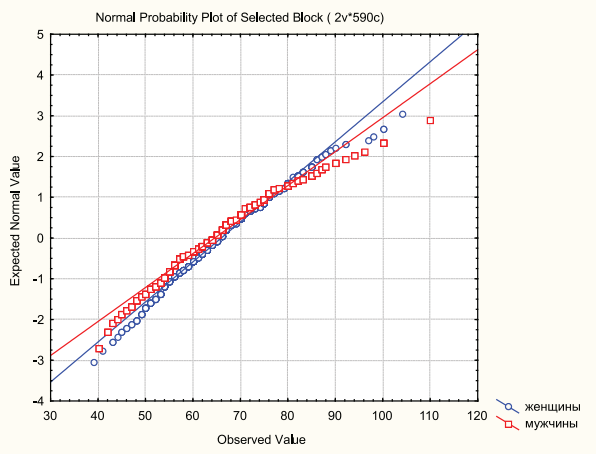


Рис. 18. Распределение женщин и мужчин по частоте сердечных сокращений (сокращений в минуту)

Область значений $V_{\pm 25\%}$ находилась в диапазоне 59–72 сокр./мин для женщин и 56–70 сокр./мин для мужчин. Одним из наиболее вероятных объяснений этого феномена является широкое (с частотой свыше 60 %) применение в популяции бета-адреноблокаторов.

Одним из важнейших направлений исследования была оценка профиля артериального давления (рис. 19–22). Учитывая патогенез развития АГ и установленные критерии включения (возраст участников, степень и стадия заболевания, общий сердечно-сосудистый риск), следовало ожидать существенного стажа зарегистрированной артериальной гипертензии. Действительно, среднее выборочное по стажу АГ у женщин составило 17,4 года (медиана 15 лет), у мужчин – 14,5 года (медиана 12 лет). При этом диапазон стажа зарегистрированной АГ у женщин составил 57 лет (стаж от 4 до 61 года), у мужчин – 41 год (стаж от 3 до 44 лет). Область значений $V_{\pm 25\%}$ ограничивалась диапазоном 10–22 года для женщин, и 8–19 лет для мужчин (рис. 19). Отмеченная в когорте женщин тенденция к увеличению доли участников исследования с большим стажем АГ, с нарастанием этой доли по мере увеличения возраста, в первую очередь объясняется большей продолжительностью женщин в популяции, что нашло полное отражение в исследуемой выборке.

Максимальные показатели систолического АД в когорте женщин практически по всем статистическим характеристикам оказались на 10 мм рт.ст. выше, чем у мужчин (рис. 20). Среднее выборочное для женщин составило 201,3 мм рт.ст. (медиана 200 мм рт. ст), для мужчин – 192,3 мм рт.ст. (медиана 190 мм рт.ст.). Область значений $V_{\pm 25\%}$ находилась в диапазоне 180–220 мм рт.ст. для женщин и 170–210 мм рт.ст. для мужчин, а пиковые значения составили 310 и 300 мм рт.ст. соответственно.

Максимальные показатели диастолического АД не демонстрировали таких различий между когортами (рис. 21). Среднее выборочное для женщин составило 111,0 мм рт. ст. (медиана 110 мм рт.ст), для мужчин – 107,7 мм рт.ст. (медиана 100 мм рт.ст.). Область значений $V_{\pm 25\%}$ находилась в диапазоне 100–120 мм рт.ст. для женщин и 100–110 мм рт.ст. для мужчин, а пиковые значения были одинаковыми и составили 180 мм рт.ст.

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	17,37	14,46
MEDIAN case	15	12
MIN case	4	3
MAX case	61	44
25th % case	10	8
75th % case	22	19

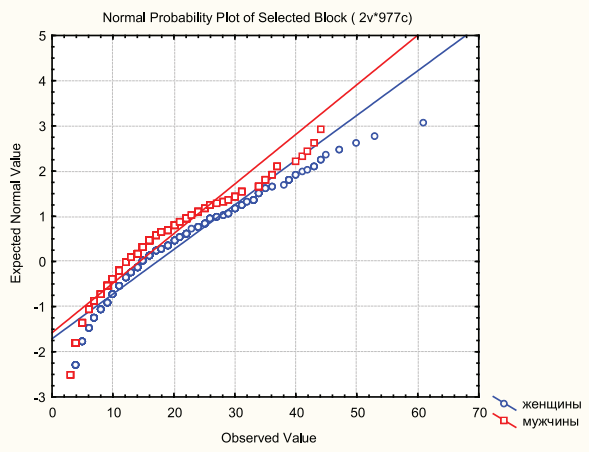


Рис. 19. Распределение женщин и мужчин по стажу зарегистрированной АГ (лет)

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	201,29	192,31
MEDIAN case	200	190
MIN case	140	140
MAX case	310	300
25th % case	180	170
75th % case	220	210

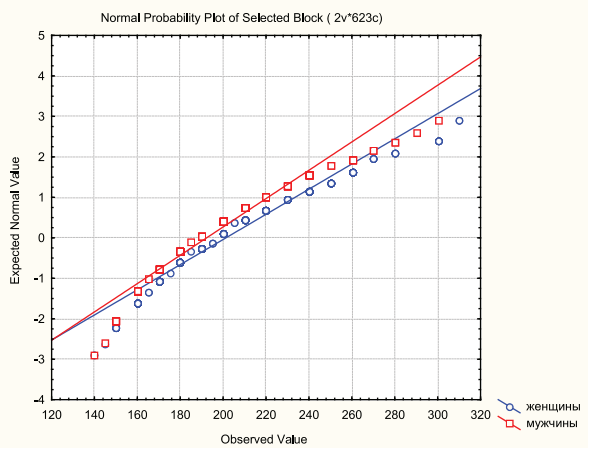


Рис. 20. Распределение женщин и мужчин по показателю максимального САД (мм рт.ст.)

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	110,98	107,73
MEDIAN case	110	100
MIN case	80	80
MAX case	180	180
25th % case	100	100
75th % case	120	110

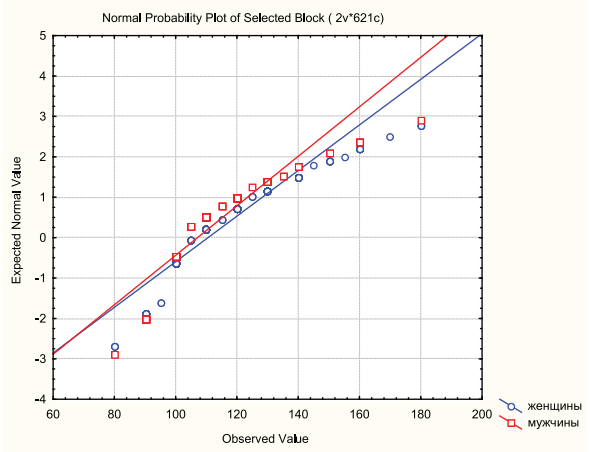


Рис. 21. Распределение женщин и мужчин по показателю максимального диастолического артериального давления (мм рт.ст.)

Сравнительная оценка адаптированного АД (рис. 22) показала, что при высокой степени подобия усреднённых значений (среднее выборочное составило 134,3 мм рт.ст. у женщин и 131,2 мм рт.ст. у мужчин, медиана в обоих случаях 130 мм рт.ст.), пиковые показатели были существенно более высокими у женщин (200 мм рт.ст. против 170 мм рт.ст. у мужчин), при этом область значений $V_{\pm 25\%}$ в когортах была идентичной (диапазон 120–140 мм рт.ст.).

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	134,32	131,24
MEDIAN case	130	130
MIN case	90	90
MAX case	200	170
25th % case	120	120
75th % case	140	140

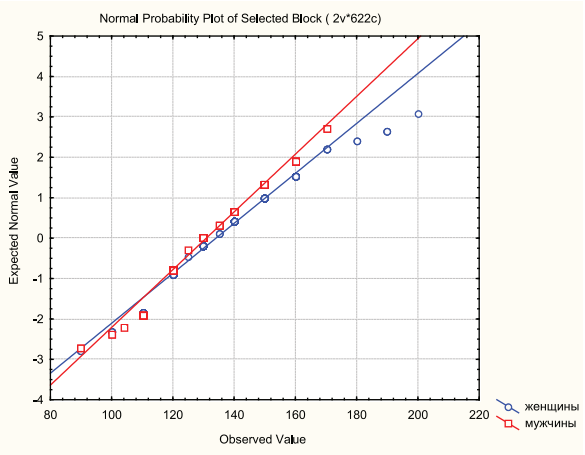


Рис. 22. Распределение женщин и мужчин по показателю адаптированного систолического артериального давления (мм рт.ст.)

При клиническом исследовании крови и мочи результаты в целом соответствовали возрастным и половым нормам. Статистически значимые различия между женщинами и мужчинами наблюдались лишь по уровню общего гемоглобина (средние выборочные 127,3 и 143,3 г/л соответственно; Wald-Wolfowitz runs test (Z), p = 0,003) и показателю СОЭ (средние выборочные 11,1 и 7,9 мм/ч соответственно; Wald-Wolfowitz runs test (Z), p = 0,048).

Биохимическое исследование крови включало основные показатели пигментного (общий билирубин), белкового (общий белок, креатинин, мочевина), углеводного (глюкоза), липидного (общий холестерин, холестерин бета-липопротеидов, триглицериды), электролитного (калий, магний) обменов и оценку протромбинового индекса (рис. 23–33).

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	13,17	14,88
MEDIAN case	12	13,3
MIN case	7,5	2
MAX case	31,7	39,9
25th % case	10,8	11,2
75th % case	14,7	17,4

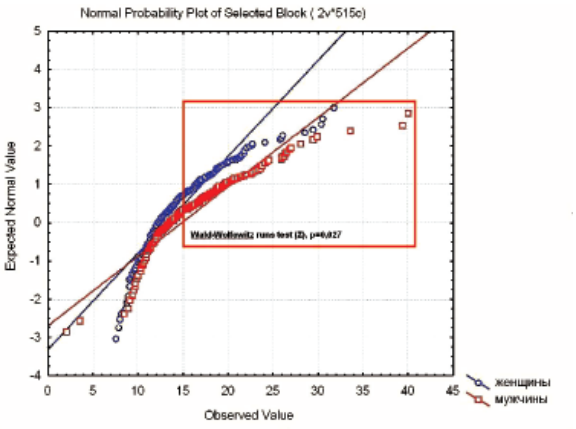


Рис. 23. Показатели концентрации билирубина сыворотки крови в когортах женщин и мужчин (мкмоль/л)

Уровень общего билирубина в когортах соответствовал пределам нормы: среднее выборочное у женщин 13,2 мкмоль/л (медиана 12 мкмоль/л), у мужчин – 14,9 мкмоль/л (медиана 13,3 мкмоль/л. Область значений $V_{\pm 25\%}$ ограничивалась диапазоном 10,8-14,7мкмоль/л для женщин, и 11,2–17,4 мкмоль/л для мужчин. При этом с уровня 15 мкмоль/л и выше в когортах наблюдалось нарастание статистически значимых различий: средние выборочные 26,1 мкмоль/л у женщин и 35,7 мкмоль/л у мужчин; Wald-Wolfowitz runs test (Z), p = 0,027 (рис. 23).

Соответствовал норме и уровень глюкозы цельной венозной крови: среднее выборочное у женщин составляло 5,1 ммоль/л (медиана 4,7 ммоль/л), у мужчин – 5,3 ммоль/л (медиана 4,8 ммоль/л. Область значений $V_{\pm 25\%}$ ограничивалась диапазоном 4,1–5,4 ммоль/л для женщин, и 4,2–5,7 ммоль/л для мужчин (рис. 24).

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	5,07	5,29
MEDIAN case	4,7	4,8
MIN case	3,2	3,2
MAX case	16	17,8
25th % case	4,1	4,2
75th % case	5,4	5,7

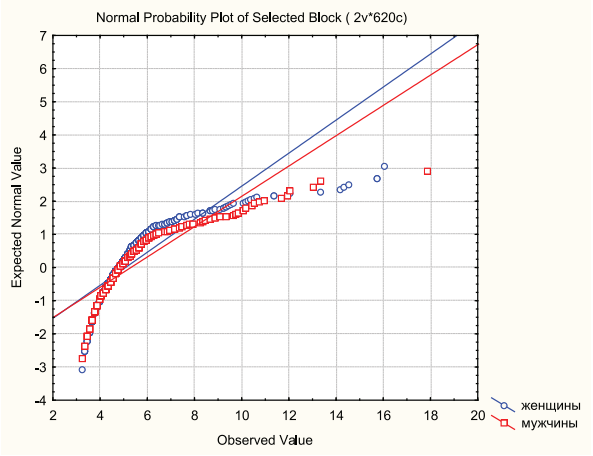


Рис. 24. Показатели концентрации глюкозы цельной венозной крови в когортах женщин и мужчин (ммоль/л)

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	71,56	70,92
MEDIAN case	71	71
MIN case	61	60
MAX case	84	84
25th % case	69	68
75th % case	74	74

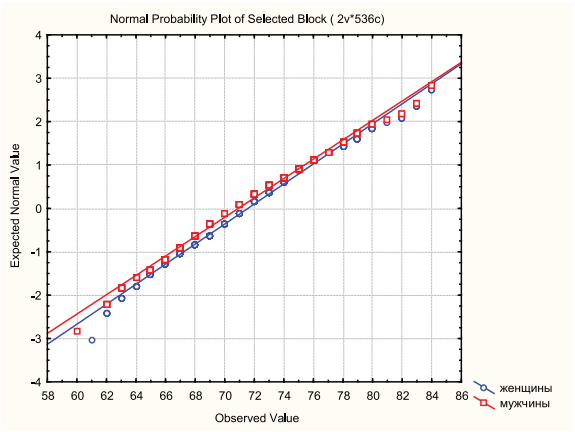


Рис. 25. Показатели концентрации общего белка сыворотки крови в когортах женщин и мужчин (г/л)

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	99,58	121,13
MEDIAN case	86,6	112,25
MIN case	60,1	65,2
MAX case	446,3	265,2
25th % case	76,1	97,6
75th % case	96,7	134,4

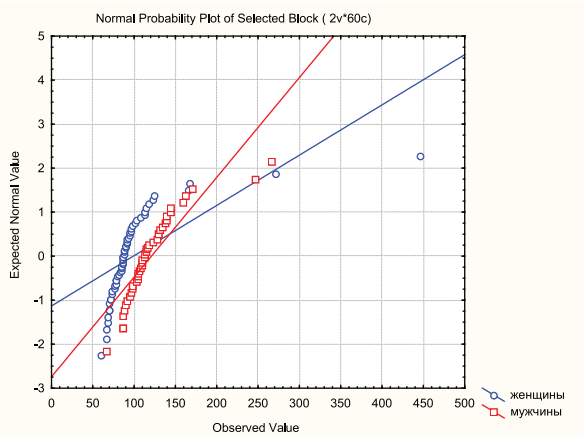


Рис. 26. Показатели концентрации креатинина сыворотки крови в когортах женщин и мужчин (мкмоль/л)

В пределах возрастных и половых норм находились показатели общего белка (рис. 25), креатинина (рис. 26) и мочевины (рис. 27). Статистически значимое различие между когортами по показателю креатинина (средние выборочные 99,6 мкмоль/л у женщин и 121,1 мкмоль/л у мужчин; Wald-Wolfowitz runs test (Z), p = 0,0026) соответствовало естественным гендерным различиям.

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	5,91	6,17
MEDIAN case	5,7	6,1
MIN case	0,6	1,2
MAX case	17,6	14
25th % case	4,7	4,9
75th % case	6,9	7,2

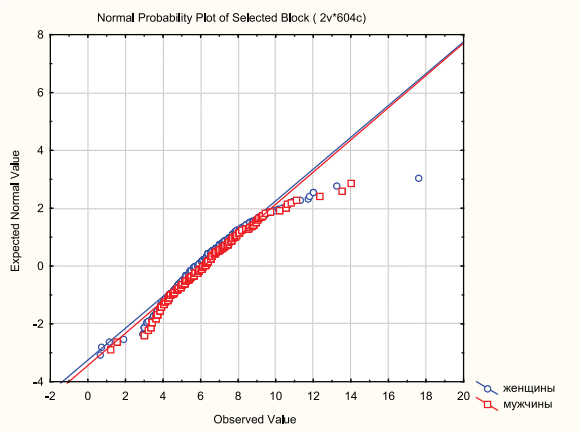


Рис. 27. Показатели концентрации мочевины сыворотки крови в когортах женщин и мужчин (ммоль/л)

При оценке ключевых показателей липидного обмена были получены следующие результаты:

– по общему холестерину среднее выборочное у женщин составляло 6,5 ммоль/л (медиана 6,4 ммоль/л), у мужчин – 6,1 ммоль/л (медиана 6 ммоль/л). Область значений $V_{\pm 25\%}$ ограничивалась диапазоном 5,6–7,5 ммоль/л для женщин, и 5,3–7,8 ммоль/л для мужчин (рис. 28);

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	6,52	6,07
MEDIAN case	6,4	6
MIN case	2,9	2,9
MAX case	10,9	12,4
25th % case	5,6	5,3
75th % case	7,5	6,8

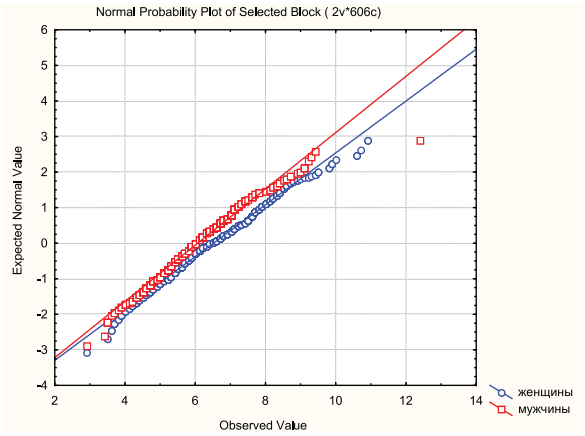


Рис. 28. Показатели концентрации общего холестерина сыворотки крови в когортах женщин и мужчин (ммоль/л)

– по холестерину бета-липопротеидов среднее выборочное у женщин составляло 57,8 ОЕ (медиана 56 ОЕ), у мужчин – 57,4 ОЕ (медиана 55 ОЕ). Область значений $V_{\pm 25\%}$ ограничивалась диапазоном 46–68 ОЕ для женщин, и 46–66 ОЕ для мужчин (рис. 29);

– по триглицеридам среднее выборочное у женщин составляло 1,7 ммоль/л (медиана 1,5 ммоль/л), у мужчин – 1,8 ммоль/л (медиана 1,6 ммоль/л). Область значений $V_{\pm 25\%}$ ограничивалась диапазоном 1,1–2,1 ммоль/л для женщин, и 1,1–2,3 ммоль/л для мужчин (рис. 30).

Расчётный индекс атерогенности в когортах составлял 3,68 УЕ для женщин (медиана 3,4 УЕ) и 3,54 УЕ для мужчин (медиана 3,4 УЕ). Таким образом, как у мужчин, так и у женщин, участвующих в исследовании, были выявлены признаки гиперлипидемии и дислипидемии, с высоким риском развития коронарной окклюзии.

Из электролитного спектра крови интерес представляло исследование содержания калия и магния, регулирующих сократительную функцию миокарда. Оказалось, что исследуемые показатели, как калия, так и магния, в когортах соответствовали норме.

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	57,78	57,35
MEDIAN case	56	55
MIN case	21	23
MAX case	116	123
25th % case	46	46
75th % case	68	66

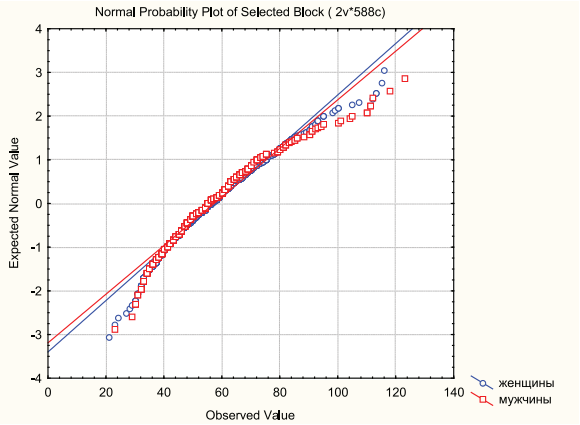


Рис. 29. Показатели концентрации холестерина бета-липопротеидов сыворотки крови в когортах женщин и мужчин (ОЕ)

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	1,69	1,77
MEDIAN case	1,5	1,6
MIN case	0,5	0,5
MAX case	5,4	4,9
25th % case	1,1	1,1
75th % case	2,1	2,3

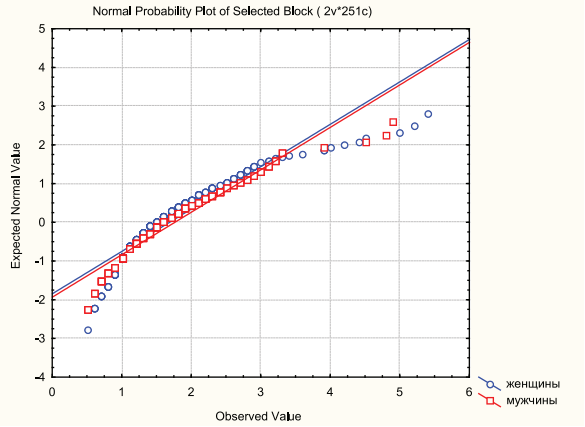


Рис. 30. Показатели концентрации триглицеридов сыворотки крови в когортах женщин и мужчин (ммоль/л)

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	4,48	4,57
MEDIAN case	4,5	4,5
MIN case	3,4	3,2
MAX case	5,9	6,6
25th % case	4,1	4,2
75th % case	4,8	4,9

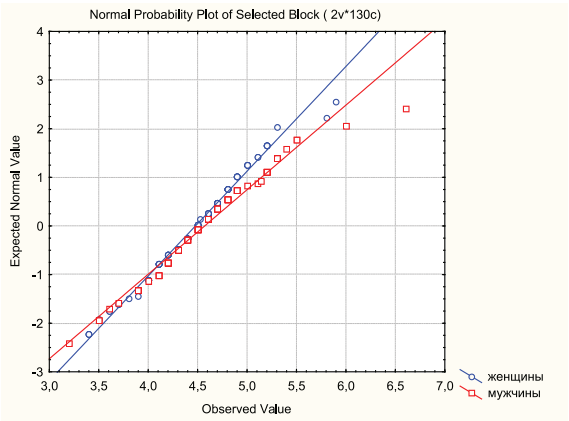


Рис. 31. Показатели концентрации калия сыворотки крови в когортах женщин и мужчин (ммоль/л)

По калию среднее выборочное у женщин составляло 4,5 ммоль/л (медиана 4,5 ммоль/л), у мужчин – 4,6 ммоль/л (медиана 4,5 ммоль/л). Область значений $V_{\pm 25\%}$ ограничивалась диапазоном 4,1–4,8 ммоль/л для женщин, и 4,2–4,39 ммоль/л для мужчин (рис. 31).

По магнию среднее выборочное у женщин составляло 1,2 ммоль/л (медиана 1,1 ммоль/л), у мужчин – 1,1 ммоль/л (медиана 1,1 ммоль/л). Область значений $V_{\pm 25\%}$ как у женщин, так и у мужчин ограничивалась диапазоном 0,9–1,3 ммоль/л (рис. 32).

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	1,15	1,11
MEDIAN case	1,1	1,1
MIN case	0,4	0,2
MAX case	4,6	2,7
25th % case	0,9	0,9
75th % case	1,3	1,3

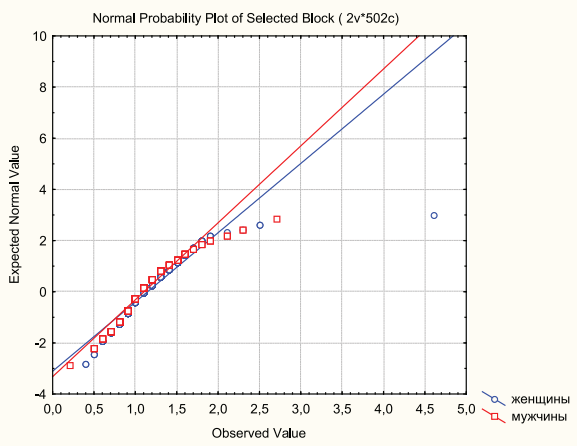


Рис. 32. Показатели концентрации магния сыворотки крови в когортах женщин и мужчин (ммоль/л)

При анализе распределений по критерию концентрации калия была выявлена интересная особенность – эффект «перекреста» (рис. 31): концентрации калия менее 4 ммоль/л значимо чаще встречались в когорте женщин (Wald-Wolfowitz runs test (Z), p = 0,0048), концентрации калия 4–4,5 ммоль/л в когортах встречались с равной частотой, а концентрации калия более 4,5 ммоль/л значимо чаще встречались в когорте мужчин (Wald-Wolfowitz runs test (Z), p = 0,0041). Распределения концентраций магния вне зависимости от их величины, при этом встречались с практически равной частотой (рис. 32).

Состояние свёртывающей системы крови оценивали по протромбиновому индексу (ПТИ). Оказалось, что указанный показатель в когортах распределялся идентично: как у женщин, так и у мужчин среднее выборочное составляло 99,1 усл. % (медиана 100 усл. %), а область значений $V_{\pm 25\%}$ ограничивалась диапазоном 95–100 усл. % (рис. 33).

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	98,05	98,11
MEDIAN case	100	100
MIN case	63	64
MAX case	112	116
25th % case	95	95
75th % case	100	100

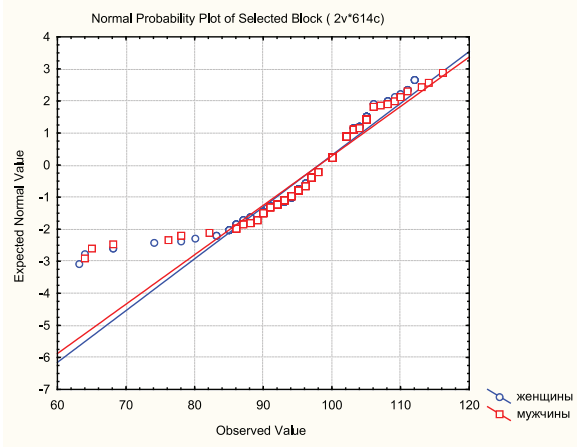


Рис. 33. Показатели протромбинового индекса в когортах женщин и мужчин (усл. %)

Важным направлением общей характеристики участников исследования являлась сравнительная оценка в когортах основных морфологических характеристик миокарда (рис. 34–41). Для целей настоящего исследования использовали следующие критерии нормы: внутренний диаметр основания аорты 1,8–3,0 см, размер полости левого предсердия 1,85–3,3 см, размер полости правого желудочка 0,95–2,05 см, конечный диастолический размер полости левого желудочка 4,6–5,7 см, конечный систолический размер полости левого желудочка 3,1–4,3 см, толщина задней стенки левого желудочка в диастолу 0,95–1,1 см, толщина межжелудочковой перегородки 0,75–1,0 см, фракция выброса (глобальная сократимость) левого желудочка 55–60 %.

У большинства участников исследования были выявлены признаки ремоделирования миокарда. Показатели внутреннего диаметра основания аорты свидетельствовали о её дилатации у женщин (среднее выборочное 3,28 см, медиана 3,3 см) и мужчин (среднее выборочное 3,62 см, медиана 3,6 см). Область значений $V_{\pm 25\%}$ ограничивалась диапазоном 3,0–3,5 см для женщин, и 3,3–3,9 см для мужчин, что демонстрирует преобладание этого признака в исследуемой выборке (рис. 34).

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	3,28	3,62
MEDIAN case	3,3	3,6
MIN case	2,3	2,7
MAX case	4,4	5,5
25th % case	3	3,3
75th % case	3,5	3,9

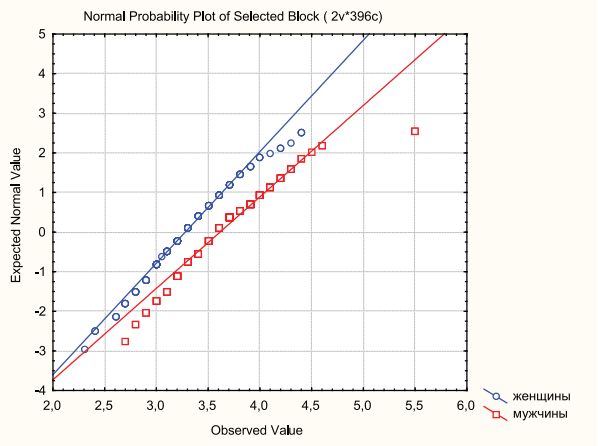


Рис. 34. Показатели внутреннего диаметра основания аорты в когортах женщин и мужчин (см)

Эта же тенденция наблюдалась и при оценке размера полости левого предсердия (рис. 35). У женщин среднее выборочное составляло 3,98 см (медиана 4,0 см), у мужчин – 4,17 см, медиана 4,2 см). Область значений $V_{\pm 25\%}$ ограничивалась диапазоном 3,6–4,3 см для женщин, и 3,9–4,4 см для мужчин.

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	3,97	4,17
MEDIAN case	4	4,2
MIN case	2,2	3
MAX case	6	5,8
25th % case	3,6	3,9
75th % case	4,3	4,4

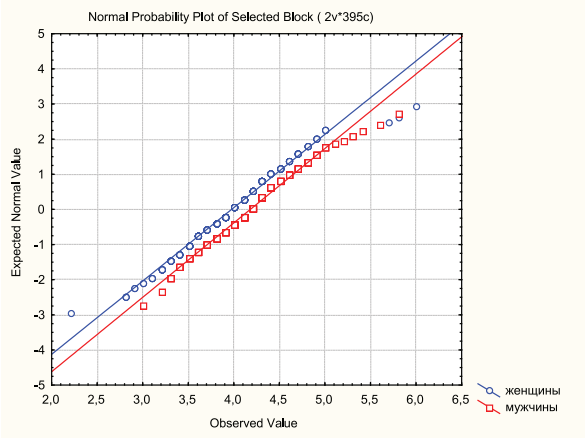


Рис. 35. Показатели размера полости левого предсердия в когортах женщин и мужчин (см)

Размеры полости правого желудочка также превышали норму (рис. 36). У женщин среднее выборочное по этому показателю составляло 2,22 см (медиана 2,2 см), у мужчин – 2,42 см, медиана 2,4 см). Область значений $V_{\pm 25\%}$ ограничивалась диапазоном 1,9–2,5 см для женщин, и 2,2–2,6 см для мужчин.

В то же время, эхокардиографические характеристики состояния левого желудочка свидетельствовали об относительной морфологической сохранности этого отдела сердца. Показатели КСР левого желудочка у женщин (среднее выборочное 3,23 см, медиана 3,2 см) и мужчин (среднее выборочное 3,69 см, медиана 3,6 см) находились в пределах нормы. Область значений $V_{\pm 25\%}$ ограничивалась диапазоном 2,9–3,4 см для женщин, и 3,3–4,0 см для мужчин (рис. 37).

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	2,22	2,42
MEDIAN case	2,2	2,4
MIN case	1,1	1,1
MAX case	4	3,9
25th % case	1,9	2,2
75th % case	2,5	2,6

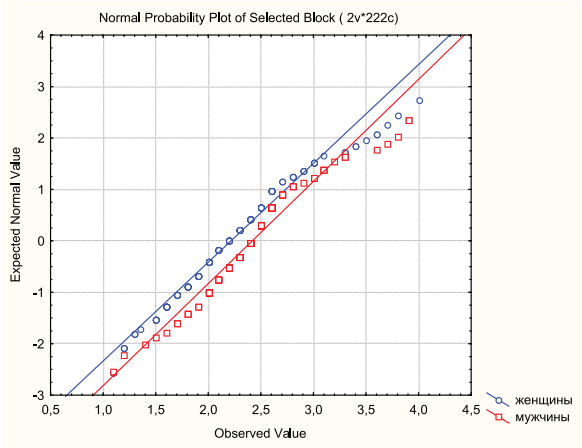


Рис. 36. Показатели размера полости правого желудочка в когортах женщин и мужчин (см)

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	3,23	3,69
MEDIAN case	3,2	3,6
MIN case	2	2,5
MAX case	6,9	5,9
25th % case	2,9	3,3
75th % case	3,4	4

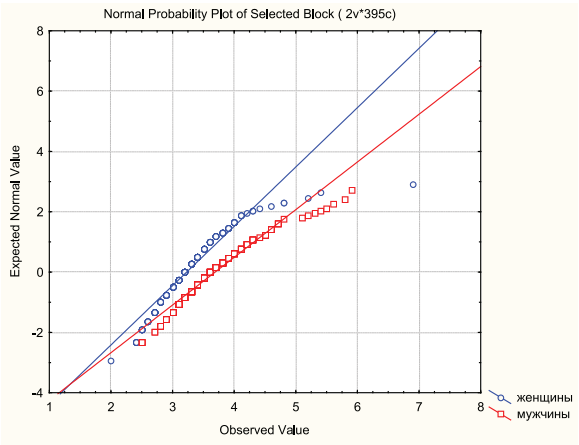


Рис. 37. Показатели конечного систолического размера (КСР) левого желудочка в когортах женщин и мужчин (см)

Соответствовали норме и показатели КДР левого желудочка (рис. 38). У женщин среднее выборочное составляло 5,08 см (медиана 5,1 см), у мужчин – 5,49 см (медиана 5,4 см) находились в пределах нормы. Область значений $V_{\pm 25\%}$ ограничивалась диапазоном 4,8–5,4 см для женщин, и 5,1–5,8 см для мужчин. Таким образом, признаки дилатации левого желудочка определялись менее чем у 25 % участников исследования.

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	5,08	5,49
MEDIAN case	5,1	5,4
MIN case	3,3	4,1
MAX case	8,6	7,3
25th % case	4,8	5,1
75th % case	5,4	5,8

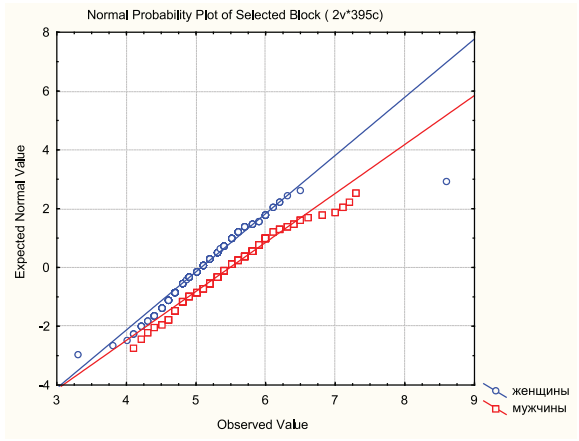


Рис. 38. Показатели конечного диастолического размера (КДР) левого желудочка в когортах женщин и мужчин (см)

Толщина задней стенки левого желудочка (рис. 39) и межжелудочковой перегородки (рис. 40) подтверждали ремоделирование миокарда. И если показатели ЗСЛЖ находились в пределах верхних границ нормы – у женщин среднее выборочное 1,01 см (медиана 1,0 см), у мужчин среднее выборочное 1,05 см (медиана 1,0 см), область значений $V_{\pm 25\%}$ в обеих когортах составляла 0,9–1,1см, то МЖП была гипертрофирована и в когорте женщин (среднее выборочное 1,07 см, медиана 1,1 см) и в когорте мужчин (среднее выборочное 1,14 см, медиана 1,2 см). Область значений $V_{\pm 25\%}$ ограничивалась при этом диапазонами 0,9–1,2 и 1,0–1,2 см соответственно.

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	1,01	1,05
MEDIAN case	1	1
MIN case	0,6	0,8
MAX case	1,5	2
25th % case	0,9	0,9
75th % case	1,1	1,1

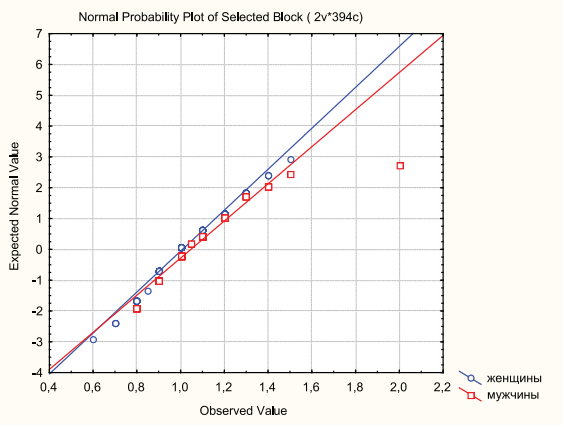


Рис. 39. Показатели толщины задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) у женщин и мужчин (см)

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	1,07	1,14
MEDIAN case	1,1	1,2
MIN case	0,6	0,7
MAX case	2	1,8
25th % case	0,9	1
75th % case	1,2	1,2

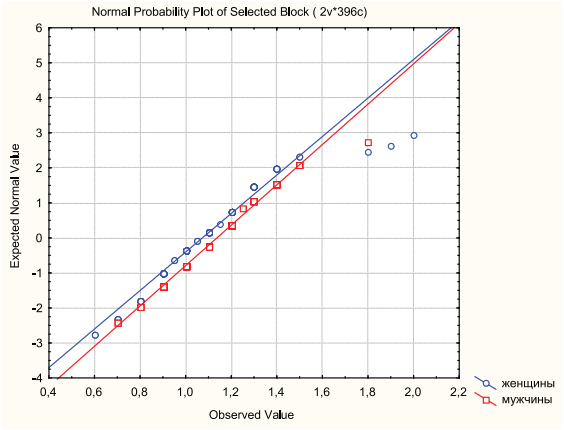


Рис. 40. Показатели толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) у женщин и мужчин (см)

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	65,50	59,99
MEDIAN case	65,4	61
MIN case	38,9	36
MAX case	84,9	82
25th % case	62	55
75th % case	70	65,5

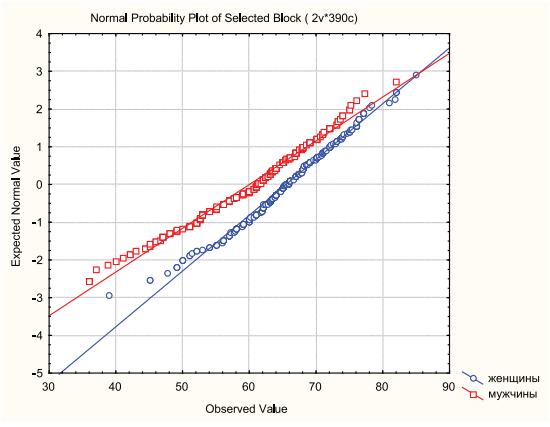


Рис. 41. Показатели фракции выброса (ФВ) в когортах женщин и мужчин (об.%)

При этом показатели фракции выброса у женщин (среднее выборочное 65,5 %, медиана 65,4 % см) и мужчин (среднее выборочное 59,99 %, медиана 61,0 %) в целом соответствовали норме. Область значений $V_{\pm 25\%}$ ограничивалась диапазоном 62–70 % для женщин, и 55–65,5 % для мужчин (рис. 41).

Расчётные показатели состояния миокарда у женщин и мужчин отражены в табл. 54 и 55. При оценке эхокардиографических маркёров у женщин оказалось, что в целом в когорте большинство медианных показателей (за исключением массы миокарда левого желудочка) соответствуют пределам нормы. Однако величина средне взвешенного ИММ ЛЖ (114,4 г/м^2) и параметры квартильного размаха ($Q_{25\text{-th}\%}$– $Q_{75\text{-th}\%}$) свидетельствуют, что у каждой третьей женщин, участвующей в исследовании, ремоделирование миокарда достигло уровня гипертрофии (табл. 54).

Таблица 54

Расчётные показатели эхокардиографического исследования у женщин

Показатель	Женщины (n = 633)			
	Me ± Q	$Q_{25\text{-th}\%}$	$Q_{75\text{-th}\%}$	Mean
Конечный систолический объём (КСО), мл [норма 35–60 мл]	40,9 ± 7,6	32,2	47,4	40,88
Конечный диастолический объём (КДО), мл [норма 100–135 мл]	123,8 ± 16,9	107,5	141,3	123,26
Ударный объём (УО), мл [норма 60–100 мл]	82,9 ± 9,3	75,3	93,9	82,38
Минутный объём (МО), л./мин [норма 4,5–5,5 л/мин]	5,47 ± 1,2	4,4	6,8	5,43
Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), г [норма 95 – 141 г]	200,7 ± 50,8	147,7	249,3	199,07
Индекс массы миокарда левого желудочка, г [норма < 110 г/м^2]	108,4 ± 22,2	85,4	129,8	114,4

Те же, хотя и несколько менее выраженные тенденции, выявляются при оценке эхокардиографических маркёров у мужчин. Величина средне взвешенного ИММЖ (119,6 г/м^2) и параметры квартильного размаха ($Q_{25\text{-th}\%}$– $Q_{75\text{-th}\%}$) демонстрируют наличие гипертрофии миокарда у каждого четвёртого мужчины, участвующего в исследовании (табл. 55).

Таблица 55

Расчётные показатели эхокардиографического исследования у мужчин

Показатель	Мужчины (n = 367)			
	Me ± Q	$Q_{25\text{-th}\%}$	$Q_{75\text{-th}\%}$	Mean
Конечный систолический объём (КСО), мл [норма 40–65 мл]	54,4 ± 12,9	44,1	70,0	54,15
Конечный диастолический объём (КДО), мл [норма 110–145 мл]	141,3 ± 21,4	123,8	166,6	141,26
Ударный объём (УО), мл [норма 70–100 мл]	86,9 ± 8,40	79,7	96,6	87,11
Минутный объём (МО), л/мин [норма 4,5–5,5 л/мин]	5,6 ± 1,2	4,5	6,8	5,63
Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), г [норма 135–183 г]	234,7 ± 52,4	175,5	280,3	234,21
Индекс массы миокарда левого желудочка, г [норма < 125 г/м^2]	116,2 ± 21,8	88,6	132,2	119,6

Ещё одним направлением исследования являлась оценка распространённости в когортах сопутствующей (по отношению к АГ) соматической патологии. В качестве инструментов статистического контроля по этому признаку использовали: выборку значимых наблюдений (VALIDN case); выборку количества случаев (SUM case); долю значимых случаев в когорте, выраженную в процентах (% case); статистический шанс (RATIO case); отношение шансов в когорте женщин (ODDS ratio 1); отношение шансов в когорте мужчин (ODDS ratio 2).

Отношение шансов интерпретировали по SSRu: при ODDS ratio < 1 шанс реализации события в выбранной когорте меньше шанса реализации события в альтернативной когорте; при ODDS ratio > 1 шанс реализации события в выбранной когорте больше шанса

реализации события в альтернативной когорте; при ODDS ratio = 1 шансы реализации событий равны.

Из сопутствующей патологии ведущей по объёму являлась группа кардиоваскулярных заболеваний и состояний (рис. 42–45), включающая ишемическую болезнь сердца (в формах стабильной стенокардии и постинфарктного кардиосклероза), дилатационное ремоделирование миокарда и прочие кардиоваскулярные заболевания.

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
VALIDN case	360	299
SUM case	360	299
% case	56,87	81,47
RATIO case	0,57	0,81
ODDS ratio 1	0,7	–
ODDS ratio 2	–	1,42

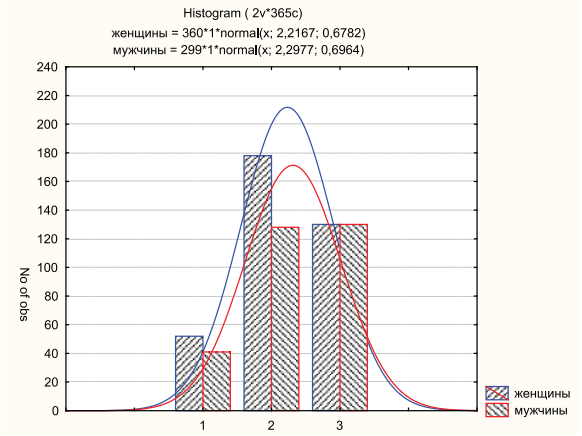


Рис. 42. Распределение женщин и мужчин по распространённости стенокардии (распределение по ФК, случаев в когорте)

Стабильная стенокардия являлась наиболее распространённой кардиоваскулярной патологией, встречаясь более чем у 55% женщин и 80% мужчин (рис. 42). I функциональный класс стенокардии был зарегистрирован у 52 женщин (8,2%) и 40 мужчин (10,9%), II функциональный класс – у 179 женщин (28,3%) и 130 мужчин (35,4%), III–IV функциональный класс – у 129 женщин (20,4%) и 129 мужчин (35,1%).

Видно, что у исследуемой категории больных, при значительно более высокой вероятности развития стенокардии у мужчин (отношение шансов 1,42), у них же отмечается и более тяжелое течение этого заболевания: доля стенокардии I ФК от общего количества случаев составляет 14,4% у женщин и 13,4% у мужчин, II ФК – 49,7% у женщин и 43,5% у мужчин, III–IV ФК – у 35,8% женщин и у 43,1% мужчин.

Ещё более ярко эта тенденция наблюдается при оценке развития кардиоваскулярных катастроф (рис. 43). Оказалось, что к моменту включения в исследование инфаркт миокарда перенесли каждая восьмая женщина (12,6%) и каждый второй мужчина (51,7%), при этом риск реализации этого коронарного события у мужчин был в 16 раз выше, чем у женщин (отношение шансов для мужчин 4,0 против 0,25 для женщин).

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
VALIDN case	80	190
SUM case	80	190
% case	12,64	51,72
RATIO case	0,13	0,52
ODDS ratio 1	0,25	–
ODDS ratio 2	–	4,0

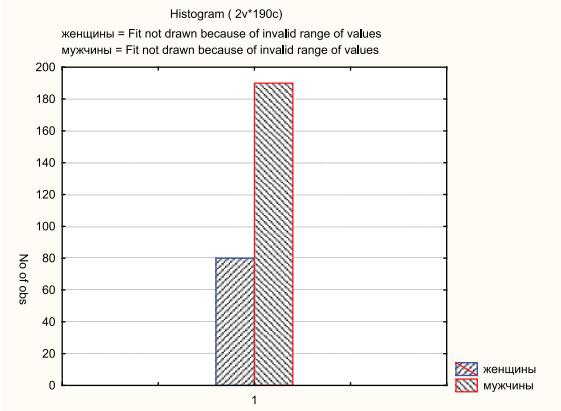


Рис. 43. Распределение женщин и мужчин по распространённости постинфарктного кардиосклероза (случаев в когорте)

С близкой частотой в когортах регистрировали дилатационную стадию ремоделирования миокарда (рис. 44). Для целей настоящего исследования в качестве критерия дилатационного ремоделирования (dilatacio cordis) принимали зарегистрированное при ультразвуковом исследовании увеличение полости хотя бы одного отдела сердца с превышением верхней границы гендерной нормы не менее чем на 10 % (критерии T. Scheffold, L. Mestrioni).

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
VALIDN case	358	225
SUM case	358	225
% case	56,56	61,31
RATIO case	0,57	0,61
ODDS ratio 1	0,93	–
ODDS ratio 2	–	1,07

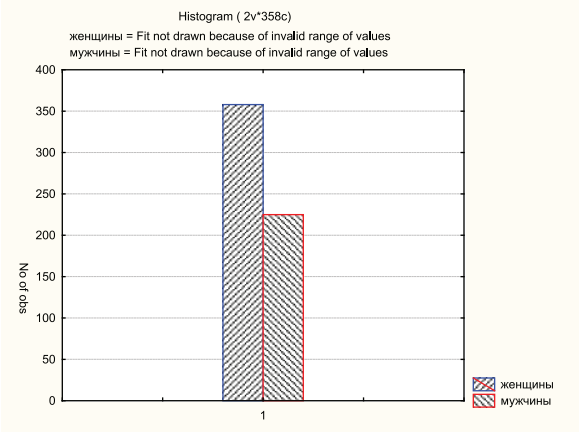


Рис. 44. Распределение женщин и мужчин по распространённости дилатационной стадии ремоделирования миокарда (случаев в когорте)

При включении в исследование указанные признаки были зарегистрированы с близкими частотой и отношением шансов (0,93 у женщин против 1,07 у мужчин). Такое «выравнивание» признаков дилатационного ремоделирования при существенно большей степени пораженности мужчин ишемической болезнью может свидетельствовать, что в патогенезе кардиоваскулярной дилатации существенную роль играет стаж АГ (в исследуемых когортах 17,4 лет у женщин против 14,5 лет у мужчин). Прочие кардиоваскулярные заболевания с регистрируемыми клиническими проявлениями (хроническая ревматическая болезнь сердца, кардиомиопатии, неревматические пороки сердца и пр.) регистрировали у каждой третьей женщины и каждого четвёртого мужчины, с умеренным отношением шансов (1,24 против 0,81) в пользу женской когорты (рис. 45).

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
VALIDN case	198	91
SUM case	198	91
% case	31,28	24,79
RATIO case	0,31	0,25
ODDS ratio 1	1,24	–
ODDS ratio 2	–	0,81

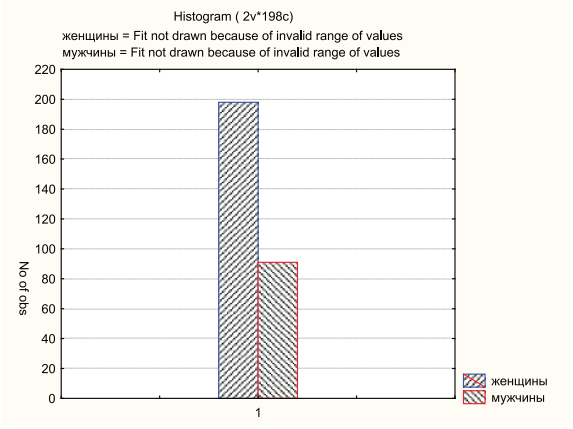


Рис. 45. Распределение женщин и мужчин по распространённости прочих кардиоваскулярных заболеваний (случаев в когорте)

Из заболеваний внекоронарной локализации на первом месте по частоте регистрировали энцефалопатию (гипертензивную и смешанную, критерии по Одинаку М.М.) [ххх ххх]. Признаки энцефалопатии были выявлены у абсолютного большинства участников

исследования (рис. 46), с практически равной распространённостью в когортах (86,9 % у женщин и 80,7 % у мужчин), и близким отношением шансов (1,07 у женщин против 0,93 у мужчин).

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
VALIDN case	550	296
SUM case	550	296
% case	86,89	80,65
RATIO case	0,87	0,81
ODDS ratio 1	1,07	–
ODDS ratio 2	–	0,93

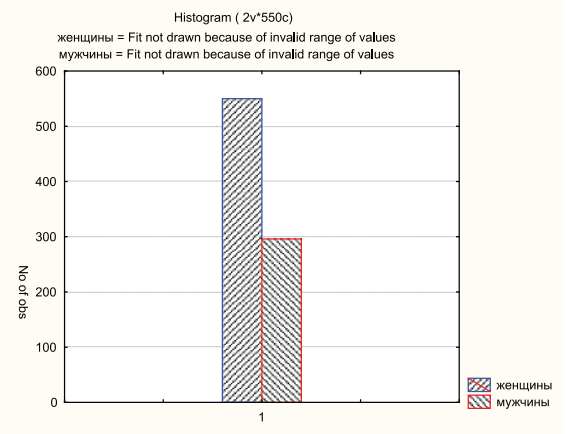


Рис. 46. Распределение женщин и мужчин в основной выборке по распространённости гипертензивной и смешанной энцефалопатии (случаев в когорте)

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
VALIDN case	13	13
SUM case	13	13
% case	2,05	3,54
RATIO case	0,02	0,04
ODDS ratio 1	0,5	–
ODDS ratio 2	–	2,0

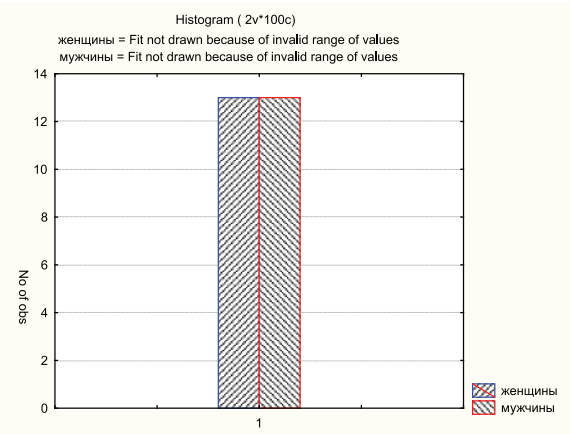


Рис. 47. Распределение женщин и мужчин по распространённости ОНМК (случаев в когорте)

Высокая распространённость энцефалопатии сочетается с относительно низкой долей участников исследования, перенёсших церебральные катастрофы – ишемический или геморрагический варианты ОНМК (рис. 47). К моменту включения в исследование ОНМК перенесли 2 % женщин и 3,5 % мужчин, при этом риск реализации этого события у мужчин был в 4 раза выше, чем у женщин (отношение шансов 2,0 против 0,25).

Сахарный диабет 2 типа был зарегистрирован у каждой восьмой женщины (12,2 %) и каждого седьмого мужчины (14,4 %) с соответствующим отношением шансов: 0,86 у женщин против 1,17 у мужчин (рис. 48).

При этом стадии инсулинопотребности к моменту включения в исследования достигли 28,57 % больных сахарным диабетом женщин (3,48 % в когорте) и 32,08 % больных сахарным диабетом мужчин (4,63 % в когорте). Из прочих наиболее распространённых в когортах заболеваний следует отметить три, продемонстрировавшие высокую гендерную специфичность: остеоартроз, хронический тиреоидит и жёлчнокаменная болезнь.

Остеоартрозом страдала каждая пятая женщина (18,6 %), но только каждый пятнадцатый мужчина (6,5 %), с семикратным првышением рисков у женщин: отношение шансов 2,71 у женщин против 0,37 (рис. 49).

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
VALIDN case	77	53
SUM case	77	53
% case	12,16	14,44
RATIO case	0,12	0,14
ODDS ratio 1	0,86	–
ODDS ratio 2	–	1,17

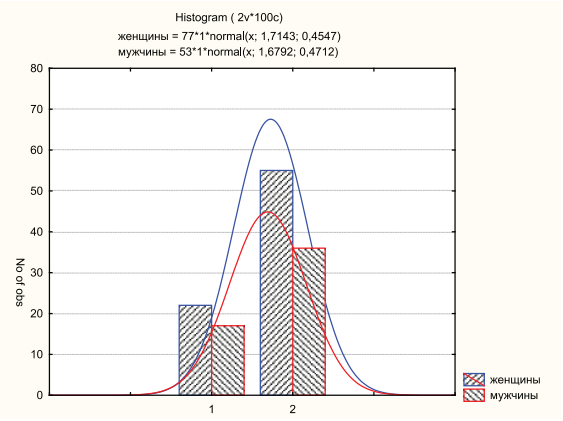


Рис. 48. Распределение женщин и мужчин по распространённости сахарного диабета 2 типа (с учётом инсулинопотребности, случаев в когорте)

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
VALIDN case	118	24
SUM case	118	24
% case	18,64	6,54
RATIO case	0,19	0,07
ODDS ratio 1	2,71	–
ODDS ratio 2	–	0,37

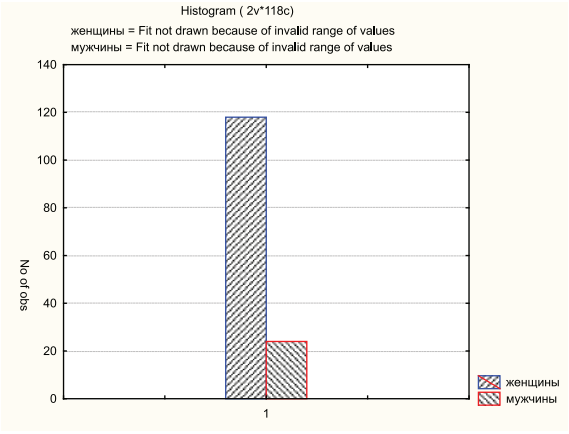


Рис. 49. Распределение женщин и мужчин по распространённости остеоартроза (случаев в когорте)

Диагноз хронического тиреоидита на момент включения в исследование был установлен у 18% женщин и лишь у 1% мужчин (рис. 50), при этом вероятность развития этого заболевания у женщин была в 300 раз выше, чем у мужчин (отношение шансов 18,0 против 0,06).

Жёлчнокаменная болезнь (включая калькулёз жёлчного пузыря и состояния после холецистэктомии) была отмечена у каждой седьмой женщины (14,2%) и каждого пятнадцатого мужчины (6,5%) с отношением шансов 2,0 против 0,5 (рис. 51).

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
VALIDN case	116	4
SUM case	116	4
% case	18,33	1,09
RATIO case	0,18	0,01
ODDS ratio 1	18,0	–
ODDS ratio 2	–	0,06

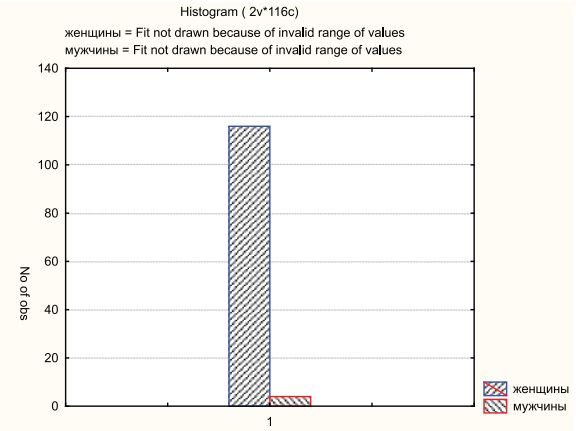


Рис. 50. Распределение женщин и мужчин по распространённости хронического тиреоидита (случаев в когорте)

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
VALIDN case	90	24
SUM case	90	24
% case	14,22	6,54
RATIO case	0,14	0,07
ODDS ratio 1	2,0	–
ODDS ratio 2	–	0,5

Рис. 51. Распределение женщин и мужчин по распространённости жёлчнокаменной болезни (случаев в когорте)

Мочекаменную болезнь регистрировали у женщин и мужчин с практически равной частотой (4,27 % и 4,09 %), с отношением шансов 1,0 (рис. 52). Из других групп клинически значимых заболеваний, следует отметить язвенную болезнь и онкологическую патологию. Язвенная болезнь желудка и(или) двенадцатиперстной кишки присутствовала в анамнезе 3,5 % женщин и 4,5 % мужчин, с близким отношением шансов: 0,8 против 1,25 (рис. 53).

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
VALIDN case	27	15
SUM case	27	15
% case	4,27	4,09
RATIO case	0,04	0,04
ODDS ratio 1	1,0	–
ODDS ratio 2	–	1,0

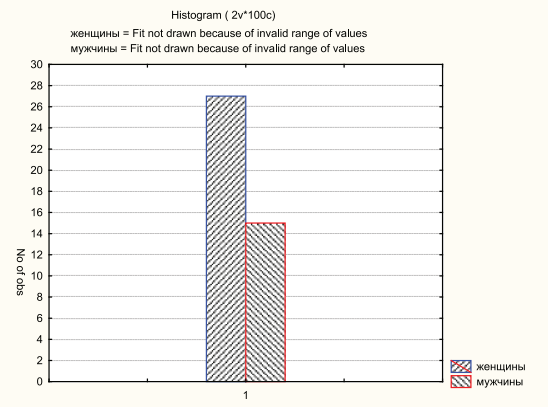


Рис. 52. Распределение женщин и мужчин по распространённости мочекаменной болезни (случаев в когорте)

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
VALIDN case	22	17
SUM case	22	17
% case	3,48	4,63
RATIO case	0,04	0,05
ODDS ratio 1	0,8	–
ODDS ratio 2	–	1,25

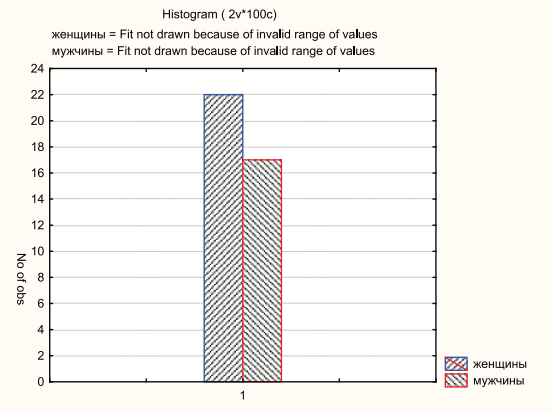


Рис. 53. Распределение женщин и мужчин по распространённости язвенной болезни (случаев в когорте)

Онкологические заболевания (при течении, удовлетворяющем критериям включения) на момент включения в исследование были выявлены у 3% женщин и мужчин, с равным отношением шансов (рис. 54).

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
VALIDN case	21	11
SUM case	21	11
% case	3,32	2,99
RATIO case	0,03	0,03
ODDS ratio 1	1,0	–
ODDS ratio 2	–	1,0

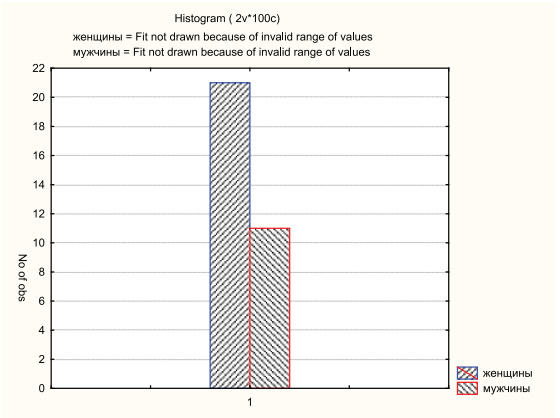


Рис. 54. Распределение женщин и мужчин по распространённости онкологических заболеваний (случаев в когорте)

В целом по когортам было выявлено 2464 случая клинически значимых соматических заболеваний у женщин и 1458 случаев у мужчин. Индекс заболеваемости оказался практически равным, составив 3,89 случая на 1 женщину и 3,97 случая на 1 мужчину (табл. 56).

Таблица 56

Сопутствующая заболеваемость участников исследования

Показатель	Женщины (n = 633)		Мужчины (n = 367)	
	Абсолютное количество, случаев в когорте	Среднее количество на одного участника, случаев	Абсолютное количество, случаев в когорте	Среднее количество на одного участника, случаев
Выявленные заболевания (кроме АГ)	2 464	3,89	1 458	3,97

Полученные данные позволили сформировать когортные соматические модели участников исследования.

Когортная соматическая модель № 1: женщина в возрасте 63 лет, ростом 162 см, массой тела 80 кг, с ожирением II степени (BMI 31 кг/м^2), со стажем зарегистрированной артериальной гипертензии 17 лет, при наличии гиперлипидемии и дислипидемии с высоким риском коронарной окклюзии (индекс атерогенности 3,7), с явлениями ремоделирования миокарда (дилатация полостей левого предсердия, правого желудочка и внутреннего диаметра основания аорты при гипертрофии межжелудочковой перегородки и выраженной тенденции к тотальной гипертрофии миокарда), страдающая дополнительно 4 соматическими заболеваниями, одним из которых является ишемическая болезнь сердца.

Когортная соматическая модель № 2: мужчина в возрасте 61 года, ростом 173 см, массой тела 88 кг, с ожирением I степени (BMI 29 кг/м^2), со стажем зарегистрированной артериальной гипертензии 14 лет, при наличии гиперлипидемии и дислипидемии с высоким риском коронарной окклюзии (индекс атерогенности 3,5), с явлениями ремоделирования миокарда (дилатация полостей левого предсердия, правого желудочка и внутреннего диаметра основания аорты при гипертрофии межжелудочковой перегородки и умеренной тенденции к тотальной гипертрофии миокарда), страдающий дополнительно 4 соматическими заболеваниями, в том числе стенокардией напряжения, перенёсший при этом инфаркт миокарда.

ГЛАВА 7

Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии и фармакоэпидемиологическая модель пациента

Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии

Вопросам фармакоэпидемиологии АГ в РФ посвящено незначительно количество исследований. Крупнейшим из них, как по охвату популяции, так и по уровню детализации, безусловно, является «ПИФАГОР» (исследовательские фазы I–III).

Особый интерес представляет то, что I–II фазы «ПИФАГОР» реализовывались в общий временной период с набором материала для настоящего исследования. Принципиальным различием между этими исследованиями являлся уровень выборки: в исследование «ПИФАГОР» рассматривалась фармакоэпидемиология АГ в целом, тогда как в настоящем исследовании выборка была представлена стажированными больными АГ высокого сердечно-сосудистого риска. При этом во многом сходный дизайн исследований и сопоставимый объём выборок (3030 респондентов в исследовании «ПИФАГОР» и 2100 в настоящем исследовании) делают возможным сравнительный анализ полученных результатов, с выделением фармакоэпидемиологических особенностей у больных с тяжёлым течением АГ.

Так, в исследовании «ПИФАГОР» препараты для лечения АГ принимали 93,6 % респондентов, в то время как в изучаемой выборке эти препараты принимали все 100 % участников исследования. Приём препаратов «по потребности» – только при плохом самочувствии и (или) повышении уровня АД, практиковали 31,5 % респондентов исследования «ПИФАГОР» и лишь 10,9 % респондентов настоящего исследования, в то время как приверженными постоянной лекарственной терапии оказалось 62,1 и 90,1 % респондентов (91 % женщин и 89 % мужчин) соответственно (рис. 55).

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
VALIDN case	576	328
SUM case	576	328
% case	90,99	89,37
RATIO case	0,91	0,89
ODDS ratio 1	1,02	–
ODDS ratio 2	–	0,98

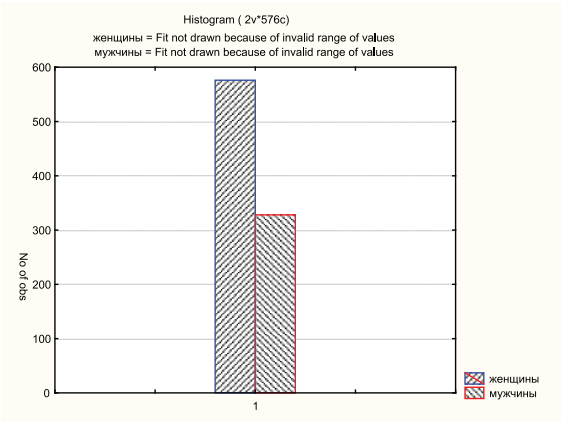


Рис. 55. Распределение женщин и мужчин принимающих назначенные препараты регулярно (случаев в когорте)

При этом в настоящем исследовании таким же высоким оказался показатель приверженности респондентов к мониторированию АД (рис. 56–57).

Постоянно контролировали своё давление 9,2 % женщин и 10,9 % мужчин, ещё 82,3 % женщин и 86,1 % мужчин делали это периодически (рис. 56), что демонстрирует высокую степень контроля над уровнем АД в обеих когортах (отношение шансов 0,95 к 1,05).

Полное отсутствие контроля над уровнем АД было отмечено лишь у 8,5 % женщин и 3 % мужчин (рис. 57).

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
VALIDN case	521	316
SUM case	521	316
% case	82,31	86,11
RATIO case	0,82	0,86
ODDS ratio 1	0,95	–
ODDS ratio 2	–	1,05

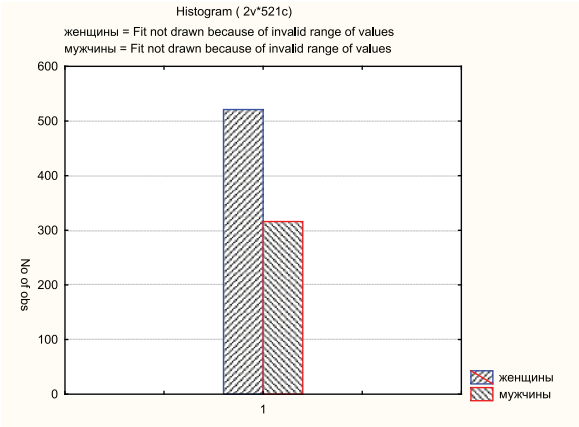


Рис. 56. Распределение женщин и мужчин периодически измеряющих АД (случаев в когорте)

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
VALIDN case	54	11
SUM case	54	11
% case	8,53	2,99
RATIO case	0,09	0,03
ODDS ratio 1	3,0	–
ODDS ratio 2	–	0,33

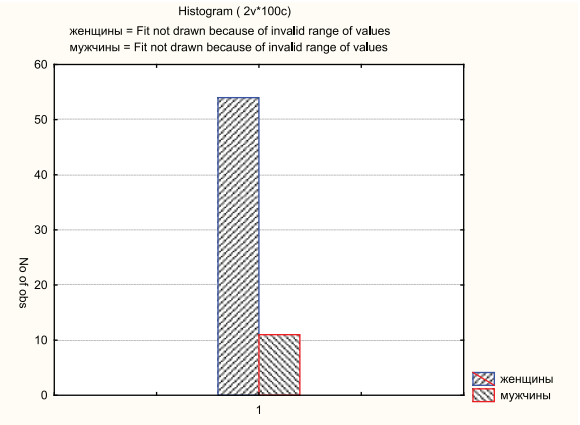


Рис. 57. Распределение женщин и мужчин не измеряющих АД (случаев в когорте)

На фоне проводимой терапии целевых значений АД удавалось достигнуть у 72 % участников исследования – 66,8 % женщин и 76,3 % мужчин (рис. 58). Этот показатель оказался большим, чем в исследовании «ПИФАГОР» (42 % в целом по выборке), что во многом объясняется как исходными различиями в тяжести заболевания, так и особенностями лекарственной терапии участников исследования.

При оценке частоты назначения основных классов препаратов в когортах мужчин и женщин были выявлены некоторые различия. Наиболее назначаемыми в выборке оказались ИАПФ – их получали 83,4 % участников исследования, с практически равной частотой – 83,41 % женщин и 83,38 % мужчин (рис. 59).

Но, если в когорте мужчин ИАПФ безусловно лидировали, то у женщин наиболее назначаемой оказалась группа тиазидных и хлорбензамидных диуретиков (рис. 60), тогда как ИАПФ находились на втором месте.

Диуретики получали 83,3 % участников исследования – 85,6 % женщин и 79,3 % мужчин. На третьем месте по частоте назначений находились бета-адреноблокаторы – их принимали 59,5 % участников исследования, с практически одинаковой частотой – 58,9 % женщин и 60,5 % мужчин (рис. 61).

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
VALIDN case	423	280
SUM case	423	280
% case	66,82	76,29
RATIO case	0,67	0,76
ODDS ratio 1	0,88	–
ODDS ratio 2	–	1,13

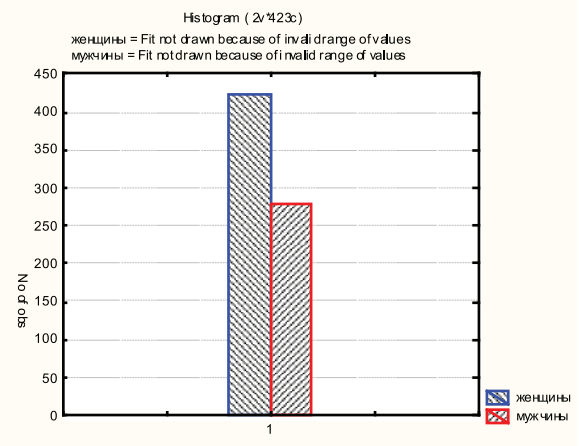


Рис. 58. Распределение женщин и мужчин по частоте достижения целевого АД (случаев в когорте)

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
VALIDN case	528	306
SUM case	528	306
% case	83,41	83,38
MAX case	–	–
25th % case	–	–
75th % case	–	–

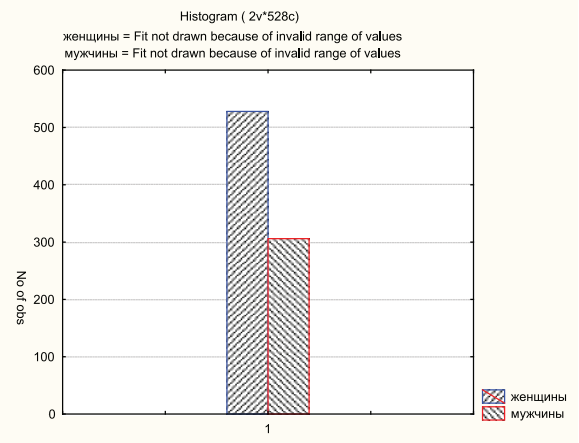


Рис. 59. Распределение женщин и мужчин в основной выборке принимающих ингибиторы АПФ (случаев в когорте)

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
VALIDN case	542	291
SUM case	542	291
% case	85,62	79,29
MAX case	–	–
25th % case	–	–
75th % case	–	–

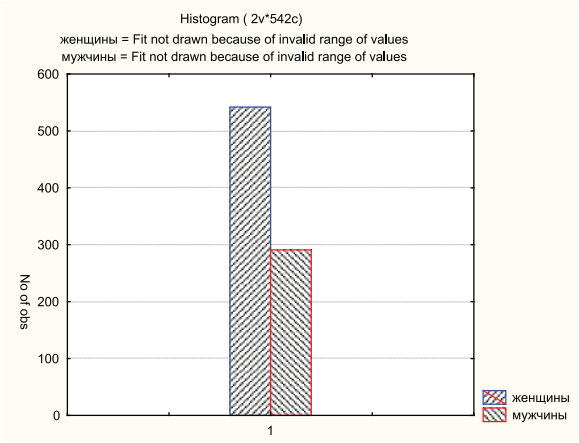


Рис. 60. Распределение женщин и мужчин в основной выборке принимающих тиазидные и тиазидоподобные (хлорбензамидные) диуретики (случаев в когорте)

Замыкали четвёрку назначений блокаторы медленных кальциевых каналов дигидропиридинового ряда (рис. 62). Они назначались в 28,8 % случаев (у 30,2 % женщин и 26,4 % мужчин). В целом препараты указанных четырёх классов назначались с частотой 2,55 на 1 респондента (в том числе 2,58 на 1 женщину и 2,49 на 1 мужчину).

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
VALIDN case	373	222
SUM case	373	222
% case	58,93	60,49
MAX case	–	–
25th % case	–	–
75th % case	–	–

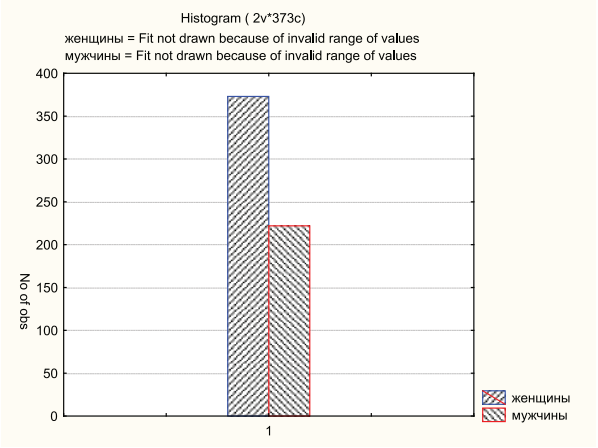


Рис. 61. Распределение женщин и мужчин в основной выборке принимающих бета-адреноблокаторы (случаев в когорте)

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
VALIDN case	191	97
SUM case	191	97
% case	30,17	26,43
MAX case	–	–
25th % case	–	–
75th % case	–	–

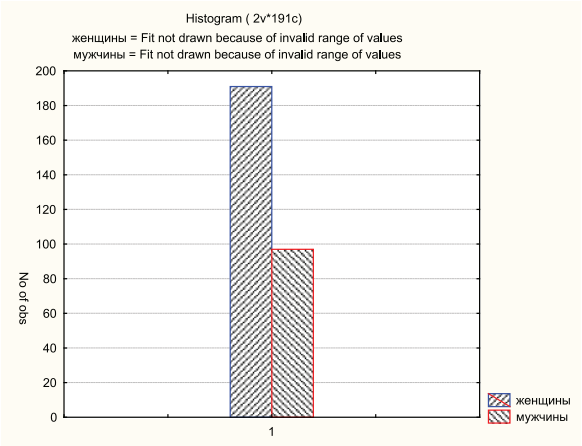


Рис. 62. Распределение женщин и мужчин в основной выборке принимающих дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (случаев в когорте)

Представители других классов антигипертензивных средств (блокаторы рецепторов ангиотензина, блокаторы имидазолиновых рецепторов, фенилалкиламиновые блокаторы кальциевых каналов, антагонисты рецепторов альдостерона, антиадренергические средства центрального действия, симпатолитики, альфа-адреноблокаторы, активаторы калиевых каналов, петлевые диуретики, комбинированные средства) были назначены врачами или принимались респондентами самостоятельно в 41,7 % случаев, в том числе в 47,7 % случаев женщинами и в 31,3 % случаев мужчинами (табл. 57).

При этом частота назначения препаратов этих классов была крайне незначительной: комбинированные средства (представлены преимущественно адельфаном, кристепином и тирезидом) принимали 7,7 % участников исследования, фенилалкиламины (представленные исключительно лекарственными формами верапамила) – 7,3 %, альфа-адреноблокаторы (представлены преимущественно доксазозином, празозином и фентоламином) – 5,1 % респондентов, антиадренергические средства центрального действия (представлены преимущественно клофелином, пирроксаном, метилдофой) – 4,7 %, антагонисты рецепторов альдостерона (представлены исключительно спиронолактоном) – 4,7 %. Доля приёма респондентами препаратов остальных классов антигипертензивных средств, для каждого класса в отдельности, не превышала 3 %.

Как показано в табл. 57, женщины принимали препараты большинства перечисленных классов несколько чаще, чем мужчины.

Таблица 57

Частота назначения отдельных классов антигипертензивных средств

Класс препаратов	Вся выборка (n = 1000)		В том числе женщины (n = 633)		В том числе мужчины (n = 367)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Комбинированные средства с гипотензивным действием	77	7,7%	59	9,3%	18	4,9%
Фенилалкиламины	73	7,3%	61	9,6%	12	3,3%
Альфа-адреноблокаторы	51	5,1%	29	4,6%	22	6,0%
Антиадренергические средства центрального действия	47	4,7%	41	6,5%	6	1,6%
Антагонисты рецепторов альдостерона	47	4,7%	34	5,4%	23	6,3%
Блокаторы рецепторов ангиотензина	29	2,9%	19	3,0%	10	2,7%
Блокаторы имидазолиновых рецепторов	27	2,7%	16	2,5%	11	3,0%
Симпатолитики	26	2,6%	20	3,2%	6	1,6%
Петлевые диуретики	26	2,6%	18	2,8%	8	2,2%
Активаторы калиевых каналов	14	1,4%	5	0,8%	9	2,5%
Всего назначений препаратов перечисленных классов	417	41,7%	302	47,7%	115	31,3%

Структура распределения участников исследования по количеству одновременно принимаемых препаратов различных классов отражена на рис. 63. Оказалось, что в среднем по выборке на 1 участника исследования приходится 3,36 одновременно принимаемых класса препаратов (в том числе 3,33 на 1 женщину и 3,4 на 1 мужчину).

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	3,33	3,4
MEDIAN case	3	4
MIN case	1	1
MAX case	5	5
25th% case	3	3
75th% case	4	4

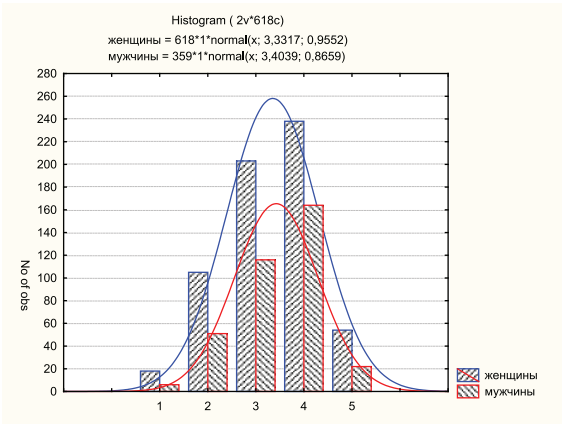


Рис. 63. Распределение женщин и мужчин в основной выборке по количеству одновременно принимаемых классов препаратов (случаев в подвыборке)

При этом антигипертензивная монотерапия проводилась в 2,4% случаев (у 2,8% женщин и 1,6% мужчин), одновременный приём препаратов двух классов был отмечен у 15,6% респондентов (17,1% женщин и 14,2% мужчин), трёх классов – у 31,9% (32,1% женщин и 31,6% мужчин), четырёх классов – у 40,2% (37,4% женщин и 44,9% мужчин), пяти классов – у 7,5% (8,4% женщин и 6% мужчин). Область значений $V_{\pm 25\%}$ в когортах была равной и находилась в диапазоне 3–4, а медианные значения (3 – у женщин и 4 – у мужчин) свидетельствовали об общей тенденции более частого приёма мужчинами одновременно 3 и более препаратов, по сравнению с женщинами.

Структура приёма респондентами препаратов ведущих классов представлена в табл. 58–61. Оказалось, что из ИАПФ преобладало назначение препаратов эналаприла – 72,8% всех назначений в выборке, на втором месте по частоте назначений находился лизиноприл – 22,7%, на третьем – периндоприл 3,9%. Прочие ИАПФ (моноприл, квинаприл, трандолаприл, фосиноприл, рамиприл) назначались в единичных случаях – 0,6% по выборке (табл. 58).

Таблица 58

Структура применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

Препараты	Вся выборка (n = 1000)		В том числе женщины (n = 633)		В том числе мужчины (n = 367)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Всего по классу	834	83,4%	528	83,4%	306	83,4%
в том числе доля от общего количества принимаемых препаратов этого класса:						
Эналаприл	607	72,8%	379	71,8%	228	74,5%
Лизиноприл	189	22,7%	130	24,6%	59	19,3%
Периндоприл	33	3,9%	15	2,8%	18	5,9%
Другие препараты класса	5	0,6%	4	0,8%	1	0,3%

Назначения тиазидных и хлорбензамидных диуретиков (табл. 59) фактически были представлены двумя препаратами – гидрохлоротиазидом – 66,5% назначений, и индапамидом – 32,8% назначений. Другие препараты (преимущественно хлорталидон) принимали лишь 0,7% участников исследования.

Таблица 59

Структура применения тиазидных и хлорбензамидных диуретиков

Препараты	Вся выборка (n = 1000)		В том числе женщины (n = 633)		В том числе мужчины (n = 367)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Всего по классу	833	83,3%	542	85,6%	291	79,3%
в том числе доля от общего количества принимаемых препаратов этого класса:						
Гидрохлоротиазид	554	66,5%	345	63,7%	209	71,8%
Индапамид	273	32,8%	195	36,0%	78	26,8%
Другие препараты класса	6	0,7%	2	0,3%	4	1,4%

Массив назначений бета-адреноблокаторов (табл. 60) включал в себя три препарата: метопролол (66,1% всех назначений), атенолол (24,7%) и бисопролол (6,7%). Приём других бета-адреноблокаторов (пропроналол, карведилол, бетоксалол) отмечался респондентами лишь в 2,5% случаев.

Таблица 60

Структура применения бета-адреноблокаторов

Препараты	Вся выборка (n = 1000)		В том числе женщины (n = 633)		В том числе мужчины (n = 367)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Всего по классу	595	59,5%	373	58,9%	222	60,5%
в том числе доля от общего количества принимаемых препаратов этого класса:						
Метопролол	393	66,1%	251	67,3%	142	63,9%
Атенолол	147	24,7%	95	25,5%	52	23,4%
Бисопролол	40	6,7%	18	4,8%	22	9,9%
Другие препараты класса	15	2,5%	9	2,4%	6	2,8%

Из дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (табл. 61) наиболее часто использовались формы медленного высвобождения нифедипина (70,8%) и амлодипин (15,3%). Другие БКК отмечались в 13,9% случаев, и были представлены нифедипином (короткого действия), никардипином, исрадипином, нитрендипином, фелодипином и лацидипином.

Из представленного материала видно, что в период выполнения настоящего исследования, при значительном количестве зарегистрированных в РФ антигипертензивных средств, в том числе – 12 ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, 7 тиазидных и хлорбензамидных диуретиков, 11 бета-адреноблокаторов и 9 дигидропиридиновых

блокаторов кальциевых каналов, более 90 % всего объёма антигипертензивной терапии выполнялось с помощью всего 8 видов лекарственных средств – 2 ИАПФ (эналаприл и лизиноприл), 2 диуретиков (гидрохлоротиазид и индапамид), 2 бета-адреноблокаторов (атенолол и метопролол) и 2 дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (нифедипин и амлодипин).

Таблица 61

Структура применения дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов

Препараты	Вся выборка (n = 1000)		В том числе женщины (n = 633)		В том числе мужчины (n = 367)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Всего по классу	288	28,8 %	191	30,2 %	97	26,4 %
в том числе доля от общего количества принимаемых препаратов этого класса:						
Нифедипин (медленного освобождения)	204	70,8 %	142	74,3 %	62	63,9 %
Амлодипин	44	15,3 %	18	9,4 %	26	26,8 %
Другие препараты класса	40	13,9 %	31	16,3 %	9	9,3 %

Такая фармакоэпидемиологическая особенность может быть объяснена взаимодействием трёх ведущих факторов:

1) структурой перечней лекарственного обеспечения граждан включённых в систему обязательного медицинского страхования (ОМС) и лиц, включённых в государственную систему социальной поддержки, поскольку 44,3 % участников исследования инвалидизирована по основному или общему заболеванию, и находилась на лекарственном обеспечении в государственных и муниципальных системах здравоохранения;

2) социальным статусом участников исследования, поскольку 84,5 % респондентов являлись неработающими, что лимитировало диапазон возможностей большей части из них по самостоятельному лекарственному обеспечению в части дорогостоящих лекарственных препаратов постоянного приёма;

3) менталитетом медицинского персонала, прежде всего первичного звена, ориентированного на умеренный консерватизм (принцип «личного опыта») при назначении лекарственных средств, что ограничивало возможность применения «новых» лекарственных препаратов.

В результате в клинической практике врачами как в системе ОМС, так и вне их, как правило, назначались одни и те же препараты, что повышало уровень преемственности в лечении пациентов, но существенно суживало диапазон выбора конкретных лекарственных средств. Такая система демонстрировала умеренную эффективность (достижение результата по уровню целевого АД у 70 % больных – см. рис. 58), однако она же являлась лимитирующей (указанный результат являлся предельным в данных условиях, и существенно превышал средний эпидемиологический по РФ) при этом унифицируя антигипертензивную терапию, одновременно деперсонифицировала её.

Помимо эпидемиологической оценки классов антигипертензивных средств и их отдельных представителей, самостоятельный интерес представлял анализ дозовых терапевтических стратегий, для конкретных препаратов.

В классе ингибиторов АПФ дозовые терапевтические стратегии оценили для эналаприла, лизиноприла и периндоприла. Эналаприл женщины и мужчины принимали в сходных дозах (средне выборочное 21,4 мг. и 18,5 мг, при медианах в обоих случаях 20 мг), с равным межквартильным размахом – 20–40 мг (рис. 64). Применяемые дозы от максимальных составляли 35,7 % у женщин и 30,8 % у мужчин.

У лиц, принимавших лизиноприл, средне выборочное для женщин составило 12,1 мг (медиана 10 мг), для мужчин – 10,9 мг (медиана 10 мг). Область значений $V_{\pm 25\%}$ ограничивалась диапазоном 10–20 мг для женщин, и 10–10 мг для мужчин (рис. 65). Применяемые дозы от максимальных составляли 15,1 % у женщин и 13,6 % у мужчин.

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	21,39	18,15
MEDIAN case	20	20
MIN case	5	2,5
MAX case	80	40
25th % case	10	10
75th % case	20	20

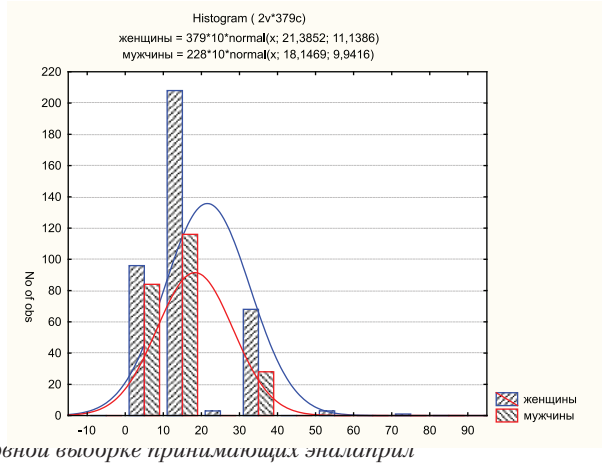


Рис. 64. Распределение женщин и мужчин в основной выборке принимающих эналаприл (соотношение доза/случай в подвыборке)

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	12,11	10,89
MEDIAN case	10	10
MIN case	2,5	2,5
MAX case	40	20
25th % case	10	10
75th % case	20	10

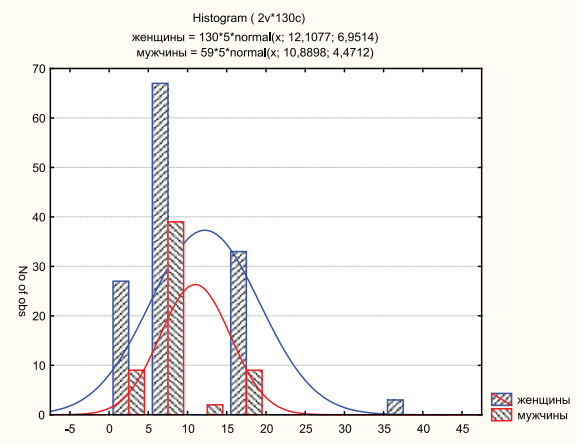


Рис. 65. Распределение женщин и мужчин в основной выборке принимающих лизиноприл (соотношение доза/случай в подвыборке)

По периндоприлу средне выборочное составило 5,1 мг у женщин (медиана 4 мг) и 3,6 мг у мужчин (медиана 4 мг). Область значений $V_{\pm 25\%}$ ограничивалась диапазоном 4–8 мг для женщин, и 4–4 мг для мужчин (рис. 66). Применяемые дозы от максимальных составляли 31,7 % у женщин и 22,3 % у мужчин.

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	5,07	3,56
MEDIAN case	4	4
MIN case	4	2
MAX case	8	4
25th % case	4	4
75th % case	8	4

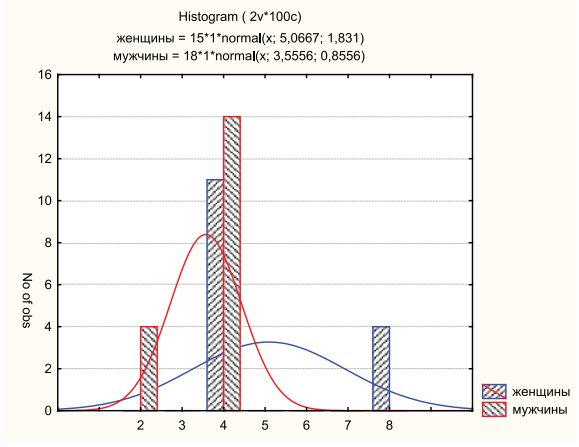


Рис. 66. Распределение женщин и мужчин в основной выборке принимающих периндоприл (соотношение доза/случай в подвыборке)

Таким образом, у мужчин и женщин наиболее применяемые ИАПФ назначались в сходных дозировках, суммарно в дозах ниже средне-терапевтических для каждого из препаратов. Средние дозировки ИАПФ в когортах женщин были на 15–20 % больше, чем таковые в когортах мужчин.

Спектр тиазидных и тиазидоподобных (хлорбензамидных) диуретиков фактически был ограничен гидрохлоротиазидом и индапамидом. По гидрохлоротиазиду средне выборочное для женщин составило 16 мг, для мужчин – 15,9 мг (в обоих случаях медиана 12,5 мг). Область значений $V_{\pm 25\%}$ ограничивалась диапазоном 12,5–25 мг как для женщин, так и для мужчин (рис. 67). Применяемые дозы от максимальных составляли 32,1 % у женщин и 31,8 % у мужчин.

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	16,03	15,89
MEDIAN case	12,5	12,5
MIN case	6,25	6,25
MAX case	25	50
25th % case	12,5	12,5
75th % case	25	25

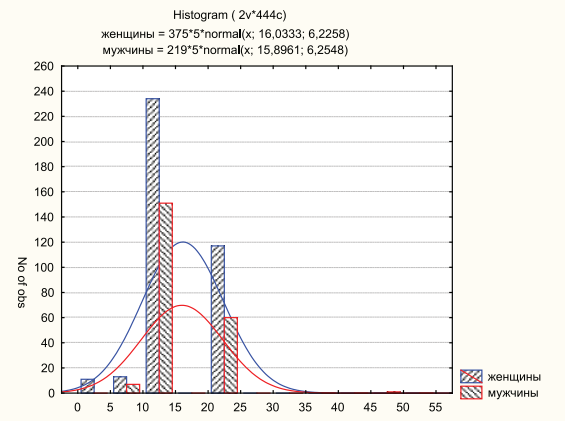


Рис. 67. Распределение женщин и мужчин в основной выборке принимающих гидрохлоротиазид (соотношение доза/случай в подвыборке)

По индапамиду (рис. 68) средне выборочное составило 2,33 мг у женщин (медиана 2,5 мг) и 2,26 мг у мужчин (медиана 2,5 мг). Область значений $V_{\pm 25\%}$ в обеих когортах ограничивалась диапазоном 2,5–2,5 мг Применяемые дозы от максимальных составляли 93,2 % у женщин и 90,4 % у мужчин, что объясняется как узким терапевтическим диапазоном индапамида (0,625–2,5 мгсутки), так и низкой долей использования ретардных форм индапамида, с дозировкой 1,5 мг и менее.

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	2,33	2,26
MEDIAN case	2,5	2,5
MIN case	1,5	1,25
MAX case	15	2,5
25th % case	2,5	2,5
75th % case	2,5	2,5

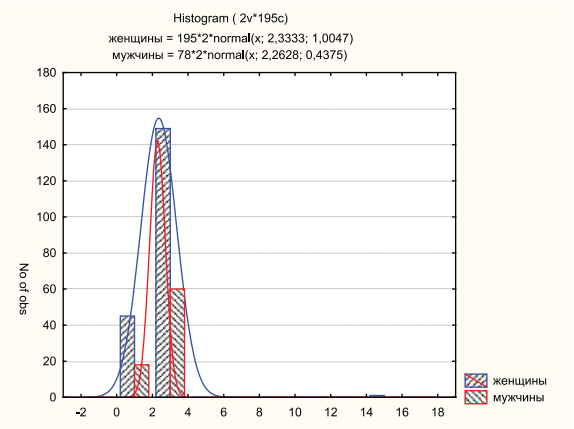


Рис. 68. Распределение женщин и мужчин в основной выборке принимающих индапамид (соотношение доза/случай в подвыборке)

Применение бета-адреноблокаторов у участников исследования заключалось в приоритетном использовании метопролола и атенолола. По метопрололу (рис. 69) средне выборочное для женщин составило 50,2 мг, для мужчин – 49,7 мг (в обоих случаях

медиана 50 мг). Область значений $V_{\pm 25\%}$ ограничивалась диапазоном 25–50 мг как для женщин, так и для мужчин. Применяемые дозы от максимальных составляли 16,7 % у женщин и 16,6 % у мужчин.

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	50,23	49,74
MEDIAN case	50	50
MIN case	12,5	12,5
MAX case	100	200
25th % case	25	25
75th % case	50	50

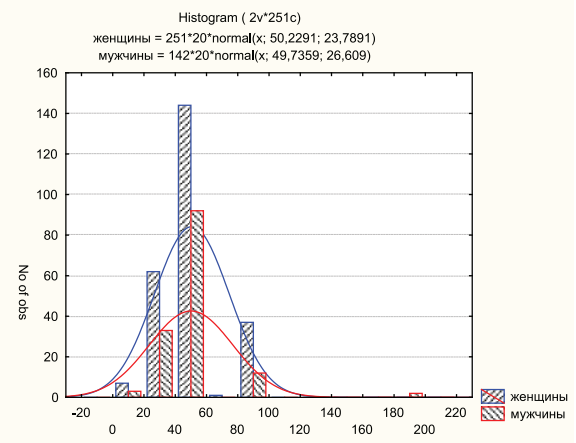


Рис. 69. Распределение женщин и мужчин в основной выборке принимающих метопролол (соотношение доза/случай в подвыборке)

По атенололу (рис. 70) средне выборочное составило 60,9 мг у женщин и 58,2 мгу мужчин (медиана и у женщин и у мужчин 50 мг). Область значений $V_{\pm 25\%}$ в когорте женщин ограничивалась диапазоном 50–100 мг, в когорте мужчин – 50–50 мг. Применяемые дозы от максимальных составляли 30,5 % у женщин и 29,1 % у мужчин.

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	60,92	58,17
MEDIAN case	50	50
MIN case	12,5	25
MAX case	150	200
25th % case	50	50
75th % case	100	50

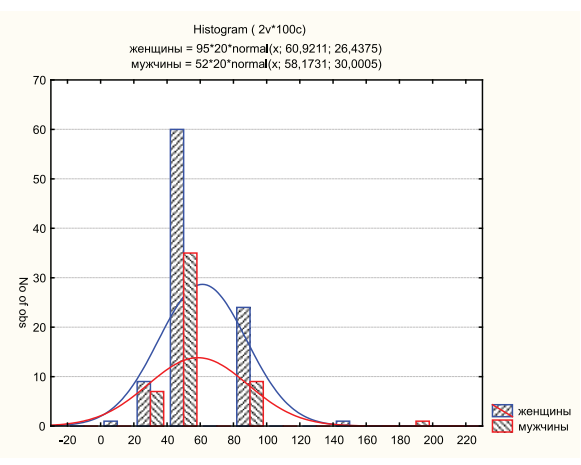


Рис. 70. Распределение женщин и мужчин принимающих атенолол (соотношение доза/случай в когорте)

В спектре дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов преобладали ретардные формы нифедипина и амлодипин. По нифидипину средне выборочное для женщин составило 40 мг, для мужчин – 39,2 мг (в обоих случаях медиана 40 мг). Область значений $V_{\pm 25\%}$ ограничивалась диапазоном 40–40 мг как для женщин, так и для мужчин (рис. 71). Применяемые дозы от максимальных составляли 33,3 % у женщин и 32,7 % у мужчин. По амлодипину (рис. 72) средне выборочное для женщин составило 6,9 мг, для мужчин – 6,7 мг (в обоих случаях медиана 5 мг, а область значений $V_{\pm 25\%}$ ограничивалась диапазоном 5–10 мг как для женщин, так и для мужчин. Применяемые дозы от максимальных составляли 69,4 % у женщин и 67,3 % у мужчин.

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	40	39,19
MEDIAN case	40	40
MIN case	40	20
MAX case	40	40
25th % case	40	40
75th % case	40	40

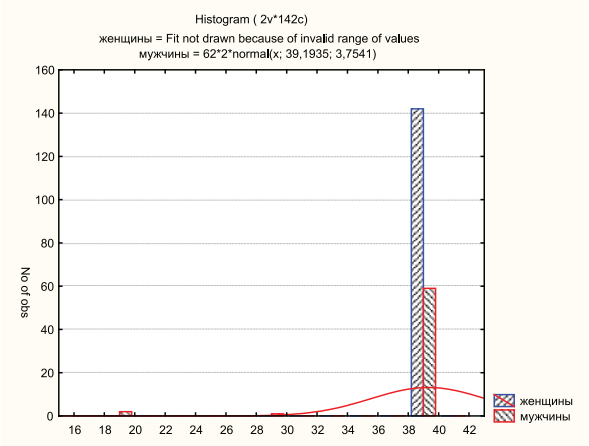


Рис. 71. Распределение женщин и мужчин в основной выборке принимающих нифедипин (соотношение доза/случай в подвыборке)

Параметры	Женщины (n = 633)	Мужчины (n = 367)
MEAN case	6,94	6,73
MEDIAN case	5	5
MIN case	5	2,5
MAX case	10	10
25th % case	5	5
75th % case	10	10

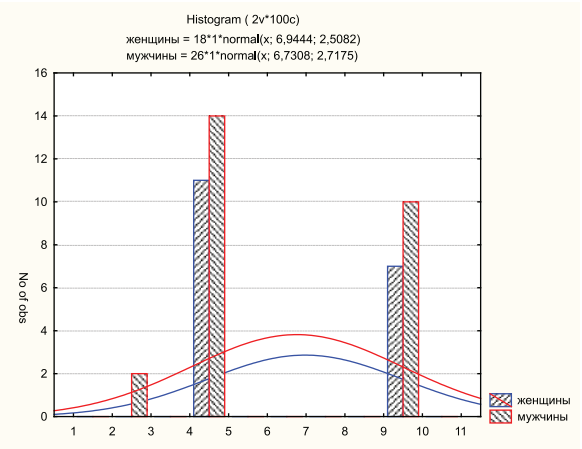


Рис. 72. Распределение женщин и мужчин в основной выборке принимающих амлодипин (соотношение доза/случай в подвыборке)

Резюмируя эту часть исследования, можно сформировать фармакоэпидемиологические когортные модели участников исследования.

Когортная фармакоэпидемиологическая модель № 1: женщина с достигнутым уровнем целевого АД, периодически самостоятельно мониторирующая показатели АД, одновременно принимающая не менее 3 классов антигипертензивных средств, с кратностью 2 раза в сутки, представленных тиазидным диуретиком (гидрохлоротиазид), ингибитором АПФ (эналаприл) и бета-адреноблокатором (метопролол) в средних суточных дозах не превышающих 40 % от максимальных.

Когортная фармакоэпидемиологическая модель № 2: мужчина с достигнутым уровнем целевого АД, периодически самостоятельно мониторирующий показатели АД, одновременно принимающий не менее 4 классов антигипертензивных средств, с кратностью 2 раза в сутки, три из которых представленно тиазидным диуретиком (гидрохлоротиазид), ингибитором АПФ (эналаприл) и бета-адреноблокатором (метопролол) в средних суточных дозах не превышающих 35 % от максимальных. Четвёртый класс антигипертензивных средств, как правило, представлен дигидропиридиновым блокатором кальциевых каналов нифедипином в ретардной форме, в средней суточной дозе не превышающей 35 % от максимальной.

ГЛАВА 8

Оценка показателей рациональности и выгодности антигипертензивной терапии

После формирования когорт основной выборки результаты лекарственной антигипертензивной терапии, выполняемой на дату включения в исследование, оценили с позиций авторской оценки их рациональности ($\acute{R}_{(k)}$, Патент РФ № 2352259) и выгодности ($\acute{A}_{(e)}$, Патент РФ № 2362488).

Оказалось, что исходные показатели удовлетворяли критериям достаточной рациональности (требование: $\acute{R}_{(k)} \leq 5$ баллов), однако не являлись оптимальными (требование: $\acute{R}_{(k)} \leq 1$ баллов) как в отдельных когортах, так и в выборке в целом (табл. 62).

При этом, несмотря на то, что целевые значения АД при включении в исследование были достигнуты у 66,8 % женщин и 76,3 % мужчин (см. рис. 58), оптимальный показатель рациональности $\acute{R}_{(k)}$ был зарегистрирован лишь у 19,9 % женщин и 21,1 % мужчин (20,3 % в целом по выборке).

Таблица 62

Исходные показатели коэффициента рациональности ($\acute{R}_{(k)}$) по выборке

Показатель	Median test – статистики для $\acute{R}_{(k)}$, баллов			
	Me ± Q	$Q_{25\text{-th}\%}$	$Q_{75\text{-th}\%}$	Q
Всего по выборке	1,612 ± 0,31	1,238	1,846	0,306
В том числе в когорте женщин	1,676 ± 0,33	1,240	1,898	0,329
В том числе в когорте мужчин	1,556 ± 0,26	1,238	1,754	0,258

Исходная рациональность антигипертензивной терапии представлена в табл. 63–67. У участников исследования, получавших антигипертензивную терапию 1 препаратом, исходный показатель рациональности был несколько худшим, чем в целом по выборке (табл. 63). При оценке показателя рациональности в зависимости от класса используемых антигипертензивных средств и отдельных препаратов внутри классов, выявились существенные различия.

Таблица 63

Исходные показатели коэффициента рациональности ($\acute{R}_{(k)}$) у респондентов на фоне антигипертензивной монотерапии

Показатель	Median test – статистики для $\acute{R}_{(k)}$, баллов			
	Me ± Q	$Q_{25\text{-th}\%}$	$Q_{75\text{-th}\%}$	Q
Всего по выборке	1,896 ± 0,47	0,949	2,314	0,474
В том числе в когорте женщин	1,972 ± 0,68	0,964	2,366	0,682
В том числе в когорте мужчин	1,767 ± 0,65	0,922	2,228	0,653

Наилучшие значения $\acute{R}_{(k)}$ регистрировали у респондентов, получавших монотерапию бета-адреноблокаторами, второе место занимали диуретики, третье – ингибиторы АПФ, замыкали четвёрку дидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (табл. 64–67). При этом внутригрупповые различия $\acute{R}_{(k)}$ оказались ещё более существенными.

Среди респондентов, принимающих ИАПФ (табл. 64), наихудшие значения рациональности регистрировали у лиц, принимавших эналаприл ($\acute{R}_{(k)}$ по выборке составлял 1,896 балла, в том числе 1,972 балла у женщин и 1,767 балла у мужчин), тогда как у принимавших периндоприл значения $\acute{R}_{(k)}$ по выборке составляли 0,608 балла (0,684 балла у женщин и 0,48 балла у мужчин), а на фоне приёма лизиноприла достигали 0,352 балла (0,364 балла у женщин и 0,332 балла у мужчин).

Таким образом, «современные» ИАПФ демонстрировали высокую рациональность, однако преобладание в выборках назначений эналаприла определило в целом значительно более низкий уровень показателя $\acute{R}_{(k)}$ для класса ИАПФ.

Таблица 64

Исходные показатели коэффициента рациональности ($\acute{R}_{(k)}$) у респондентов, принимающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Показатель	Median test – статистики для $\acute{R}_{(k)}$, баллов			
	Me ± Q	$Q_{25\text{-th}\%}$	$Q_{75\text{-th}\%}$	Q
Принимающих ингибиторы АПФ, всего	1,896 ± 0,47	0,949	2,314	0,474
В том числе в когорте женщин	1,972 ± 0,68	0,964	2,366	0,682
В том числе в когорте мужчин	1,767 ± 0,65	0,922	2,228	0,653
Из выборки, принимающих эналаприл	2,428 ± 0,61	1,216	2,428	0,606
В том числе в когорте женщин	2,596 ± 0,86	1,216	2,928	0,856
В том числе в когорте мужчин	2,248 ± 0,52	1,216	2,428	0,516
Из выборки, принимающих лизиноприл	0,352 ± 0,10	0,304	0,496	0,096
В том числе в когорте женщин	0,364 ± 0,15	0,304	0,608	0,152
В том числе в когорте мужчин	0,332 ± 0,03	0,304	0,304	0,028
Из выборки, принимающих периндоприл	0,608 ± 0,17	0,540	0,876	0,168
В том числе в когорте женщин	0,684 ± 0,27	0,540	1,076	0,268
В том числе в когорте мужчин	0,480 ± 0,06	0,540	0,540	0,061

У респондентов, принимающих тиазидные и хлорбензамидные диуретики (табл. 65), показатели рациональности в выборке и когортах оказались близкими группе ИАПФ, при этом большинство значений $\acute{R}_{(k)}$ как для гидрохлоротиазида, так и для индапамида находились в пределах 1,2–2,3 баллов, что свидетельствовало об умеренной, но в целом недостаточной рациональности указанного варианта монотерапии. Для респондентов, принимающих бета-адреноблокаторы, при наилучшем среднем $\acute{R}_{(k)}$ в изучаемых выборках, был характерен существенный разброс значений показателя рациональности для различных препаратов класса (табл. 66).

Таблица 65

Исходные показатели коэффициента рациональности ($\acute{R}_{(k)}$) у респондентов, принимающих тиазидные и хлорбензамидные диуретики

Показатель	Median test – статистики для $\acute{R}_{(k)}$, баллов			
	Me ± Q	$Q_{25\text{-th}\%}$	$Q_{75\text{-th}\%}$	Q
Принимающих диуретики, всего	1,758 ± 0,60	1,216	2,428	0,601
В том числе в когорте женщин	1,894 ± 0,61	1,216	2,428	0,606
В том числе в когорте мужчин	1,504 ± 0,61	1,216	2,428	0,606
Из выборки, принимающих гидрохлоротиазид	1,036 ± 0,79	1,212	2,428	0,786
В том числе в когорте женщин	1,560 ± 0,61	1,216	2,428	0,606
В том числе в когорте мужчин	1,216 ± 0,61	1,214	2,428	0,608
Из выборки, принимающих индапамид	2,236 ± 0,61	1,216	2,428	0,606
В том числе в когорте женщин	2,264 ± 0,61	1,216	2,428	0,606
В том числе в когорте мужчин	2,196 ± 0,61	1,216	2,428	0,606

Таблица 66

Исходные показатели коэффициента рациональности ($\acute{R}_{(k)}$) у респондентов, принимающих бета-адреноблокаторы

Показатель	Median test – статистики для $\acute{R}_{(k)}$, баллов			
	Me ± Q	$Q_{25\text{-th}\%}$	$Q_{75\text{-th}\%}$	Q
Принимающих бета-адреноблокаторы, всего	1,189 ± 0,67	0,488	1,822	0,668
В том числе в когорте женщин	1,201 ± 0,69	0,512	1,887	0,688
В том числе в когорте мужчин	1,166 ± 0,67	0,409	1,744	0,667
Из выборки, принимающих метопролол	0,608 ± 0,15	0,304	0,604	0,154
В том числе в когорте женщин	0,612 ± 0,17	0,304	0,648	0,172
В том числе в когорте мужчин	0,604 ± 0,30	0,304	0,604	0,300
Из выборки, принимающих атенолол	1,456 ± 0,39	1,216	1,992	0,388
В том числе в когорте женщин	1,480 ± 0,35	1,216	1,916	0,354
В том числе в когорте мужчин	1,412 ± 0,32	1,216	1,857	0,321
Из выборки, принимающих бисопролол	0,656 ± 0,46	0,304	1,216	0,456
В том числе в когорте женщин	0,656 ± 0,46	0,304	1,216	0,456
В том числе в когорте мужчин	0,656 ± 0,46	0,304	1,216	0,456

Наименьшую рациональность демонстрировало применение атенолола (1,456 балла по выборке, в том числе 1,48 балла у женщин и 1,412 балла у мужчин), в то время как для бисопролола эти значения составили 0,656 балла (как по выборке, так и в когортах), а для метопролола 0,608 балла (0,612 балла у женщин и 0,604 балла у мужчин).

Таблица 67

Исходные показатели коэффициента рациональности ($\acute{R}_{(k)}$) у респондентов, принимающих дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов

Показатель	Median test – статистики для $\acute{R}_{(k)}$, баллов			
	Me ± Q	$Q_{25\text{-th}\%}$	$Q_{75\text{-th}\%}$	Q
Принимающих дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, всего	4,267 ± 0,35	3,971	4,660	0,345
В том числе в когорте женщин	4,503 ± 0,22	4,320	4,660	0,222
В том числе в когорте мужчин	3,837 ± 0,87	2,912	4,660	0,874
Из выборки, принимающих нифедипин	4,824 ± 0,11	4,660	4,860	0,112
В том числе в когорте женщин	4,860 ± 0,10	4,660	4,862	0,101
В том числе в когорте мужчин	4,760 ± 0,05	4,660	4,860	0,050
Из выборки, принимающих амлодипин	1,668 ± 0,64	1,216	2,488	0,636
В том числе в когорте женщин	1,688 ± 0,61	1,216	2,428	0,606
В том числе в когорте мужчин	1,636 ± 0,82	1,216	2,856	0,822

Наименее рациональной оказалась исходная терапия дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов (табл. 67). Средние значения показателя $\acute{R}_{(k)}$ по выборке составили 4,267 балла (4,503 балла у женщин и 3,857 балла у мужчин), при этом для пролонгированных форм нифедипина показатель рациональности составлял 4,824 балла (4,86 балла у женщин и 4,76 балла у мужчин), для амлодипина – 1,668 балла (1,688 балла для женщин и 1,636 балла для мужчин). Преобладание нифедипина (68% всех назначений) определило суммарную величину $\acute{R}_{(k)}$.

Двухкомпонентная антигипертензивная терапия в подавляющем большинстве случаев (80,6%) была представлена назначением ингибитора АПФ и тиазидного или хлорбензамидного диуретика (табл. 68). Из ингибиторов АПФ преобладали назначения эналаприла (71,8% от всех назначений ИАПФ у женщин и 74,5% у мужчин), из диуретиков – гидрохлоротиазида (69,2% от всех назначений диуретиков у женщин и 75,3% у мужчин).

Это определило параметры значений показателя $\acute{R}_{(k)}$. Рациональность двухкомпонентной антигипертензивной терапии по выборке составила 1,695 балла (1,786 балла у женщин и 1,531 балла у мужчин), при этом наблюдался отчётливый тренд к более высокому эффекту двухкомпонентной терапии, чем в целом по выборке – оптимальный показатель рациональности ($\acute{R}_{(k)} \leq 1$) был достигнут в каждом 5 случае, с практически равной частотой как у мужчин, так и у женщин.

Таблица 68

Исходные показатели коэффициента рациональности ($\acute{R}_{(k)}$) у респондентов, получающих двухкомпонентную антигипертензивную терапию

Показатель	Median test – статистики для $\acute{R}_{(k)}$, баллов			
	Me ± Q	$Q_{25\text{-th}\%}$	$Q_{75\text{-th}\%}$	Q
Всего по выборке	1,695 ± 0,29	1,107	1,701	0,294
В том числе в когорте женщин	1,786 ± 0,36	1,073	1,797	0,362
В том числе в когорте мужчин	1,531 ± 0,23	1,107	1,568	0,231

Показатели рациональности трёхкомпонентной терапии в изучаемой выборке оказались наилучшими, по сравнению с другими вариантами терапевтических комбинаций (табл.69). Трёхкомпонентная комбинация в подавляющем большинстве случаев (75,64 %) была представлена назначением ингибитора АПФ, тиазидного диуретика и бета-адреноблокатора. Из бета-адреноблокторов преобладали назначения метопролола (67,3 % от всех назначений ББАБ у женщин и 63,9 % у мужчин). Рациональность трёхкомпонентной антигипертензивной терапии по выборке составила 1,341 балла (1,377 балла у женщин и 1,271 балла у мужчин), при этом оптимальный показатель рациональности ($\acute{R}_{(k)} \leq 1$) был достигнут у 48 % женщин и 52 % мужчин.

Таблица 69

Исходные показатели коэффициента рациональности ($\acute{R}_{(k)}$) у респондентов, получающих трёхкомпонентную антигипертензивную терапию

Показатель	Median test – статистики для $\acute{R}_{(k)}$, баллов			
	Me ± Q	$Q_{25\text{-th}\%}$	$Q_{75\text{-th}\%}$	Q
Всего по выборке	1,341 ± 0,58	0,674	1,828	0,577
В том числе в когорте женщин	1,377 ± 0,59	0,681	1,860	0,589
В том числе в когорте мужчин	1,271 ± 0,55	0,618	1,712	0,547

Расширение терапии до четырёхкомпонентной схемы (табл. 70) в большинстве случаев осуществлялось за счёт включения в вышеуказанную комбинацию препаратов дигидропиридиновых БКК, в структуре назначений которых преобладали ретардные формы нифедипина (74,3 % от всех назначений БКК у женщин и 63,9 % у мужчин). Рациональность этой схемы по выборке оказалась наиболее низкой, и составила 2,219 балла (2,315 балла у женщин и 2,041 балла у мужчин), при этом оптимальный показатель рациональности ($\acute{R}_{(k)} \leq 1$) был достигнут менее чем у 10 % мужчин и женщин.

Таким образом, разработанная автором система оценки рациональности антигипертензивной терапии продемонстрировала, что, с одной стороны – отсутствует прямая связь между достигнутым уровнем артериального давления и интегральной оценкой эффективности комплексного результата антигипертензивной терапии, с другой стороны – что количество одновременно назначаемых антигипертензивных препаратов (в пределах от 1 до 4) основных фармакологических классов, при рутинном подходе к их назначению врачами практического здравоохранения, значимо не влияет на суммарную рациональность терапии.

Таблица 70

Исходные показатели коэффициента рациональности ($\acute{R}_{(k)}$) у респондентов, получающих четырёхкомпонентную антигипертензивную терапию

Показатель	Median test – статистики для $\acute{R}_{(k)}$, баллов			
	Me ± Q	$Q_{25\text{-th}\%}$	$Q_{75\text{-th}\%}$	Q
Всего по выборке	2,219 ± 0,51	1,663	2,678	0,513
В том числе в когорте женщин	2,315 ± 0,46	1,772	2,700	0,464
В том числе в когорте мужчин	2,041 ± 0,65	1,306	2,596	0,645

В системе научного управления клинической практикой, помимо достижения клинического результата, существенное значение имеет оценка экономической эффективности вмешательств. Поэтому, наряду с оценкой рациональности, при включении в исследование у всех респондентов по авторской методике оценивали выгодность ($\acute{A}_{(e)}$) исходной терапии.

Оказалось, что при исходно достигнутом целевом АД у 2/3 (66,8%) женщин и 3/4 (76,3%) мужчин, высоко выгодным ($\acute{A}_{(e)} < 1$), лечение было только у каждого десятого участника исследования (10,3% женщин и 11,2% мужчин), достаточно выгодным ($1 < \acute{A}_{(e)} < 10$) у каждого пятого (20,1% женщин и 22,6% мужчин), а не выгодным ($\acute{A}_{(e)} \geq 10$) – почти у 70% (69,6% женщин и 66,2% мужчин). Медианные статистики $\acute{A}_{(e)}$ по выборке отражены в табл. 71.

Таблица 71

Исходные показатели коэффициента выгодности ($\acute{A}_{(e)}$) по выборке

Показатель	Median test – статистики для $\acute{A}_{(e)}$, баллов			
	Me ± Q	$Q_{25\text{-th}\%}$	$Q_{75\text{-th}\%}$	Q
Всего по выборке	16,786 ± 6,52	4,546	17,577	6,516
В том числе в когорте женщин	17,285 ± 6,71	4,446	17,871	6,713
В том числе в когорте мужчин	16,232 ± 6,42	4,437	17,276	6,419

Структура исходной выгодности антигипертензивной терапии представлена в табл. 72–79.

У участников исследования, получавших антигипертензивную терапию 1 препаратом, исходный показатель выгодности (табл. 72) был значительно лучшим, чем в целом по выборке. При этом наилучшие значения $\acute{A}_{(e)}$ регистрировали у респондентов, получавших монотерапию бета-адреноблокаторами, второе место занимали диуретики, третье – ингибиторы АПФ, замыкали четвёрку дидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (табл. 73–76). Внутригрупповые различия $\acute{A}_{(e)}$ оказались не менее существенными.

Таблица 72

Исходные показатели коэффициента выгодности ($\acute{A}_{(e)}$) у респондентов на фоне антигипертензивной монотерапии

Показатель	Median test – статистики для $\acute{A}_{(e)}$, баллов			
	Me ± Q	$Q_{25\text{-th}\%}$	$Q_{75\text{-th}\%}$	Q
Всего по выборке	3,351 ± 1,19	1,191	4,179	1,192
В том числе в когорте женщин	3,453 ± 1,53	1,465	4,531	1,533
В том числе в когорте мужчин	3,254 ± 1,14	1,338	3,609	1,136

Среди респондентов, принимающих ИАПФ (табл. 73), наименее выгодной оказалась терапия у лиц, принимавших эналаприл ($\acute{A}_{(e)}$ по выборке составлял 11,679 балла, в том числе 12,772 балла у женщин и 9,374 балла у мужчин), тогда как у лиц, принимавших периндоприл значения $\acute{A}_{(e)}$ по выборке составляли 4,141 балла (5,219 балла у женщин и 2,573 балла у мужчин), а на фоне приёма лизиноприла достигали 1,264 балла

(1,314 балла у женщин и 1,079 балла у мужчин). В результате, «современные» ИАПФ демонстрировали высокую выгодность, однако преобладание назначений эналаприла (более 70 % всех приёмов ИАПФ) определило более низкий уровень показателя $\acute{A}_{(e)}$ для всего класса ИАПФ.

Таблица 73

Исходные показатели коэффициента выгодности ($\acute{A}_{(e)}$) у респондентов, принимающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Показатель	Median test – статистики для $\acute{A}_{(e)}$, баллов			
	Me ± Q	$Q_{25\text{-th}\%}$	$Q_{75\text{-th}\%}$	Q
Принимающих ингибиторы АПФ, всего	5,695 ± 1,97	2,318	6,271	1,974
В том числе в когорте женщин	6,432 ± 2,45	2,318	7,287	2,451
В том числе в когорте мужчин	4,342 ± 1,58	2,318	5,442	1,547
Из выборки, принимающих эналаприл	11,679 ± 4,76	2,797	12,306	4,755
В том числе в когорте женщин	12,772 ± 5,31	2,797	13,469	5,311
В том числе в когорте мужчин	9,374 ± 4,19	2,797	11,169	4,186
Из выборки, принимающих лизиноприл	1,264 ± 1,06	0,906	1,961	1,055
В том числе в когорте женщин	1,314 ± 0,36	0,906	1,629	0,362
В том числе в когорте мужчин	1,079 ± 0,51	0,906	1,907	0,507
Из выборки, принимающих периндоприл	4,141 ± 0,65	3,251	4,547	0,648
В том числе в когорте женщин	5,219 ± 1,76	3,251	6,762	1,756
В том числе в когорте мужчин	2,573 ± 0,51	2,251	3,251	0,511

У респондентов, принимающих тиазидные и хлорбензамидные диуретики (табл. 74), монотерапия оказалась существенно более выгодной, чем у лиц, с монотерапией ИАПФ, при этом большинство значений $\acute{A}_{(e)}$ как для гидрохлоротиазида, так и для индапамида находились в пределах 1–4 баллов, что свидетельствовало об умеренной выгодности указанного варианта монотерапии.

Таблица 74

Исходные показатели коэффициента выгодности ($\acute{A}_{(e)}$) у респондентов, принимающих тиазидные и хлорбензамидные диуретики

Показатель	Median test – статистики для $\acute{A}_{(e)}$, баллов			
	Me ± Q	$Q_{25\text{-th}\%}$	$Q_{75\text{-th}\%}$	Q
Принимающих диуретики, всего	1,467 ± 0,83	1,137	2,769	0,831
В том числе в когорте женщин	1,909 ± 0,82	1,137	2,769	0,816
В том числе в когорте мужчин	1,581 ± 0,82	1,137	2,769	0,816
Из выборки, принимающих гидрохлоротиазид	1,637 ± 1,25	1,508	4,009	1,251
В том числе в когорте женщин	2,481 ± 1,25	1,508	4,009	1,251
В том числе в когорте мужчин	1,909 ± 1,25	1,508	4,009	1,251
Из выборки, принимающих индапамид	1,297 ± 0,38	0,766	1,529	0,382
В том числе в когорте женщин	1,336 ± 0,38	0,766	1,529	0,382
В том числе в когорте мужчин	1,252 ± 0,38	0,766	1,529	0,382

Для респондентов, принимающих бета-адреноблокаторы, при наилучшем среднем $\acute{A}_{(e)}$ в изучаемых выборках, был характерен очень незначительный разброс значений показателя выгодности для различных препаратов класса (табл. 75). Наименее выгодным оказалось применение атенолола (1,805 балла по выборке, в том числе 1,865 балла у женщин и 1,709 балла у мужчин), в то время как для бисопролола эти значения были наилучшими в классе, составив 0,544 балла (как по выборке, так и в когортах), а для метопролола 0,705 балла (0,709 балла у женщин и 0,695 балла у мужчин). Таким образом, терапия метопрололом и бисопрололом в целом была высоко выгодной как у мужчин, так и у женщин.

Таблица 75

Исходные показатели коэффициента выгодности ($\acute{A}_{(e)}$) у респондентов, принимающих бета-адреноблокаторы

Показатель	Median test – статистики для $\acute{A}_{(e)}$, баллов			
	Me ± Q	$Q_{25\text{-th}\%}$	$Q_{75\text{-th}\%}$	Q
Принимающих бета-адреноблокаторы, всего	1,018 ± 0,65	0,558	1,911	0,647
В том числе в когорте женщин	1,039 ± 0,66	0,558	1,868	0,655
В том числе в когорте мужчин	0,982 ± 0,30	0,558	1,157	0,299
Из выборки, принимающих метопролол	0,705 ± 0,27	0,176	0,719	0,272
В том числе в когорте женщин	0,709 ± 0,29	0,176	0,751	0,286
В том числе в когорте мужчин	0,695 ± 0,26	0,176	0,699	0,262
Из выборки, принимающих атенолол	1,805 ± 1,44	1,265	4,135	1,435
В том числе в когорте женщин	1,865 ± 1,36	1,265	3,978	1,357
В том числе в когорте мужчин	1,709 ± 0,33	1,265	1,928	0,332
Из выборки, принимающих бисопролол	0,544 ± 0,32	0,234	0,876	0,321
В том числе в когорте женщин	0,544 ± 0,32	0,234	0,876	0,321
В том числе в когорте мужчин	0,544 ± 0,32	0,234	0,876	0,321

Наиболее интересные результаты продемонстрировал анализ выгодности в классе дигидропиридиновых БКК. Средние значения показателя $\acute{R}_{(k)}$ по выборке составили 23,832 балла (24,193 балла у женщин и 23,209 балла у мужчин), при этом для пролонгированных форм нифедипина показатель $\acute{A}_{(e)}$ составлял 45,779 балла (46,462 балла у женщин и 44,601 балла у мужчин), а для амлодипина – 1,885 балла (1,924 для женщин и 1,816 для мужчин). В результате, терапия нифедипином оказалась в 24 раза менее выгодной, чем терапия амлодипином (табл. 76).

Таблица 76

Исходные показатели коэффициента выгодности ($\acute{A}_{(e)}$) у респондентов, принимающих дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов

Показатель	Median test – статистики для $\acute{A}_{(e)}$, баллов			
	Me ± Q	$Q_{25\text{-th}\%}$	$Q_{75\text{-th}\%}$	Q
Принимающих дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, всего	23,832 ± 1,25	22,773	25,281	1,254
В том числе в когорте женщин	24,193 ± 1,23	22,773	25,244	1,234
В том числе в когорте мужчин	23,209 ± 1,53	22,773	25,333	1,531
Из выборки, принимающих нифедипин	45,779 ± 0,96	44,549	46,462	0,957
В том числе в когорте женщин	46,462 ± 0,97	44,549	46,481	0,967
В том числе в когорте мужчин	44,601 ± 0,94	44,549	46,462	0,942
Из выборки, принимающих амлодипин	1,885 ± 1,55	0,997	4,098	1,551
В том числе в когорте женщин	1,924 ± 1,51	0,997	3,999	1,506
В том числе в когорте мужчин	1,816 ± 1,61	0,997	4,204	1,607

Эти различия имеют достаточно простое объяснение: при умеренной эффективности терапии по достижению конечных точек (в первую очередь – целевых значений АД), в отличие от амлодипина, терапевтический резерв нифедипина оказался полностью использованным (препарат применялся в суточных дозах, близких к максимально возможным), а комплаентность (включая кратность приёма и нежелательные эффекты) – хуже. При этом преобладание нифедипина (68% всех назначений БКК) определило суммарную величину $\acute{A}_{(e)}$.

Двухкомпонентная антигипертензивная терапия в подавляющем большинстве случаев (80,6%) была представлена назначением ИАПФ (преобладали препараты эналаприла) и тиазидного или хлорбензамидного диуретика (преобладал гидрохлоротиазид),

что определило суммарные значения показателя $\acute{A}_{(e)}$. Выгодность двухкомпонентной антигипертензивной терапии по выборке составила 13,316 балла (15,253 балла у женщин и 11,283 балла у мужчин), при этом невыгодной двухкомпонентная схема оказалась более чем у 50 % респондентов (табл. 77).

Таблица 77

Исходные показатели коэффициента выгодности ($\acute{A}_{(e)}$) у респондентов, получающих двухкомпонентную антигипертензивную терапию

Показатель	Median test – статистики для $\acute{A}_{(e)}$, баллов			
	Me ± Q	$Q_{25\text{-th}\%}$	$Q_{75\text{-th}\%}$	Q
Всего по выборке	13,316 ± 6,01	4,305	16,315	6,005
В том числе в когорте женщин	15,253 ± 6,59	4,305	17,478	6,587
В том числе в когорте мужчин	11,283 ± 5,44	4,305	15,178	5,437

По мере увеличения количества препаратов в схемах показатели $\acute{A}_{(e)}$ демонстрировали тенденцию к ухудшению. Трёхкомпонентная комбинация в подавляющем большинстве случаев (75,64) в качестве третьего препарата была дополнена классом бета-адреноблокаторов (табл. 78), в котором преобладали назначения метопролола (более 60 % всех назначений в когорте). Выгодность трёхкомпонентной антигипертензивной терапии по выборке составила 14,021 балла (15,962 балла у женщин и 11,978 балла у мужчин), при этом невыгодной трёхкомпонентная терапия оказалась у 68 % женщин и 62 % мужчин.

Таблица 78

Исходные показатели коэффициента выгодности ($\acute{A}_{(e)}$) у респондентов, получающих трёхкомпонентную антигипертензивную терапию

Показатель	Median test – статистики для $\acute{A}_{(e)}$, баллов			
	Me ± Q	$Q_{25\text{-th}\%}$	$Q_{75\text{-th}\%}$	Q
Всего по выборке	14,021 ± 6,28	4,481	17,034	6,277
В том числе в когорте женщин	15,962 ± 6,87	4,481	18,229	6,874
В том числе в когорте мужчин	11,978 ± 5,70	4,481	15,877	5,698

Расширение терапии до четырёхкомпонентной схемы (табл. 79) в большинстве случаев осуществлялось за счёт включения в вышеуказанную комбинацию препаратов дигидропиридиновых БКК, в структуре назначений которых преобладали ретардные формы нифедипина (более 65 % всех назначений БКК в когорте).

За счёт вышеописанных особенностей применения нифедипина, выгодность этой схемы в когорте оказалась наиболее низкой, и составила 59,801 балла (62,462 балла у женщин и 56,578 балла у мужчин), при этом оптимальный ($\acute{A}_{(e)} < 1$) либо достаточный ($\acute{A}_{(e)} \leq 10$) показатели выгодности в сумме были достигнуты менее чем у 5 % мужчин и женщин, в основном – за счёт лиц, получавших препараты амлодипина.

Таблица 79

Исходные показатели коэффициента выгодности ($\acute{A}_{(e)}$) у респондентов, получающих четырёхкомпонентную антигипертензивную терапию

Показатель	Median test – статистики для $\acute{A}_{(e)}$, баллов			
	Me ± Q	$Q_{25\text{-th}\%}$	$Q_{75\text{-th}\%}$	Q
Всего по выборке	59,801 ± 7,23	49,030	63,496	7,233
В том числе в когорте женщин	62,462 ± 7,84	49,030	64,711	7,841
В том числе в когорте мужчин	56,578 ± 6,66	49,030	62,339	6,655

Таким образом, авторская система оценки выгодности антигипертензивной терапии продемонстрировала, что, фактическая стоимость используемого антигипертензивного препарата, без учёта клинико-экономического комплекса эффектов его применения, не является критерием реальной выгодности терапии; расширение объёма терапии за счёт увеличения количества одновременно принимаемых препаратов снижает выгодность лечения при достижении равного клинического результата, однако при полученном увеличении клинического эффекта, интегральная выгодность терапии возрастает.

Динамическая оценка рациональности и выгодности антигипертензивной терапии

Для оценки эффективности динамического контроля рациональности и выгодности антигипертензивной терапии была выполнена дополнительная внутренняя рандомизация выборок.

Все участники основной выборки (367 мужчин, 633 женщины) были разделены в 4 слоя, из которых методом стратифицированной (по гендерному и количественному признакам) послойной рандомизации сформировали 2 равноценных по слоям-подобиям подвыборки (табл. 80).

Таблица 80

Распределение в основной выборке и подвыборках по возрастным группам

Группировки	Возраст обследованных, лет			
	35–49	50–59	60–69	70 и старше
Основная выборка (n = 1000; 633 женщины, 367 мужчин), человек / %	94 / 9,4	353 / 35,3	440 / 43,9	113 / 11,3
Подвыборка 1 (n = 500; 317 женщин, 183 мужчины), человек / %	47 / 9,4	175 / 35,0	221 / 44,2	57 / 11,4
Подвыборка 2 (n = 500; 316 женщин, 184 мужчины), человек / %	47 / 9,4	178 / 35,6	219 / 43,8	56 / 11,2

После завершения рандомизации слои основной выборки были вновь объединены в общую совокупность. Сформированные подвыбрки по t-критерию, критериям Wald-Wolfowitz (Z) и Pirson были проверены на взаимное соответствие и оказались статистически тождественными ($p > 0,05$) при распределении по полу, возрасту, росту, весу, частоте сердечных сокращений, стажу артериальной гипертензии, показателям систолического и диастолического артериального давления; основным факторам общего сердечно-сосудистого риска; основной клинической симптоматике; контролируемым показателям лабораторного исследования крови и электрофизиологической активности сердца.

Участникам исследования, распределённым в подвыборку 1, назначали лекарственную антигипертензивную терапию и медицинское сопровождение по разработанным терапевтическим стратегиям (стратегия медицинского сопровождения и инструктажа, стратегия модификации образа жизни, стратегия формирования приверженности к лекарственной терапии). Медицинское сопровождение, включая фиксированное (в соответствии с программой настоящего исследования) количество обязательных визитов к врачу и программу самоконтроля уровня АД, формировали на основании количественной оценки показателя потенциальной лояльности EMS. Модификацию образа жизни (включая структурированные рекомендации по режимам диеты и физических нагрузок) дифференцировали, на основании количественной оценки показателя EUWL. Приверженность к лекарственной терапии формировали по критериям EMT. Участникам исследования, включенным в подвыборку 2, продолжали лекарственную терапию, назначенную до включения в исследование, на этапах первичного амбулаторно-поликлинического звена.

Для всех респондентов был установлен единый стандарт активных контролирующих вмешательств (визитов) на этапах исследования: стационарное обследование через 24 недели от первого визита; амбулаторный визит на 50, 100, 150 и 200 недели исследования. Динамика контролирующих вмешательств в подвыборках представлена на рис. 73.

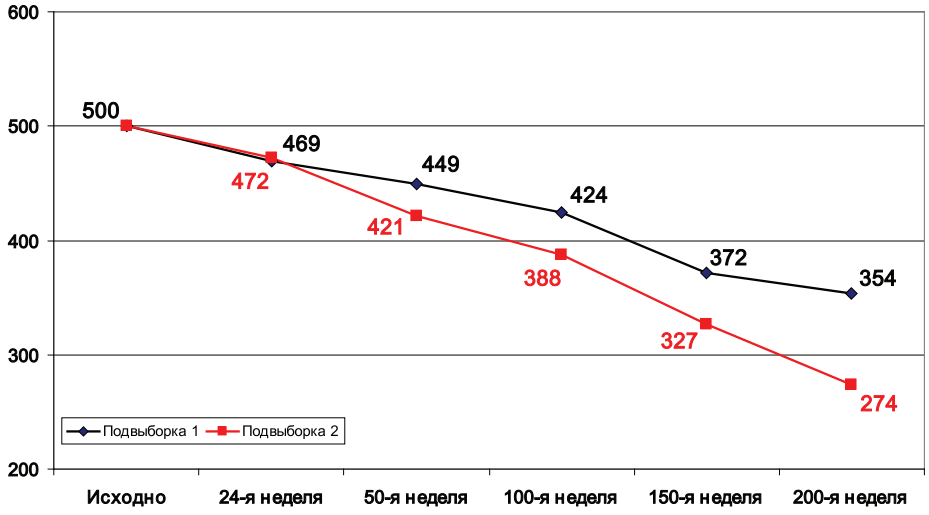


Рис. 73. Количество зарегистрированных контролирующих вмешательств (визитов) участников исследования, в подвыборках за период наблюдения

Как показано на рис. 73, начиная с 1 контрольного визита (24-я неделя), количество респондентов ответивших на вызов, в обеих подвыборках стало сокращаться (93,8 % контактов в подвыборке 1 и 94,4 % контактов в подвыборке 2). На всех этапах амбулаторного контроля (визиты 2–5 с 50-й по 200-ю недели исследования) начиная с 1-го амбулаторного визита (50-я неделя), респондентов, ответивших на вызов в подвыборке 1 было существенно большим, чем в подвыборке 2, при этом с течением времени различия между выборками нарастали (89,8 % против 84,2 % на 50-й неделе, 84,8 % против 77,6 % на 100-й неделе, 74,4 % против 65,4 % на 150-й неделе), достигнув максимума к завершению срока исследования: 70,8 % против 54,8 % на 200-й неделе.

Среди респондентов, не ответивших на вызов, выявляли умерших в период между контрольными точками (интегральная конечная точка исследования). В связи со сложностью установления непосредственных причин смерти респондентов (особенности регламента и дизайна выполняемого исследования), количественно регистрировали все установленные летальные исходы у участников исследования, вне зависимости от их причины (табл. 81). Всего за период исследования был установлен факт смерти 46 респондентов (4,8 % от объёма выборки), в том числе 19 респондентов (3,8 %) в подвыборке 1 и 27 респондентов (5,4 %) в подвыборке 2. Различия летальности в подвыборках оказались статистически значимыми (ACBC, const. = 0,00; t = 3,921992; p = 0,017).

Таблица 81

Количество зарегистрированных летальных исходов респондентов, случаев / процентов

Группировки	Периоды контролирующих вмешательств, недели				
	0–24	24–50	50–100	100–150	150–200
Подвыборка 1 (n = 500), человек (%)	2 (0,4 %)	2 (0,4 %)	3 (0,5 %)	6 (1,2 %)	6 (1,2 %)
Подвыборка 2 (n = 500), человек (%)	2 (0,4 %)	7 (1,4 %)	4 (0,8 %)	5 (1,0 %)	9 (1,9 %)
Всего по выборке (n = 1000), человек (%)	4 (0,4 %)	9 (0,9 %)	7 (0,7 %)	11 (1,1 %)	15 (1,5 %)
Итого, человек (%)	46 (4,8 %)				

Существенные различия между подвыборками сформировались в период исследования по критерию выбора фармакотерапевтической стратегии. Сравнительные результаты модификации лекарственной терапии (с 1-й по 200-ю недели исследования) приведены в табл. 82–85.

Таблица 82

Структура количественной модификации лекарственной терапии

Назначение антигипертензивных препаратов разных классов (доля в %)	Точки контролирующих вмешательств, недели			
	Подвыборка 1		Подвыборка 2	
	исходно	200 неделя	исходно	200 неделя
1 препарат любого класса в сутки	2,4	0,9	2,4	2,1
2 препарата разных классов в сутки	15,6	9,4	15,7	15,2
3 препарата разных классов в сутки	31,9	35,1	31,7	34,3
4 препарата разных классов в сутки	40,2	46,5	40,3	39,2
более 4 препаратов разных классов в сутки	9,9	8,1	9,9	9,2

Как показано в табл. 82, при однородности количественных схем исходных назначений антигипертензивных средств, к завершению исследования произошло перераспределение долей схем с различными количественными комбинациями препаратов как внутри подвыборок, так и между ними.

В подгруппе 1 модификация лечения сопровождалась трёхкратным сокращением количества респондентов, получавших антигипертензивную монотерапию, и двукратным – получавших двухкомпонентную терапию. При этом на 10 % возросло количество респондентов, получавших трёх- и четырехкомпонентные схемы лечения и сократилось количество респондентов, получавших более 4 препаратов в сутки. В результате сформировался статистически значимый тренд от широкого диапазона назначений, в область 3–4 компонентной терапии. В подгруппе 2 при наличии подобной тенденции, эти изменения имели значительно менее выраженный характер (табл. 83, 84).

Таблица 83

Статистики количественной модификации лекарственной терапии в подвыборках

Значения (t-критерий зависимых выборок)	Точки контролирующих вмешательств	
	Подвыборка 1	Подвыборка 2
Средн. исх. перем.	3,394000	3,393000
Средн. конечн. перем.	3,528000	3,372000
Сдт.от. исх. переем.	0,944748	0,944722
Сдт.от. . конечн. перем.	0,811501	0,920495
Разность	–0,134000	0,022000
Сдт.от. разн.	0,374599	1,193884
t-значение	–7,99876	2,5377258
p (уров. знач. $p < 0,05$)	0,000000	0,011476

Таблица 84

Статистики различий количественной модификации лекарственной терапии между подвыборками

Значения (t-критерий независимых выборок)	Точки контролирующих вмешательств, недели	
	исходно	200 неделя
Сравн. средн. в подв. 2	3,388000	3,372000
Сравн. средн. в подв. 1	3,394000	3,528000
t-значение	0,099894	2,842626
p (уров. знач. $p < 0,05$)	0,920499	0,004566
Ст. откл. в подв. 2	0,954609	0,920495
Ст. откл. в подв. 1	0,944478	0,811501
F-отн. Дисперсии	1,020984	1,286664
P дисперсии	0,816668	0,004953

Ещё более существенные различия были выявлены при анализе распределений по продолжительности действия используемых лекарственных средств. Оказалось, что частота использования препаратов ведущих антигипертензивных классов внутри подвыборок к завершению исследования существенно не изменилась (во всех случаях для подвыборки 1 и подвыборки 2: t-критерий зависимых выборок, $p > 0,05$), однако внутри классов произошло кратное перераспределение между препаратами, действующими до 12 часов, и 24 часа и более (табл. 85). Доля препаратов с продолжительностью действия до 12 часов в подвыборке 1 сократилась в классе ингибиторов АПФ в 11 раз, диуретиков – в 3,5 раза, бета-блокаторов – в 7,5 раз, блокакторов кальциевых каналов – более чем в 20 раз. В подвыборке 2, несмотря на наличие тенденции к увеличению частоты применения препаратов длительного действия в терапевтических схемах, кратного изменения доли таких препаратов внутри классов зарегистрировано не было.

Таблица 85

Структура качественной модификации лекарственной терапии

Назначение (доля в %)	Точки контролирующих вмешательств, недели			
	Подвыборка 1		Подвыборка 2	
	исход	200 неделя	исход	200 неделя
Ингибиторы АПФ	83,4	85,2	83,3	77,1
в т.ч. с клин. эффектом до 12 часов	72,8	6,4	72,8	74,3
в т.ч. с клин. эффектом 24 часа и более	27,2	93,6	27,2	25,7
Тиазидные диуретики	83,3	81,1	83,4	80,4
в т.ч. с клин. эффектом до 12 часов	66,5	18,9	66,9	49,3
в т.ч. с клин. эффектом 24 часа и более	33,5	81,1	33,1	50,7
Блокаторы бета-адренорецепторов	59,4	64,8	59,6	59,9
в т.ч. с клин. эффектом до 12 часов	90,8	11,7	90,9	69,4
в т.ч. с клин. эффектом 24 часа и более	9,2	88,3	9,1	30,6
Блокаторы кальциевых Каналов	28,8	38,2	28,8	29,6
в т.ч. с клин. эффектом до 12 часов	70,8	3,4	70,6	52,4
в т.ч. с клин. эффектом 24 часа и более	29,2	96,6	29,4	47,6

Графическое соотношение изменений терапевтических стратегий по критерию продолжительности действия антигипертензивных средств представлено на рис. 74. Видно, что к завершению исследования в подвыборке 1 частота назначения препаратов длительного действия по всем основным классам антигипертензивных средств кратно превышала таковую по сравнению как с исходной, так и с частотой назначений в подвыборке 2.

В период исследования у всех ответивших респондентов оценивали интегральные синтетические индексы: рациональность ($\acute{R}_{(k)}$) и выгодность ($\acute{A}_{(e)}$) антигипертензивной терапии (количественный срез на дату вмешательства).

Сравнительный статистический анализ динамики рациональности проводимой терапии представлен в табл. 82–84. Как показано в табл. 82, у респондентов из подвыборки 1 (пациенториентированная терапия), уже к 24 неделе терапии было выявлено существенное, статистически значимое (t-критерий, $p = 0,003$) улучшение показателя $\acute{R}_{(k)}$, с дальнейшей прогрессивной положительной динамикой в точках вмешательств (t-критерий, $p < 0,001$).

У респондентов с продолжением стандартной антигипертензивной терапии (табл. 83), к 24 неделе терапии также было выявлено статистически значимое (t-критерий, $p = 0,004$) улучшение показателя $\acute{R}_{(k)}$, с дальнейшей прогрессивной положительной динамикой в точках вмешательств (t-критерий, $p < 0,001$).

Однако, при сравнительной статистической оценке изучаемых подвыборок (табл. 84), оказалось, что при отсутствии статистически значимых различий по уровню достижения показателя $\acute{R}_{(k)}$ в первой контрольной точке (24-я неделя, $p = 0,899$), начиная со второй контрольной точки, статистические различия появились и в последующем нарастали ($p = 0,049$ на 50-й и 100-й неделях, $p = 0,002$ на 150-й и 0,004 на 200-й неделях).

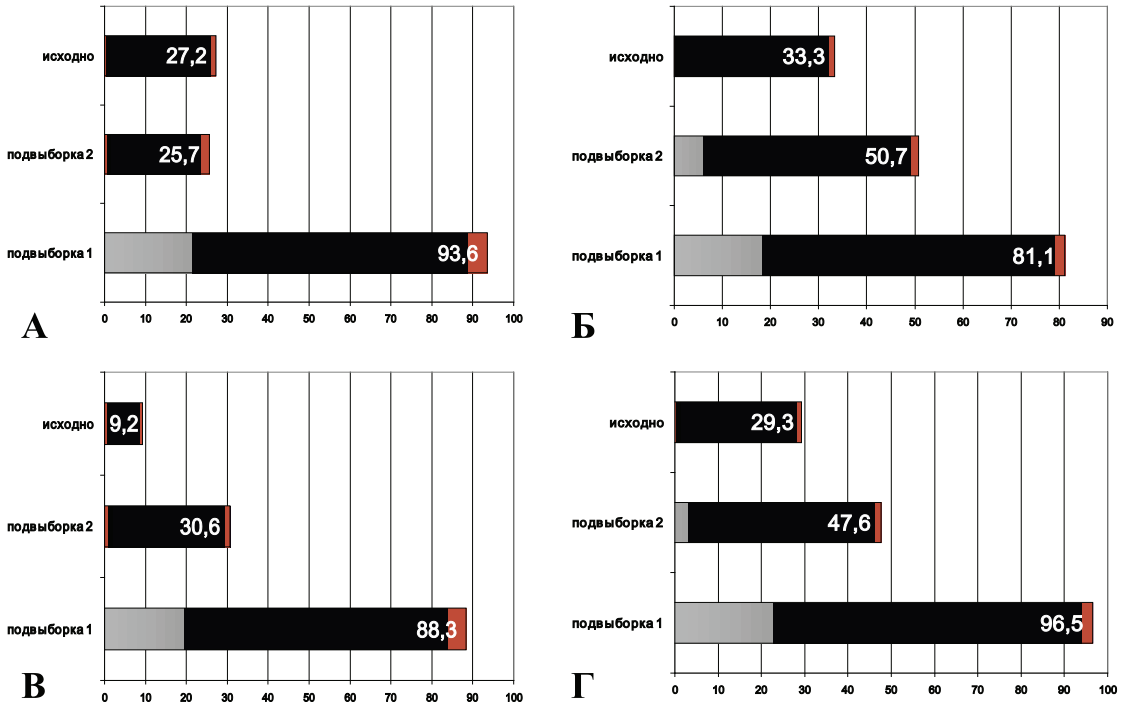


Рис. 74. Доля назначений (в %) антигипертензивных средств, с продолжительностью действия 24 часа и более, исходно (усреднённое значение для подвыборок), и на 200 неделе исследования, в классах: ингибиторов АПФ (А), тиазидных и хлорбензамидных диуретиков (Б), бета-адреноблокаторов (В), дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (Г)

Таблица 82

Статистики показателя рациональности ($\acute{R}_{(k)}$) в точках контролирующих / вмешательств у респондентов в подвыборке 1 (t-критерий)

Значения	Точки контролирующих вмешательств, недели				
	24	50	100	150	200
Средн. исх. перем.	1,752237	1,726893	1,697844	1,699470	1,705251
Средн. контр. точки	1,537729	1,237824	1,072965	1,086909	1,117966
Сдт.от. исх. переем.	1,270388	1,268284	1,255596	1,219145	1.299232
Сдт.от. контр. точки	1,126980	0,860525	0,749213	0,746793	0,776954
Разность	0,214507	0,489069	0,624880	0,612562	0,587285
Сдт.от. разн.	1,578602	1,564991	1,529113	1,533833	1,517195
t-значение	2,942769	6,621855	8,414722	7,697608	7,282986
p (уров. знач. $p < 0,05$)	0,003414	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000

Таблица 83

Статистики показателя рациональности ($\acute{R}_{(k)}$) в точках контролирующих вмешательств у респондентов в подвыборке 2 (t-критерий)

Значения	Точки контролирующих вмешательств, недели				
	24	50	100	150	200
Средн. исх. перем.	1,750186	1,698399	1,692928	1,737578	1,787259
Средн. контр. точки	1,524028	1,362618	1,278472	1,287547	1,325044
Сдт.от. исх. переем.	1,266825	1,259129	1,275694	1,312317	1,332175
Сдт.от. контр. точки	1,227892	1,148410	1,093489	1,090675	1,100093
Разность	0,226159	0,335781	0,414186	0,450031	0,462215
Сдт. от. разн.	1,711683	1,752607	1,756754	1,788608	1,744499
t-значение	2,870525	3,931091	4,644081	4,549888	4,385802
p (уров. знач. $p < 0,05$)	0,004282	0,000099	0,000005	0,000008	0,000017

Таблица 84

Сравнительные статистики показателя рациональности ($\acute{R}_{(k)}$) в точках контролирующих вмешательств (t-критерий)

Значения	Точки контролирующих вмешательств, недели				
	24	50	100	150	200
Сравн. средн. в подв. 2	1,576150	1,524028	1,362618	1,278742	1,287547
Сравн. средн. в подв. 1	1,579499	1,537729	1,237824	1,072965	1,086809
t-значение	–2,34981	–0,17829	1,821054	3,150332	2,865408
p (уров. знач. $p < 0,05$)	0,898977	0,049853	0,048943	0,001691	0,004290
Ст. откл. в подв. 2	1,234775	1,227892	1,148410	1,093489	1,090675
Ст. откл. в подв. 1	1,265585	1,126980	0,860525	0,749213	0,746793
F-отн. дисперсии	1,050525	1,187103	1,781013	2,130188	2,132998
P дисперсии	0,582164	0,063483	0,000000	0,000000	0,000000

Таким образом, индивидуализация антигипертензивной терапии по критерию рациональности приобрела статистически значимые преимущества, по сравнению со стандартно проводимым лечением.

Сравнительный статистический анализ динамики выгодности проводимой терапии представлен в табл. 85–87. У респондентов из подвыборки 1 (пациенториентированная терапия), начиная с первой контрольной точки (24-я неделя) регистрировали статистически значимое (t-критерий, $p < 0,001$) улучшение показателя выгодности, с дальнейшим сохранением высокой статистической значимости различий во всех последующих точках контрольных вмешательств (табл. 85). У респондентов из подвыборки 2 в первой контрольной точке показатель выгодности ($\acute{A}_{(e)}$) значимо не отличался от исходного (t-критерий, $p = 0,104$), но начиная со 2-й контрольной точки (50-я неделя) достиг уровня статистической значимости (t-критерий, $p = 0,003$) в дальнейших контролях сохраняя близкие уровни статистических различий (табл. 86).

Таблица 85

Статистики показателя выгодности ($\acute{A}_{(e)}$) в точках контролирующих вмешательств у респондентов в подвыборке 1 (t-критерий)

Значения	Точки контролирующих вмешательств, недели				
	24	50	100	150	200
Средн. исх. перем.	4,290546	4,354549	4,388993	4,547763	4,416384
Средн. контр. точки	3,339373	3,081993	2,852712	2,750172	2,493534
Сдт.от. исх. переем.	8,471251	8,635192	8,845643	9,112062	8,795203
Сдт.от. контр. точки	5,213809	4,312482	4,049511	3,514932	2,336569
Разность	0,951173	1,272546	1,536281	1,797591	1,922850
Сдт.от. разн.	5,191975	5,960289	7,000779	7,612661	7,779121
t-значение	3,967466	4,524069	4,518634	4,554345	4,650682
p (уров. знач. $p < 0,05$)	0,000084	0,000008	0,000008	0,000007	0,000005

При сравнительном анализе изучаемых подвыборок (табл. 87), оказалось, что при отсутствии статистических различий по уровню достижения показателя $\acute{A}_{(e)}$ в первой контрольной точке (24-я неделя, $p = 0,902$), начиная со второй контрольной точки и во всех последующих контролях регистрировались статистически значимые различия ($p = 0,035$ на 50-й, $p = 0,017$ на 100-й, $p = 0,003$ на 150-й и 0,009 на 200-й неделях), что доказало преимущества индвидуализации антигипертензивной терапии по критерию выгодности по сравнению со стандартно проводимым лечением.

Выявленные между подвыборками с пациенториентированной и стандартной антигипертензивной терапией различия показателей полезности и выгодности поставили закономерный вопрос о том, какие внутривыборочные факторы определили тенденции, в наибольшей степени повлиявшие на конечный результат. Для выявления этих факторов

по каждой из подвыборок в Stat Soft Statistica 6.1 были созданы математические модели оценки методом взвешенных наименьших квадратов (ВНК-анализ). Этот метод позволил минимизировать малозначимые факторы внутренних влияний, при одновременном усилении максимально влияющих факторов. Для наглядности материалы анализа представлены графически, в виде точечного отображения на трёхмерных графиках поверхностей (рис. 75–82).

Таблица 86

Статистики показателя выгодности ($\acute{A}_{(e)}$) в точках контролирующих вмешательств у респондентов в подвыборке 2 (t-критерий)

Значения	Точки контролирующих вмешательств, недели				
	24	50	100	150	200
Средн. исх. перем.	4,350612	4,468259	4,573108	4,304385	4,461489
Средн. контр. точки	4,314341	4,098140	4,166098	3,752642	3,788788
Сдт.от. исх. переем.	8,650648	9,081987	9,176627	8,508683	9,182852
Сдт.от. контр. точки	8,559641	7,816418	7,892371	6,468731	6,869964
Разность	0,036271	0,370119	0,407010	0,551743	0,672701
Сдт.от. разн.	0,483068	2,560863	2,571849	3,023708	3,635861
t-значение	1,631265	2,965485	3,117280	3,299674	3,062598
p (уров. знач. $p < 0,05$)	0,103503	0,003194	0,001962	0,001075	0,002413

Таблица 87

Сравнительные статистики показателя выгодности ($\acute{A}_{(e)}$) (t-критерий)

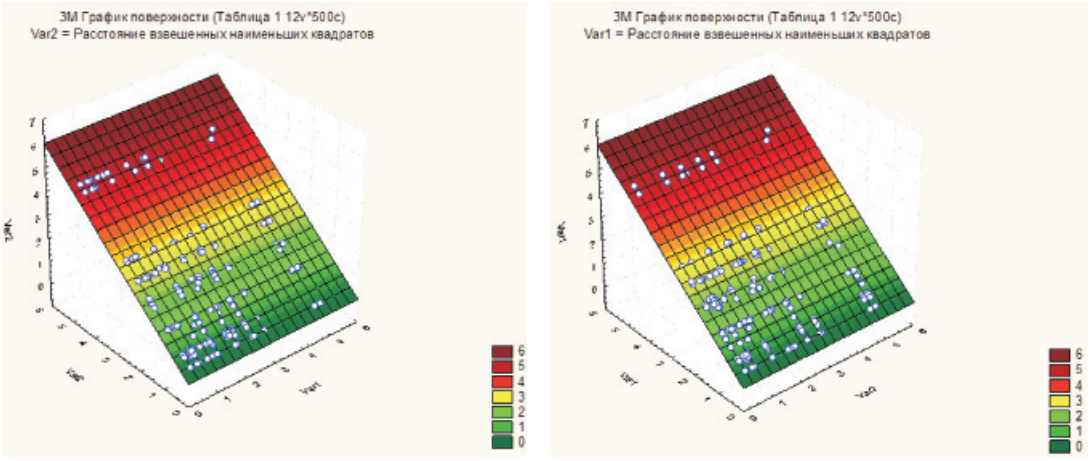
Значения	Точки контролирующих вмешательств, недели				
	24	50	100	150	200
Сравн. средн. в подв. 2	4,285394	4,314341	4,098140	4,166098	3,75262
Сравн. средн. в подв. 1	4,220634	3,339373	3,081993	2,852712	2,750172
t-значение	0,122796	2,108493	2,393489	3,019787	2,586199
p (уров. знач. $p < 0,05$)	0,902293	0,035252	0,016900	0,002609	0,009906
Ст. откл. в подв. 2	8,437192	8,559641	7,816418	7,892371	6,468731
Ст. откл. в подв. 1	8,238780	5,213809	4,312482	4,049511	3,514962
F-отн. дисперсии	1,048745	2,695262	3,285193	3,798480	3,386915
P дисперсии	0,595210	0,000000	0,00	0,00	0,000000

При ВНК-анализе рациональности терапии исходное распределение значений в подвыборках было тождественным, что позволило сформировать практически идентичные исходные графические модели (рис. 75). Однако уже через 50 недель (2-я контрольная точка) реализация моделей оказалась различной (рис. 76).

В подвыборке 1 (пациенториентированная терапия) тенденции заключались в тотальном снижении практически всей массы значений, что привело к формированию горизонтальной плоскости значений, тогда как в подвыборке 2 произошло внутреннее разделение на две части – респондентов с достигнутой положительной прогрессией показателя рациональности, и с отсутствием такой прогрессии, причём часть респондентов без выраженной динамики рациональности и определило основной результат ранее описанных статистических различий между подвыборками.

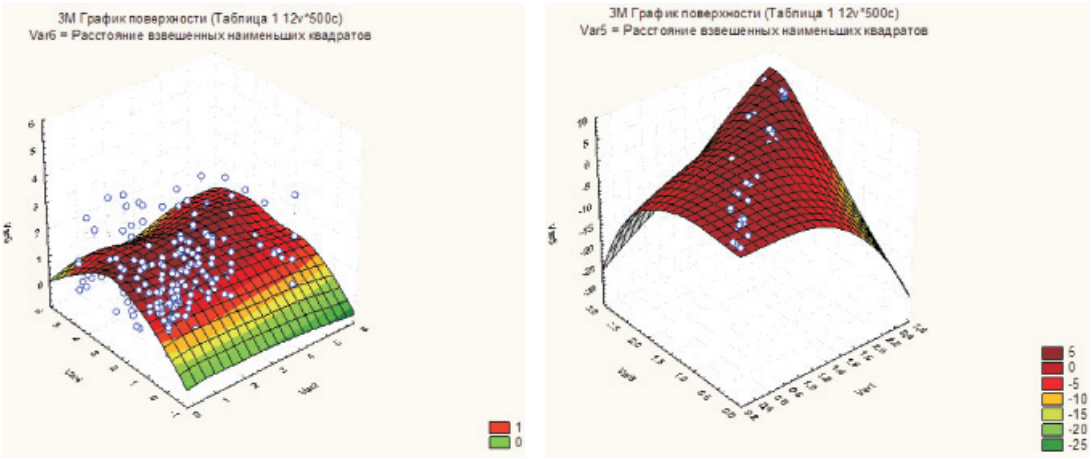
ВНК-анализ амбулаторного этапа исследования (с 50-й по 200-ю недели), продемонстрировал развитие выявленных тенденций (рис. 77). В подвыборке 1 продолжалась реализация плоскостной модели, с формированием массива значений с уменьшением величин рациональности, тогда как в подвыборке 2 суммарные значения определялись показателями $\acute{R}_{(k)}$ респондентов со стабильно высокими величинами.

Модели ВНК-анализа в подвыборках, охватывающие весь период исследования, представлены на рис. 78. Видно, что в подвыборке 1 была достигнута положительная тенденция у абсолютного большинства респондентов, и лишь незначительная часть значений $\acute{R}_{(k)}$ сохранялась на уровнях, близких к исходным («пик» максимальных значений в проекции Var12), тогда как в подвыборке 2 мало изменилась во времени большая часть исходных значений («плато» максимальных значений в проекции Var11).



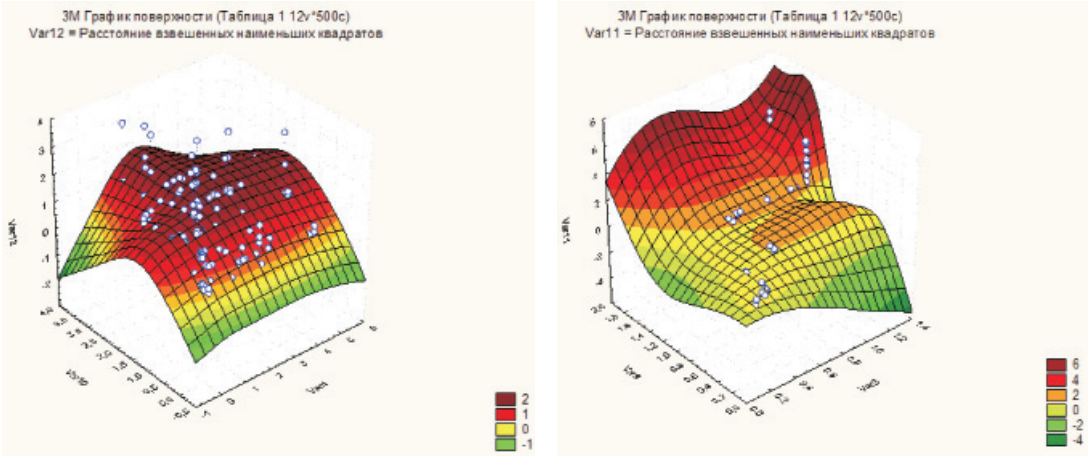
А **Б**

Рис. 75. Показатель рациональности ($\acute{R}_{(k)}$) антигипертензивной терапии в подвыборке 1 (А) и подвыборке 2 (Б) при включении в исследование. Здесь и далее, на рис. 75–81: отображение на графиках поверхностей при оценке методом взвешенных наименьших квадратов



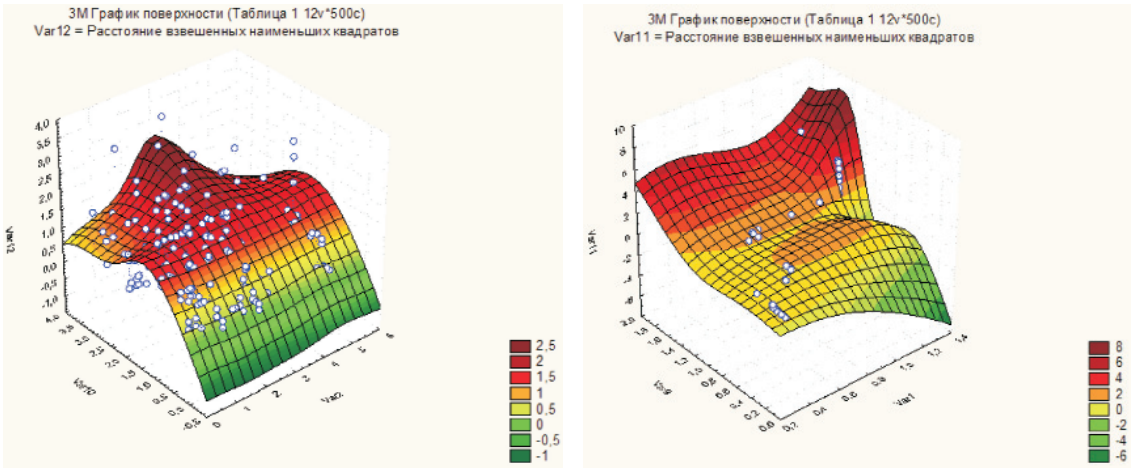
А **Б**

Рис. 76. Динамика показателя рациональности ($\acute{R}_{(k)}$) антигипертензивной терапии в подвыборке 1 (А) и подвыборке 2 (Б); 1-50 недели исследования



А **Б**

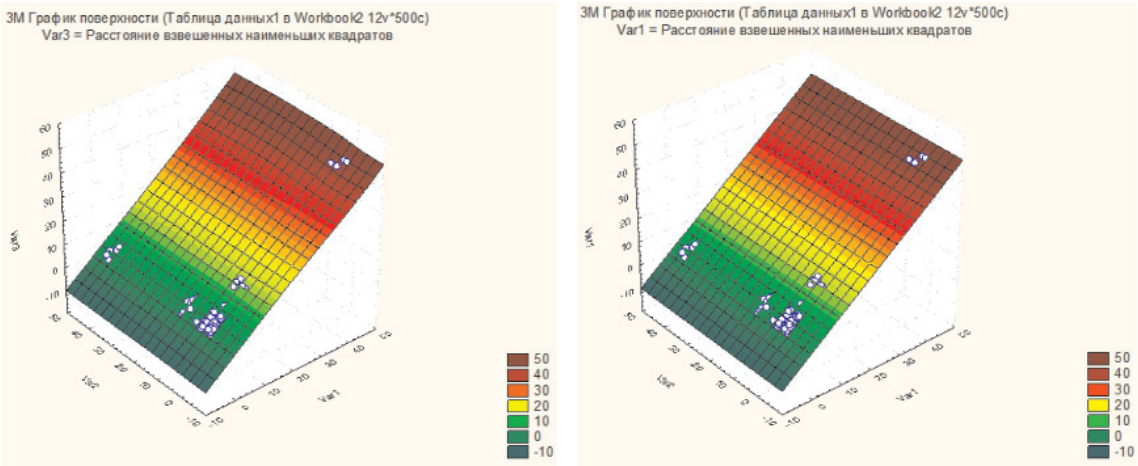
Рис. 77. Динамика показателя рациональности ($\acute{R}_{(k)}$) антигипертензивной терапии в подвыборке 1 (А) и подвыборке 2 (Б); 50-200 недели исследования



А **Б**

Рис. 78. Динамика показателя рациональности ($\acute{R}_{(k)}$) антигипертензивной терапии в подвыборке 1 (А) и подвыборке 2 (Б); 1-200 недели исследования

При ВНК-анализе выгодности ($\acute{A}_{(e)}$) антигипертензивной терапии, как и при ВНК-анализе рациональности, исходное распределение значений в подвыборках оказалось тождественным, что привело к формированию идентичных исходных графических моделей (рис. 79).

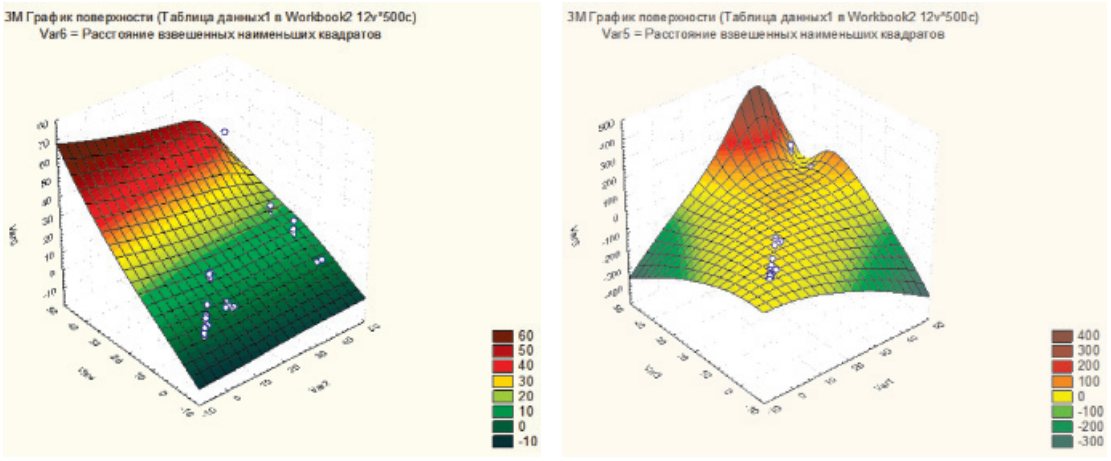


А **Б**

Рис. 79. Показатель выгодности ($\acute{A}_{(e)}$) антигипертензивной терапии в подвыборке 1 (А) и подвыборке 2 (Б) при включении в исследование

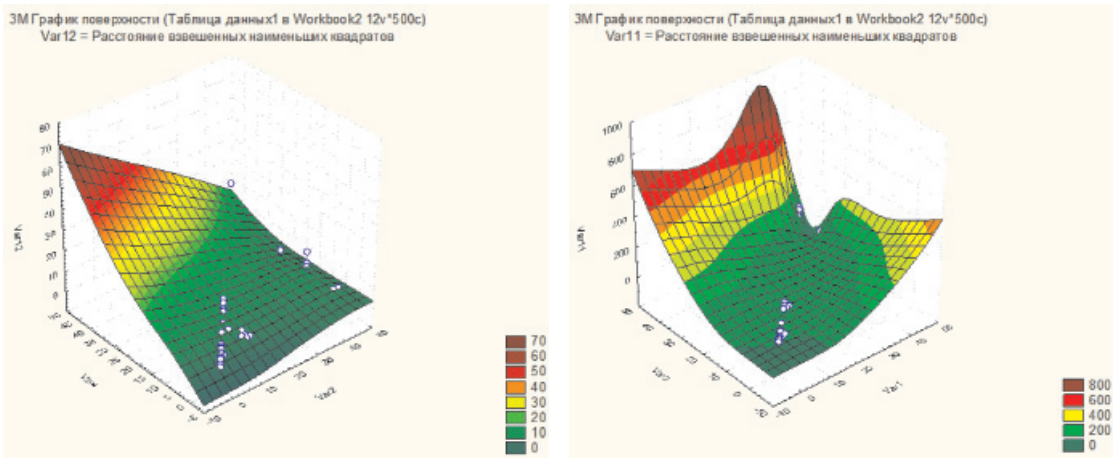
В течение последующих 50 недель исследования (рис. 80) в подвыборке 1 отмечалось нарастание выгодности терапии (плоскостное распределение значений), в то время как в подвыборке 2 распределение имело дискретный характер. ВНК-анализ амбулаторного этапа (50–200-я недели исследования) продемонстрировал сохранение сформировавшихся тенденций плоскостного распределения в подвыборке 1, при увеличении веса крайних (невыгодных) значений в подвыборке 2 (рис. 81).

ВНК-анализ динамики показателя выгодности за весь период исследования (рис. 82) показал, что при общей положительной тенденции в подвыборках (уменьшение массива значений), антигипертензивная терапия в подвыборке 1 оказалась вдвое более выгодной, чем в подвыборке 2.



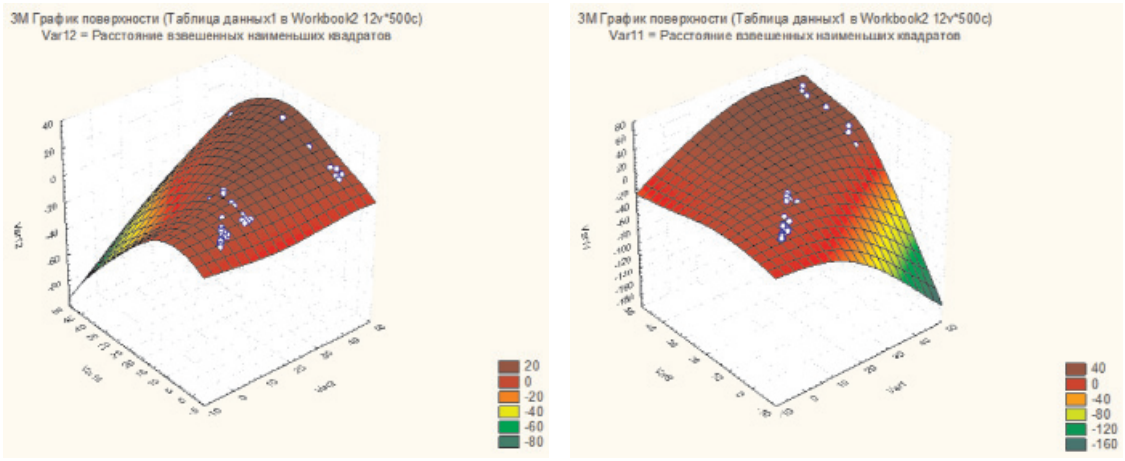
А **Б**

Рис. 80. Динамика показателя выгодности ($Á_{(e)}$) антигипертензивной терапии в подвыборке 1 (А) и подвыборке 2 (Б); 1-50 недели исследования



А **Б**

Рис. 81. Динамика показателя выгодности ($Á_{(e)}$) антигипертензивной терапии в подвыборке 1 (А) и подвыборке 2 (Б); 50-200 недели исследования



А **Б**

Рис. 82. Динамика показателя выгодности ($Á_{(e)}$) антигипертензивной терапии в подвыборке 1 (А) и подвыборке 2 (Б); 1-200 недели исследования

Поскольку показатель рациональности ($\acute{R}_{(k)}$), интегрально определяющий клиническую эффективность терапии, одновременно является переменной составляющей показателя выгодности лечения ($\acute{A}_{(e)}$), сопоставление динамик этих показателей в подвыборках продемонстрировало, что повышение выгодности терапии в подвыборке 1, по сравнению с подвыборкой 2, произошло за счёт преобладания нематериальных факторов терапии (улучшение клинического эффекта, повышение комплаентности), в то время как непосредственные затраты на лечение (стоимость препаратов) оказались менее значимыми.

Таким образом, выполненное сравнительное клиническое проспективное исследование наглядно продемонстрировало, что индивидуализация лекарственной антигипертензивной терапии по сравнению с традиционной терапией сопровождается более существенным улучшением синтетических показателей рациональности и выгодности, и приводит к повышению приверженности к лечению при снижении интегральной конечной точки – общей смертности.

ГЛАВА 9

Технология пациент-ориентированной антигипертензивной терапии: основные теоретические и практические результаты

С начала формирования системы подходов к тому, что у больных АГ лекарственная терапия должна быть непрерывной и пожизненной, исследователями многократно осуществлялись попытки разработать унифицированную систему критериев, позволяющих количественно измерить результат лечения.

Основной проблемой работ в этом направлении является то, что до настоящего времени большинство выполненных исследований в гипертензиологии посвящено изучению лишь монотерапии или двухкомпонентной комбинированной терапии, при этом методология многих исследований противоречат достижениям современной клинической медицины (например, в качестве препаратов сравнения часто используются заведомо морально и технологически устаревшие препараты и/или лекарственные формы). Массивные исследования с солидной доказательной базой посвященные многокомпонентной антигипертензивной терапии (с использованием трех и более средств одновременно) фактически отсутствуют, а у тех, что выполнены, существенным недостатком является то, что часто они оказываются далеки от условий реальной клинической практики.

Следует учесть, что важнейшим инструментом доказательной медицины, лежащим в основе оценки медицинских вмешательств, является Рандомизированное контролируемое испытание (РКИ) [22]. Методы РКИ, изначально предназначенные для оценки новых фармакологических средств, в настоящее время применяются для оценки множества вмешательств, от сестринской помощи до физиотерапии, а также более сложных вмешательств из области комплементарной и альтернативной медицины [53, 54].

Базовое требование РКИ – обеспечение случайного распределения (рандомизации) достаточно большого количества тщательно отобранных пациентов в группы экспериментального вмешательства и контроля, обеспечивающее как равномерность распределения в группах влияния известных и неизвестных вмешивающихся факторов, так и различие в исходах между группами.

Международные Агентства по оценке технологий в здравоохранении (health technology assessment, HTA) разработали и применяют «иерархию методов», согласно которой серии случаев, когортные исследования с историческим контролем и нерандомизированные контролируемые испытания имеют меньшую доказательность, чем проспективные РКИ. Объясняется это тем, что в исследованиях сравнения с контролем и обсервационных исследованиях влияние вмешивающихся факторов больше и спектр возможных смещений шире, чем в экспериментальных исследованиях типа двойных слепых контролируемых испытаний [23]. Положения HTA в настоящее время составляют теоретическую основу доказательной медицины и процесса принятия клинических решений, хотя, по мнению H. Walac и Соавт. (2006), нередко применяются произвольно и без глубокого понимания [13].

В то же время отметим, что не существует никакого единственно верного, идеального метода. Разные методы применяются для поиска ответов на разные вопросы, все вместе они создают фрагментарный или полный набор доказательств [11, 48]. Небрежно спланированное и плохо проведенное РКИ имеет меньшую ценность, чем тщательно

проведенное исследование другого дизайна, а в некоторых случаях даже нерандомизированное исследование может дать более надежные и полезные результаты.

Часто исследование проводится с использованием метода, позволяющего получить наиболее близкое к истинному значение измеряемой величины, но не самого точного из существующих, поскольку референтные (дающие эталонное по точности измерение) методы обычно трудоемки, опасны, болезненны или дороги, что тоже сказывается на его результатах [7].

Важно учитывать допущения, на которых базируются РКИ: пациент и исследователь не отдают заранее предпочтения исследуемому методу; заранее неизвестно, какой из оцениваемых методов лучше, и нет достаточных доказательств этого, полученных из других источников; только специфический эффект вмешательства имеет терапевтическую ценность; эффективность вмешательства постоянна, и не зависит от контекста; информация о полученных в ходе исследования результатах может быть напрямую экстраполирована в клиническую практику [30]. Однако использование этих допущений при обсуждении комплексных вмешательств проблематично, а иногда ошибочно.

В качестве первой проблемы РКИ можно выделить баланс «потенциальных пользы и вреда» означающий, что заранее нельзя сделать однозначный вывод о преимуществе лечения над альтернативным вмешательством или отсутствием лечения. Однако во многих областях медицины, в том числе и в гипертензиологии, невозможно следовать рациональной логике РКИ, так как здесь одновременно и синергично действует целый набор терапевтически активных элементов, что делает невозможным уравновешивание до начала испытания.

По сведениям R. Lefering и соавт. (1998), особенно это характерно для случаев, когда вмешательство выполняется врачами, прошедшими дополнительное обучение по специальным дисциплинам, которые базируются на собственном фундаменте доказательств [34]. Накопленный ранее несистематический опыт и предпочтения пациентов или тех, кто проводит исследование, тесно связаны. Как сообщают H. Walac и соавт. (2006), чем больше опыт, тем больше он влияет на предпочтения пациентов и врачей, изменяя баланс, ожидания и исходы [13].

Не менее важно, что исследователь работает, всегда в той или иной мере отдавая предпочтение рабочей гипотезе. Если она не подтверждается, это ведет к разочарованию и утрате интереса к опубликованию результатов. В результате, как ещё в 1959 г. заметил T.D. Sterling, обнародуются чаще те исследования, которые дают положительные результаты [49]. Но самым значимым фактором, определяющим отказ от обнародования, являются интересы спонсора. Классический пример – отказ от опубликования результатов РКИ фармацевтическими и иными компаниями в случаях, когда исследования дают отрицательный результат, и, наоборот, при положительном результате, способном стимулировать продажи, результаты многократно публикуются повторно [12, 27, 36].

Ко второй проблеме РКИ может быть отнесена малая специфичность. Обычно подразумевается, что полезные эффекты могут быть обоснованы понятным механизмом приписываемого лишь одному специфическому компоненту вмешательства. Однако эта предпосылка, особенно когда речь идет об ощущениях пациентов, приводит к «парадоксу эффективности»: исследователи, стараясь изолировано оценить специфический компонент лечения, сосредоточены лишь на разнице между состоянием пациентов, получающих лечение, и группой контроля, при этом пренебрегают общим эффектом лечения, хотя именно последний больше всего интересует пациентов [10, 20, 35, 57].

Иногда вмешательство проявляет полную терапевтическую пользу лишь в обстоятельствах, когда не делается попыток вычленить какую-либо часть эффекта. Тогда, в ситуации, когда специфический эффект вмешательства невелик, однако общий эффект значителен, так как обусловлен комплексным взаимодействием специфического и неспецифического эффектов, формат РКИ может быть вообще нежелателен [28, 29].

Третьей проблемой РКИ являются накопленные к настоящему времени доказательства того, что утверждение о независимости результатов от контекста и места проведения

исследования также неверно [17]. Оказалось, что ожидания пациентов так влияют на терапевтическую эффективность, что фармакологический и психологический компоненты становятся неотделимы друг от друга [44]. Метаанализ взаимного влияния ЛС и условий их применения, выполненный J. Kleijnen и соавт. ещё в 1994 г., выявил, что фармакологический эффект непостоянен и иногда значительно изменяется под влиянием сопутствующих обстоятельств и ожиданий [45].

По свидетельству многих исследователей, в клинических условиях контекст может изменяться под влиянием множества неопределённых факторов, таких как энтузиазм, сопровождающий вмешательство (E.H. Uhlenhuth,1959, 1966) [16, 52], манеры врачей и их отношение к лекарственным средствам (K.B. Thomas, 1987, 1994) [55, 56], убеждения поставщиков лекарственных средств и пациентов (A.H. Roberts и соавт., 1996) [51], культурного контекста и установок, касающихся диеты и здоровья (D.E. Moerman, 1983, 2000) [38, 39]. По информации A. Khan и S. Khan (2003), влияние контекста может полностью затмить фармакологический эффект, как это, например, произошло с ингибиторами обратного захвата серотонина [31]. Как считают I. Kirsch (1985) и H. Walach с соавт. (2003), ключевую роль в изменении контекста играют ожидания пациентов [32, 58]. Совокупность полученных результатов приводит к заключению, что оценка изолированного (внеконтекстного) терапевтического эффекта для реальной клинической практики неприменима.

Четвёртой проблемой РКИ можно назвать применимость полученных результатов: будет ли в открытом клиническом исследовании и в последующей клинической практике сохраняться эффект того же размера, что и в РКИ. Ведь, как остроумно подметили K.I. Howard и соавт. (1990), «предположение, что результаты РКИ могут быть экстраполированы в клиническую практику, часто делается, редко проверяется, а если изучается эмпирически, то часто не подтверждается» [25].

Общепринятой является точка зрения, что внутренняя валидность (достоверность) – это не только необходимое, но и достаточное условие для обобщаемости результатов РКИ, при этом признаётся, что полученные результаты могут быть распространены лишь на пациентов того же типа, что и участники испытания. Для того чтобы наблюдаемый эффект стал обобщаемым, распространяемым на популяцию, выборка участников испытания должна быть достаточно большой и репрезентативной, что часто недостижимо [13]. Как утверждают E. von Rohr и соавт. (2000) и J.A. Wragg и соавт (2000), включенные в РКИ пациенты, в зависимости от особенностей вмешательства и заболевания в большей или меньшей степени, но отличаются от тех, с которыми встречается практикующий врач [19, 62]. По мнению T. Pincus (1997) и F. Lloyd-Williams с соавт. (2003), это происходит потому, что критерии отбора в РКИ часто не отражают состояния клинической практики [43, 60].

В 2000 г. S.B. Patten сообщил, что готовность участвовать в РКИ может быть связана с определенными индивидуальными характеристиками пациента [42], а ещё раньше R. Dahan и соавт. (1986), P. Netter и соавт. (1986) и H.A. Llewellyn-Thomas и соавт. (1991) показали, что когда участники РКИ более позитивно относятся к вмешательству, чем те, кто не вошли в испытание [15, 41], это может приводить к ложно завышенной оценке эффективности [40]. Например, при изучении эффективности медицинских вмешательств подбирают: пациентов, у которых в предварительном испытании выявляется хорошая реакция на препараты изучаемой группы; пациентов, которые правильно выполняют назначения; пациентов с большей тяжестью болезни, поскольку у таких пациентов величина изменений под влиянием лечения обычно бывает больше [1].

Чтобы индивидуальные изменения были больше и лучше выявлялись, в РКИ включают пациентов с благоприятными для исследования характеристиками. С этой же целью силу воздействия (дозу) выбирают достаточно большую, чтобы вызвать заметные изменения. В результате даже в очень крупных исследованиях далеко не всегда удается удовлетворительно смоделировать свободный выбор терапевтического метода.

Отметим, что пирамидно-иерархическая схема РКИ, в основании которой лежат данные доказательной медицины, редко применяется в реальности. По убеждению H. Walac и соавт. (2006) это происходит, прежде всего, потому, что такая структура управления

процессами терпит неудачу при попытке учесть особенности личности, предпочтения и потребности пациента и врача [13]. Например, состояние многих пациентов может улучшаться в силу комплексных, синергичных или уникальных причин, которые не могут быть изолированно воспроизведены в контролируемых условиях эксперимента.

Альтернативным РКИ является «циркулярная модель», которая выводится из опыта и истории проведения оценки в социальных науках, где исследователи достаточно давно пришли к соглашению, что, так как любой метод имеет достоинства и недостатки (и это противоречие не может быть разрешено в рамках самого метода), то лишь применение совокупности методов может в итоге дать реалистичную оценку эффективности и безопасности вмешательства [14, 61].

В циркулярной модели экспериментальные методы (необходимые для специфического тестирования эффективности материала исследования), дополняются не экспериментальными (обсервационными) методами, изучающими эффективность и применимость вмешательства в реальной жизни (ретроспективные наблюдения, проспективные серии случаев и проч.) [13]. При этом важно не то, является ли испытание рандомизированным, а подходит ли используемый метод для получения ответов на интересующие исследователей вопросы и тщательно ли метод применяется.

Структурно циркулярная модель исследования выглядит следующим образом. В качестве базовых используются методы, обладающие большой достоверностью (плацебо-контролируемые или активные вмешательства РКИ), однако следует учесть, что, как сообщает D. Mant (1999), их обобщаемость невысока [37]. Для выравнивания этого дисбаланса необходимы крупные длительные обсервационные исследования, документально подтверждающие применимость, безопасность и эффективность вмешательств в реальной клинической практике [47], а для выяснения вопроса, будет ли вмешательство так же эффективно в интересующей клиницистов популяции, как было продемонстрировано в РКИ, нужны сравнительные исследования в соответствующих когортах. В некоторых случаях нужную информацию можно получить из ретроспективного аудита массива документированных данных или при проспективном наблюдении за когортой подвергаемых лечению пациентов. Полезным может оказаться обсервационное исследование с участием единственной, но достаточно большой группы пациентов [18]. Наконец, применимость вмешательства, приемлемость его для врачей и пациентов и профиль безопасности изучают в крупных моногрупповых обсервационных испытаниях.

Для имеющих длинную традицию утвердившихся в арсенале медицины вмешательств, а также для утвердившихся, но мало изученных комплексных вмешательств, процедура оценки проходит в обратном порядке: сначала решается вопрос об общей клинической эффективности и безопасности применения вмешательства, а затем (если этот этап прошел успешно), выясняют вопрос его специфической эффективности [59, 24].

Очень важную информацию об эффективности лечения можно получить, анализируя качество жизни, так как при большинстве хронических заболеваний оценка пациентом своего состояния является самым важным показателем здоровья [46]. Этот абсолютно субъективный параметр, характеризующий личный опыт болезни пациента, может быть изучен лишь в качественных исследованиях, и в данной области это лучший путь получения доказательств [13].

В медицине более точным является термин «качество жизни, связанное со здоровьем» (КЖСЗ) [50], объединяющий психологическое, социальное, физическое и духовное благополучие больного [3, 8], при этом, как указывает A. Bowling (1996), Возможна оценка КЖСЗ одного человека, группы людей, слоев населения и общества в целом [9].

КЖСЗ – мультифакторный критерий [3]. Его основными характеристиками являются многомерность (единый комплекс компонентов как связанных, так и не связанных с заболеванием), изменяемость во времени (возможность изменения в зависимости от состояния больного, обусловленного эндогенными и экзогенными факторами) и зависимость от мнения больного (участие больного в оценке собственного состояния) [26]. В настоящее время доказано, что параметры КЖСЗ обладают независимой прогностической

значимостью, и часто являются более точными факторами прогноза выживаемости и состояния больного во время лечения, чем общесоматический статус [21]. По мнению F. Joly и соавт. (1996), при хронических состояниях в фазе ремиссии КЖСЗ является основным критерием оценки состояния больного [33].

Кроме того, изучение качества жизни делает возможным обоснование методов лечения с учетом оценки стоимости болезни (cost of illness), минимизации затрат (cost-minimization), показателей «стоимость-эффективность» (cost-effectiveness), «стоимость-полезность» (cost-utility), «стоимость-польза» (cost-benefit) и «польза-стоимость/полезность» (benefit-cost/utility) [2, 4, 5, 6].

Таким образом, циркулярная модель, с присущей ей гибкостью и способностью подстраиваться к характеристикам индивидуума, помогает описать комплекс взаимодействий между пациентом и врачом, как единую общность знаний, основанную на систематических обзорах, РКИ, обзорах качественных исследований, данных о безопасности и затратности вмешательства и личном клиническом опыте [61]. С учётом этого нами была создана программа многоуровневого циркулярного исследования, конечной целью которого являлось создание инструментов количественной оценки эффективности антигипертензивной терапии. Результаты реализации этой программы легли в основу настоящего исследования. Эти результаты, безусловно, требуют аналитической оценки, поскольку проблема индивидуализации антигипертензивной терапии имеет как охватываемые настоящим исследованием, так и не решённые им вопросы.

Основные теоретические и практические результаты исследования

На протяжении последних десятилетий АГ – пожалуй, одно из самых изучаемых состояний в клинике внутренних болезней. Ежегодно в отечественной и мировой научной печати публикуются сотни статей, посвящённых её различным аспектам. Стратегиям диагностики и лечения больных АГ посвящены регулярно пересматриваемые национальные и наднациональные научно-практические рекомендации. При этом распространённость этого состояния в мире из года в год увеличивается, а количество связанных с АГ неблагоприятных исходов и осложнений – неуклонно нарастает.

Одной из причин такого, относительно слабого контроля над динамическими процессами взаимодействия больного и болезни, является отсутствие инструментов интегральной количественной оценки и управления этим взаимодействием. В клинической практике отсутствуют инструменты, которые позволяли бы не только post factum реагировать на реализующуюся модель болезни, но и изначально выстраивать стратегию наиболее благоприятного для больного варианта сохранения и поддержания его здоровья.

Контроль начинается с оценки. Оценка предполагает измерение. И наиболее существенная методологическая проблема, с которой изначально столкнулся автор, это не разработанность универсального инструмента количественной оценки результата лечения.

Основным симптомом АГ является превышение допустимого уровня АД. Однако давно доказано, что само по себе АД в достаточной мере не может служить отражением приверженности к лечению и качества проводимой терапии. В очень широких пределах варьирует приверженность больных к лечению и выбор режима приёма препаратов – от очень жёсткого самоконтроля, до полной неконтролируемости, при этом такое индивидуализированное отношение никак не коррелирует с тяжестью заболевания, наличием и количеством осложнений, а более двух третей больных настроено на непостоянный («по требованию») приём антигипертензивных средств, опасаясь вреда от регулярного приёма или количества одновременно используемых лекарственных препаратов.

Антигипертензивные средства в настоящее время представлены исключительно широким спектром, как по клиническим эффектам, так и по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам. Приемлемость проводимой терапии определяется её переносимостью, эффективностью и удобством для больного. При этом клинические эффекты антигипертензивных средств могут проявляться на различных уровнях – степени контроля АД, влиянии на частоту сердечных сокращений, изменении функции

внутренних органов, воздействии на обменные процессы, модификации психической сферы и т.д.

Поэтому в настоящем исследовании была сформулирована первая и важнейшая теоретическая проблема: могут ли различные качественные показатели взаимодействия больного и болезни быть формализованы, интегрированы и измерены количественно?

При положительном ответе на этот вопрос возникали его практические следствия: может ли количественное измерение качественных показателей у больных артериальной гипертензией быть унифицировано, и могут ли на основе такой унификации быть разработаны инструменты контроля, пригодные для рутинного применения не только в научной практике, но и в условиях практического здравоохранения?

Для разработки и обоснования теоретической базы поставленных вопросов, в течение всего времени исследования нами проводился научный поиск работ, посвящённых этой проблеме, основные результаты которого представлены в литературном обзоре. Оказалось, что большинство выполненных исследований в гипертензиологии посвящено изучению лишь монотерапии или двухкомпонентной комбинированной терапии, при этом методология многих исследований (в том числе и последних лет) не согласована с достижениями современной клинической медицины (например, в качестве препаратов сравнения часто используются заведомо морально и технологически устаревшие препараты и/или лекарственные формы). Массивные исследования с солидной доказательной базой посвященные многокомпонентной антигипертензивной терапии (с использованием трех и более средств одновременно) фактически отсутствуют, а у тех, что выполнены, существенным недостатком дизайна является то, что часто они оказываются далеки от условий реальной клинической практики.

При этом за последние десятилетия в профессиональном сообществе произошло смещение представлений к пониманию того, что современная антигипертензивная терапия должна быть многофакторной, и реализоваться с помощью комбинации инновационных лекарственных препаратов. Сформировалось понимание необходимости разработки более детализированного инструментария, используя который можно было бы не только контролировать уровень АД, но и количественно оценивать у одного и того же пациента сумму возникающих в период лечения эффектов. Вместе с тем, практически отсутствуют сведения о работах, рассматривающих эти вопросы интегративно.

Это побудило автора к более подробному изучению вопросов выбора наиболее адекватной модели организации исследования, результатом стал выбор циркулярной модели. С учётом этого нами была разработана программа многоуровневого циркулярного исследования, конечной целью которого являлось создание утилитарных инструментов количественной оценки эффективности антигипертензивной терапии. Программа включала следующие этапы: анализ результатов завершённых РКИ, посвященных изучению различных аспектов антигипертензивной терапии; выявление системы факторов, влияющих на интегральные конечные точки у больных АГ с оценкой их иерархии; разработка инструментов количественной оценки результатов лечения, на основании полученных данных; создание технологии индивидуализации антигипертензивной терапии; внедрение результатов исследования в клиническую практику.

Реализация практической части была начата с формирования сплошной первичной эпидемиологической выборки, объём которой по критериям G. Gallup был установлен в количестве 2100 человек. Для этого из всех лиц, с диагнозом АГ, госпитализируемых в плановом порядке в отделения кардиологического профиля МУЗ ГККД, на основании закрытого перечня лимитирующих критериев (возраст; диагноз и стаж основного заболевания; стаж лекарственной терапии по поводу основного заболевания; критерии исключения) формировали сплошную выборочную совокупность первого уровня. Программу эпидемиологической части исследования согласовывали с Отраслевым Стандартом «Протоколы ведения больных. Общие требования. 91500.09.0001-1999».

Параллельно из сплошной первичной эпидемиологической выборки методом стратифицированной послойной рандомизации формировали выборку предварительного

(пилотажного) исследования, объём которой, по критериям G. Gallup, был установлен в количестве 150 человек. Участники исследования, составившие пилотажную выборку, участвовали в программе тестирования социологического опросника, разработанного в соответствии с протоколом исследования в качестве инструмента анализа возможных терапевтических стратегий.

В рамках программы исследования был выполнен модельный эксперимент, выборку для которого формировали на основании закрытого лимитирующего перечня, из лиц, не нуждающихся в стационарном лечении, до общего количества 150 человек. В модельном эксперименте для разработки инструментов терапевтических стратегий тестировали приверженность к лечению, ассоциированную с кратностью и количеством назначаемых препаратов. Программу модельного эксперимента формировали в соответствии с Международными этическими правилами для биомедицинских исследований с включением человека (CIOMS).

На основании материалов пилотажного исследования, из основной выборки сформировали выборку для открытого точечного эмпирического социологического исследования. По критериям G. Gallup её объём был определён в 600 человек. Участники исследования, составившие социологическую выборку, при включении в исследование заполняли скорректированный с учётом результатов пилотажного исследования и модельного эксперимента опросник, разработанный для анализа системы и выявления иерархии факторов, влияющих на интегральные конечные точки у больных АГ.

Результаты пилотажного и социологического исследований и модельного эксперимента были реализованы в клинической части исследования в качестве контрольных инструментов – синтетических индексов «рациональность» и «выгодность» (Патент РФ № 2352259, Патент РФ № 2362488).

Клиническую часть исследования выполняли на протяжении 256 недель, с 1 февраля 2003 года по 1 февраля 2008 года. Для этого из первичной социологической выборки методом стратифицированной (по гендерному признаку) послойной рандомизации была формирована основная выборка проспективного наблюдения (выборочная совокупность второго уровня), до общего количества 1000 участников исследования, которые, в свою очередь, с послойной стратификацией по возрасту и полу были распределены в две клинических подвыборки (Подвыборка 1 и Подвыборка 2), по 500 человек в каждой. Всем участникам исследования двукратно выполняли стационарное обследование, со скрининг-контролями суррогатных (включая расчёт синтетических индексов «рациональность» и «выгодность») и абсолютных (смерть) конечных точек в течение 200 последующих недель. Респондентам в Подвыборке 1 модифицировали антигипертензивную терапию, основываясь на критериях, выявленных и разработанных в предшествующих разделах настоящей работы. Респондентам в Подвыборке 2 продолжали ранее назначенное лечение. Объём обследования и лечения в обеих подвыборках соответствовал Стандарту медицинской помощи больным артериальной гипертонией и действующим на момент контроля Национальным рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии.

Учитывая, что в качестве стратегической задачи исследования была определена разработка инструментов количественного контроля результата антигипертензивной терапии, важнейшим вопросом, который было необходимо решить на всех этапах исследования, было обеспечение высокого качества сопоставимости исследуемых групп респондентов во всех модулях циркулярной модели. С этой целью, для подтверждения надёжности соответствия сплошной первичной эпидемиологической выборке всех когорт, выборок и подвыборок исследования (что обеспечивало возможность экстраполяции полученных результатов на генеральную совокупность), был использован многоуровневый статистический анализ, с пересекающимися проверками не менее чем двумя альтернативными статистическими инструментами.

Вид распределения тестировали критериями Shapiro-Wilkin и χ^2 Kolmogorov-Smirnov. Во всех случаях при возможности параметрического исследования, применяли t-критерий Student. Если поставленные задачи не могли быть решены t-критерием, применяли непараметрические методы. При этом для независимых выборок использовали

Wald-Wolfowitz runs test и Mann-Withney U test, Kruskal-Wallis ANOVA и median test. Для связанных выборок использовали Wilcoxon watched pairs test, Friedman ANOVA и Kendall's concordance. Коррелированность признаков оценивали по Spearman (ρ_s) и Kendall (τ), независимые переменные по Fisher exact-p и критерию сопряженности χ^2. Эффекты воздействия проверяли по McNemar, Cochran Q-test и методом взвешенных наименьших квадратов (ВНК-анализ Fisher). Это позволило обеспечить достаточную надёжность внутреннего контроля качества получаемых результатов, подробно представленных в разделах общей и сравнительной характеристики участников исследования соответствующих глав настоящей работы.

Как мы уже отмечали, анализ завершённых клинических исследований в области гипертензиологии привёл к заключению, что специфические свойства лекарственных препаратов являются существенными для оценки конечного результата лечения больного АГ, однако они не структурированы и их количественное значение в суммарном результате антигипертензивной терапии не определено. При этом связь позиции больного, получающего антигипертензивную терапию (в частности, его отношение к проводимой терапии, ценности получаемых позитивных и негативных эффектов, наконец, к собственно результату лечения) с комплаентными свойствами конкретных антигипертензивных средств в российских масштабных исследованиях практически не исследована.

Экспериментальному обоснованию возможности интегральной количественной оценки результата антигипертензивной терапии был посвящён блок исследований, выключающий пилотажное исследование, эмпирическое социологическое исследование и модельный эксперимент.

Пилотажное исследование выполняли на протяжении 48 недель, с июля 2003 года по июнь 2004 года, с использованием системы двух опросников – валидизированного FPQLIC-IV (определяющего эффективность лечения на основании оценки качества жизни, связанного со здоровьем) и пилотной модели авторского опросника (выявляющего факторы, способные повлиять на приверженность больного к лечению), с их оценкой по методикам ISOQOL [19].

Процедура исследования включала оценку словесных формулировок и форм вопросов, выявление персональных трудностей заполнения опросников, оценку эффективности употребления открытых вопросов для выявления типичных ответов. При этом выясняли, правильно ли понимают вопросы респонденты, на сколько адекватно и однозначно интерпретируют значение поставленных вопросов; присутствуют ли вопросы, ответы респондентов на которые не подлежат анализу; не слишком ли длинна или утомительна процедура заполнения опросников; сколько времени занимает заполнение опросников; требуется ли в процессе их заполнения активное участие интервьюера. В качестве критерия эффективности исследования был установлен суммарный социологический результат мониторинга ответов.

Анализ результатов, полученных в FPQLIC-IV, продемонстрировал, что для участников исследования все изучаемые факторы качества жизни являлись достаточно значимыми, однако показатели личностного, семейного и социального самоощущения не являлись приоритетными. Из всех исследуемых параметров качества жизни наиболее значимым для респондентов являлся индекс здоровья, и именно его изменения были маркированы в исследовании как потенциально способные определять величину суммарного индекса качества жизни.

В результате мониторинга авторского опросника было выделено 10 вопросов, продемонстрировавших информационную ценность для изучения качества антигипертензивной терапии. Компилятивный анализ ответов респондентов на вопросы авторского опросника и опросника FPQLIC-IV позволил сформировать итоговый блок из 15 вопросов, которые были включены в протокол опросника эмпирического социологического исследования.

Открытое точечное кросс-секционное эмпирическое социологическое исследование было выполнено для уточнения влияния субъективных факторов на качество антигипертензивной терапии. В исследовании использовался валидизированный в пилотажном

исследовании авторский опросник. В качестве его инструментария были рассчитаны технические индексы первого порядка (приверженности к модификации образа жизни – Adherence to updating a way of life – AUWL, приверженности к лекарственной терапии – Adherence to medicinal therapy – AMT, приверженности к медицинскому сопровождению – Adherence to medical support – AMS, и суммарный индекс приверженности к лечению – Index of Adherence to treatment – IAT), синтетические индексы второго порядка, рассматриваемые как прогностические (эффективности модификации образа жизни – Efficiency of updating of a way of life – EUWL, эффективности лекарственной терапии – Efficiency of medicinal therapy – EMT, эффективности врачебного сопровождения – Efficiency of medical support – EMS), и интегральный прогностический индекс ожидаемой эффективности лечения (Index of expected efficiency of treatment – IEET).

В результате был сформирован прогноз результатов вмешательств, основанный на ожидаемой эффективности лекарственной терапии и медицинского сопровождения. Показатель IEET продемонстрировал различия в выборках мужчин и женщин: если у женщин эффективность стандартной антигипертензивной терапии ожидалась высокой, то у мужчин её прогноз оказался лишь удовлетворительным.

В рамках исследования выполнили анализ связей (Spearman, ρs) значений индексов опросника с отдельными исследуемыми величинами. В результате у всех респондентов была выявлена прямая сильная положительная корреляционная связь между ожидаемой эффективностью модификации образа жизни и приверженностью пациента к рекомендациям по модификации диеты. В то же время при оценке приверженности пациента к измерению артериального давления, такая связь была выявлена только у респондентов с неудовлетворительным результатом приверженности к вмешательству. Частота визитов во всех группах была тесно связана с показателем приверженности к медицинскому сопровождению.

По нашему мнению, полученные результаты являются существенными. Они демонстрируют, что приверженность больных АГ к лечению потенциально прогнозируема, при этом факторы, влияющие на этот прогноз, могут быть выделены, измерены и корригируемы. Для обоснования прогностической ценности этих положений был выполнен модельный эксперимент.

Эксперимент являлся модельным (выборка добровольцев), поскольку в целях соблюдения медицинской и профессиональной этики, необходимость приёма лекарственных средств моделировалась суррогатно, при этом участники эксперимента в постоянном приёме каких-либо лекарственных средств на протяжении его проведения не нуждались, а сами средства в используемых дозах значимым терапевтическим и потенциальным нежелательным воздействиями не обладали. Основной задачей эксперимента было выявление взаимосвязи приверженности к лечению с количеством и кратностью принимаемых лекарственных средств.

Поскольку дизайн и ход эксперимента подробно изложены выше, здесь мы остановимся лишь на обсуждении ключевых его результатов.

Первый – это подтверждение предположения, что кратность приёма препаратов является фактором, более существенно влияющим на приверженность пациента к лечению, чем количество принимаемых одновременно препаратов. При этом кратность приёма более 2 раз в сутки способна снизить ожидаемую эффективность терапии до уровня неудовлетворительной.

Второй заключался в том, что участники эксперимента не только приемлемо воспринимали важность лекарственной терапии, медицинского сопровождения и модификации образа жизни, но и декларировали достаточную готовность к реализации этих позиций. А при сравнении результатов модельного эксперимента с результатами социологического исследования, были выявлены сходные подходы добровольцев и больных к понятию важности лечебных мероприятий и готовности их выполнения, что свидетельствует как о тождественности поведенческих моделей реагирования пациентов на исследуемые ситуации, так и о достаточной информационной ценности разработанных инструментов исследования.

Наконец, было важно оценить, есть ли связь между прогнозируемой индивидуальной приверженностью к лечению и продемонстрированным добровольцами качеством

приёма препаратов. Для этого участники эксперимента на основании анализа результатов опросника по критерию ожидаемой эффективности лечения (IEET) были ретроспективно стратифицированы в три виртуальных группы (с высоким, удовлетворительным и неудовлетворительным прогнозом). После чего в этих группах оценили выявленную в эксперименте приверженность приёму препаратов. Оказалось, что приверженность добровольцев к приёму препаратов тем меньше, чем хуже у них их прогностическое значение IEET. При корреляционном анализе по Spearman это наблюдение нашло статистическое подтверждение: была выявлена прямая сильная положительная связь между величиной показателя ожидаемой эффективности лечения IEET и числом пропущенных участниками эксперимента приёмов препаратов.

Подводя итоги этой части исследования, отметим, что она привела к выявлению факторов, учёт и оценка которых способны повысить качество антигипертензивной терапии. К ним относятся: количество принимаемых препаратов (фактор, непосредственно влияющий на комплаентность терапии); периодичность приёма препаратов в течение суток (фактор, непосредственно влияющий на комплаентность терапии), дозы принимаемых препаратов (фактор, способный изменять частоту развития нежелательных эффектов и опосредованно снижать комплаентность терапии), сам факт развития нежелательного эффекта (фактор, непосредственно влияющий на комплаентность терапии), наконец, общая удовлетворённость пациента самочувствием как результатом своего лечения (фактор, непосредственно влияющий на комплаентность терапии).

При реализации экспериментальной части был решен ряд прикладных вопросов, в частности – оценка и интерпретация интегральных индексов, разработанных в процессе пилотажного и эмпирического социологических исследований и апробированных в условиях модельного эксперимента.

Это позволило разработать для практического здравоохранения персонифицированные стратегии, учитывающие степень лояльности пациента к медицинскому сопровождению, его способность модифицировать свой образ жизни и сохранять приверженность к лекарственной антигипертензивной терапии.

Разработке контрольных инструментов и мониторингу качества этих стратегий были посвящены следующие части исследования – теоретическая и клиническая.

О необходимости появления инструментов, количественно оценивающих успешность лечения, свидетельствовало отсутствие технологий, позволяющих в единой системе оценок сравнивать эффективность антигипертензивной монотерапии с эффективностью комбинированной антигипертензивной терапии, а также количественно оценивать рациональность замены одних антигипертензивных средств на другие. При этом конечный результат анализа – технологический продукт, должен быть нетрудоёмким и применимым как на амбулаторно-поликлиническом и стационарном этапах медицинской помощи, так и при решении экспертных вопросов – оценке качества лечения при проведении медико-социальной экспертизы, контроле качества медицинской помощи, научной экспертизе и др.

В качестве инструментов количественной оценки и контроля качества лекарственной терапии больных АГ нами были разработаны и предложены синтетические индексы «рациональность антигипертензивной терапии» и «выгодность антигипертензивной терапии».

Для того чтобы выявить факторы, необходимые для расчёта рациональности антигипертензивной терапии, был выполнен анализ множественной логистической регрессии. Оказалось, что к факторам, значения которых необходимо учитывать, относятся несоответствие норме артериального давления и лабораторных показателей, а также кратность и частота приёма антигипертензивных препаратов. Остальные изучаемые факторы не продемонстрировали силы связи и степени значимости, достаточных для их учёта в качестве критериев эффективности.

При анализе структуры расчёта результата антигипертензивной терапии выявилась необходимость разработки специфического понятийного аппарата. Он был сформирован из следующих терминов и их определений: «Рациональность» (Rationality – $\acute{R}_{(k)}$) – выра-

жаемый в баллах интегральный показатель количественной оценки клинической эффективности антигипертензивной фармакотерапии, характеризующий суммарный результат лечения; «Эффективность» (Efficiency – *E*) – выражаемый в условных единицах показатель степени достижения целевого артериального давления; «Полезность» (Utility – *U*) – выражаемый в баллах синтетический критерий, отражающий взаимодействие объективных и субъективных маркёров, свидетельствующих о соматическом состоянии пациента; «Приемлемость» (Acceptability – *A*) – выражаемый в балах синтетический критерий, отражающий основные комплаентные свойства лекарственной терапии (количество, кратность приёма и дозы применяемых препаратов).

Таким образом, рациональность антигипертензивной терапии определяется взаимодействием показателей эффективности, полезности и приемлемости. Значение рациональности в идеале стремится к нулю, а чем менее рационально проводимое лечение, тем большее количество негативных баллов накапливает показатель.

Важным свойством показателя рациональности является то, что помимо констатации успеха или неуспеха лекарственной терапии, он обеспечивает возможность динамического мониторирования состояния больного в процессе лечения, причём позволяет выполнять количественную оценку результата и сравнивать полученные значения при любых терапевтических стратегиях. Приоритет, авторство и новизна этой разработки подтверждены Свидетельствами ВНТИЦ на интеллектуальный продукт: «Оценка степени ответственности больного гипертонической болезнью при проведении антигипертензивной терапии (технология)» № 72200800044 от 29.08.2008 г. [9]; «Количественная оценка ожидаемой эффективности антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертонией (технология)» № 72200800042 от 29.08.2008 г. [10] и Патентом РФ на изобретение «Способ количественной оценки результата антигипертензивной фармакотерапии» № 2352259 от 20.04.2009 г. [12].

С внедрением в практическое здравоохранение принципов научного управления клинической практикой, методы фармакоэкономического исследования занимают всё более значимое место в развитии системы комплексного медицинского обслуживания, ориентированного на результат, учитывающего как клинические показатели и изменение качества жизни больных, так и обоснованность экономических затрат и полезность лечения.

Понимая это и основываясь на результатах, полученных при разработке показателя рациональности, мы разработали инструмент, позволяющий на основании качественных клинических и экономических показателей количественно оценивать экономическую эффективность результата фармакотерапии. Отличием этого инструмента от существующих способов фармакоэкономического анализа является принципиальный отказ от расчёта косвенных затрат. Вместо этого нами предложено использовать показатель рациональности ($\acute{R}_{(k)}$), как интегральный клинический маркёр успеха/неуспеха проводимой лекарственной терапии.

Как и при анализе системы расчёта результата антигипертензивной терапии, мы столкнулись с необходимостью разработки специфического понятийного аппарата. В систему определений дополнительно были включены: «Выгодность» (advantage – $\acute{A}_{(e)}$) – экономическая эффективность лекарственной терапии, выраженная как стоимость дня жизни в эффективных рублях, и «Экономичность» (profitability – P) – показатель соотношения стоимость/активность используемого лекарственного средства или комбинации лекарственных средств.

Выгодность лечения определяется взаимодействием рациональности и экономичности. Оптимальное значение выгодности стремится к нулю, а чем менее выгодна лекарственная терапия, тем большее количество негативных баллов накапливает показатель.

Как и показатель рациональности, показатель выгодности может быть использован для динамического мониторирования качества терапии в процессе лечения, позволяя выполнять количественную оценку результата. Приоритет, авторство и новизна разработки подтверждены Свидетельством ВНТИЦ на интеллектуальный продукт «Интегральная оценка ожидаемой эффективности вмешательств при лечении больных артериальной

гипертонией (технология)» № 72200800043 от 29.08.2008 г. и Патентом РФ на изобретение «Способ оценки экономической эффективности результата антигипертензивной фармакотерапии» № 2362488 от 27.07.2009 г.

Для подтверждения эффективности использования разработанных инструментов количественной оценки результата антигипертензивной терапии в клинической практике было выполнено проспективное клиническое исследование.

Важнейшим вопросом методологии этого этапа исследования было обеспечение максимально возможного соответствия основной и эпидемиологической выборок. С этой целью эпидемиологическая выборка была разделена на 4 возрастных слоя, из которых методом стратифицированной рандомизации сформировали слои-подобия для основной выборки. После завершения рандомизации слои основной выборки были вновь объединены в общую совокупность.

Сформированная таким образом основная выборка по Wald-Wolfowitz (*Z*) и Pirson была проверена на соответствие эпидемиологической выборке. Была подтверждена тождественность выборок по основным физикальным характеристикам, факторам общего сердечнососудистого риска и клинической симптоматике, а также показателям лабораторного исследования, электрофизиологической активности, структуры и гемодинамической функции сердца. Учитывая это, тождественность выборок была расценена исследователем как достаточная, что позволило сформулировать утверждение о возможности экстраполяции результатов основной выборки на результаты эпидемиологической выборки, а соответственно – и на результаты генеральной совокупности в целом.

При эпидемиологическом анализе сопутствующей АГ нозологии оказалось, что ведущей являлась группа кардиоваскулярных заболеваний и состояний, включающая ИБС (в основном в формах стабильной стенокардии и постинфарктного кардиосклероза), дилатационное ремоделирование миокарда и другие, при этом стабильная стенокардия встречалась более чем у 55% женщин и 80% мужчин, а инфаркт миокарда был в анамнезе каждой восьмой женщины и каждого второго мужчины. С частотой, близкой ИБС (более 56% у женщин и 61% у мужчин) регистрировали дилатационную стадию ремоделирования миокарда. Прочие кардиоваскулярные заболевания (хроническая ревматическая болезнь сердца, кардиомиопатии, неревматические пороки сердца и пр.) регистрировали у каждой третьей женщины и каждого четвёртого мужчины.

Из других заболеваний на первом месте по частоте регистрировали энцефалопатию, с распространённостью в выборке более 80%, но с относительно низкой долей участников исследования (менее 5%), перенёсших церебральные катастрофы. Сахарный диабет был зарегистрирован у каждой восьмой женщины и каждого седьмого мужчины.

Остеоартрозом страдала каждая пятая женщина, но только каждый пятнадцатый мужчина. Диагноз хронического тиреоидита на момент включения в исследование был установлен у 18% женщин и лишь у 1% мужчин, жёлчнокаменная болезнь была отмечена у каждой седьмой женщины и каждого пятнадцатого мужчины, язвенная болезнь желудка и(или) двенадцатиперстной кишки присутствовала в анамнезе 3,5% женщин и 4,5% мужчин. Онкологические заболевания (при течении, удовлетворяющем критериям включения) на момент включения в исследование были выявлены у 3% женщин и мужчин. В целом было зарегистрировано 2464 случая клинически значимых соматических заболеваний у женщин и 1458 случаев у мужчин. Индекс заболеваемости оказался практически равным, составив 3,89 случая на 1 женщину и 3,97 случая на 1 мужчину. Полученные данные позволили сформировать соматические модели участников исследования.

Соматическая модель № 1: женщина в возрасте 63 лет, ростом 162 см, массой тела 80 кг, с ожирением II степени (BMI 31 кг/м^2), со стажем зарегистрированной АГ 17 лет, при наличии гиперлипидемии и дислипидемии с высоким риском коронарной окклюзии, с явлениями ремоделирования миокарда (дилатация полостей левого предсердия, правого желудочка и внутреннего диаметра основания аорты при гипертрофии межжелудочковой перегородки и выраженной тенденции к тотальной гипертрофии миокарда), страдающая дополнительно 4 соматическими заболеваниями, одним из которых является ишемическая болезнь сердца.

Соматическая модель № 2: мужчина в возрасте 61 года, ростом 173 см, массой тела 88 кг, с ожирением I степени (BMI 29 кг/м^2), со стажем зарегистрированной АГ 14 лет, при наличии гиперлипидемии и дислипидемии с высоким риском коронарной окклюзии, с явлениями ремоделирования миокарда (дилатация полостей левого предсердия, правого желудочка и внутреннего диаметра основания аорты при гипертрофии межжелудочковой перегородки и умеренной тенденции к тотальной гипертрофии миокарда), страдающий дополнительно 4 соматическими заболеваниями, в том числе стенокардией напряжения, перенёсший при этом инфаркт миокарда.

Существенная часть клинической фазы исследования была посвящена вопросам фармакоэпидемиологии. Наиболее назначаемыми в выборке оказались ингибиторы АПФ – их получали 83,4% участников исследования, диуретики были назначены в 83,3% случаев, бета-адреноблокаторы 59,5% участников исследования. Замыкали четвёрку назначений блокаторы медленных кальциевых каналов, которые назначались в 28,8% случаев. В целом препараты указанных четырёх классов назначались с частотой 2,55 на 1 респондента.

Представители других классов антигипертензивных средств были назначены врачами или принимались респондентами самостоятельно в 41,7% случаев, при этом частота назначения препаратов этих классов была крайне незначительной. Комбинированные средства принимали 7,7% участников исследования, фенилалкиламины – 7,3%, альфа-адреноблокаторы – 5,1% респондентов, антиадренергические средства центрального действия – 4,7%, антагонисты рецепторов альдостерона – 4,7%. Доля приёма респондентами других антигипертензивных средств для каждого класса в отдельности не превышала 3%.

В среднем по выборке на 1 участника исследования приходилось 3,36 одновременно принимаемых класса препаратов. При этом антигипертензивная монотерапия проводилась в 2,4% случаев, одновременный приём препаратов двух классов был отмечен у 15,6% респондентов, трёх классов – у 31,9%, четырёх классов – у 40,2%, пяти классов – у 7,5%.

Из ИАПФ преобладало назначение препаратов эналаприла – 72,8% всех назначений в выборке, на втором месте по частоте назначений находился лизиноприл – 22,7%, на третьем – периндоприл 3,9%. Прочие ИАПФ назначались в единичных случаях – 0,6% по выборке. Назначения тиазидных и хлорбензамидных диуретиков фактически были представлены двумя препаратами – гидрохлоротиазидом – 66,5% назначений, и индапамидом – 32,8%. Массив назначений бета-адреноблокаторов включал в себя три препарата: метопролол (66,1% всех назначений), атенолол (24,7%) и бисопролол (6,7%). Приём других бета-адреноблокаторов отмечался лишь в 2,5% случаев. Из дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов наиболее часто применялись формы медленного высвобождения нифедипина (70,8%) и амлодипин (15,3%). Прочие дБКК использовались в 13,9% случаев.

Видно, что при значительном количестве зарегистрированных в РФ антигипертензивных средств, более 90% всего объёма антигипертензивной терапии выполнялось с помощью всего 8 видов лекарственных средств – 2 ИАПФ (эналаприл и лизиноприл), 2 диуретиков (гидрохлоротиазид и индапамид), 2 бета-адреноблокаторов (атенолол и метопролол) и 2 дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (нифедипин и амлодипин). Такая фармакоэпидемиологическая особенность может быть объяснена взаимодействием следующих факторов: структурой перечней лекарственного обеспечения граждан включённых в системы обязательного медицинского страхования (ОМС) социальной поддержки (44,3% участников исследования имели группы инвалидности по основному или общему заболеванию, и находилась на лекарственном обеспечении в государственных и муниципальных системах здравоохранения); социальным статусом участников исследования (84,5% респондентов являлись неработающими, что лимитировало диапазон возможностей большей части из них по самостоятельному лекарственному обеспечению в части дорогостоящих лекарственных препаратов постоянного приёма); менталитетом медицинского персонала (прежде всего первичного звена, ориентированного на умеренный консерватизм при назначении лекарственных средств, что ограничивало возможность применения «новых» лекарственных препаратов).

В результате в клинической практике врачами как в системе ОМС, так и вне её, как правило, назначались одни и те же препараты, что повышало уровень преемственности в лечении пациентов, но существенно суживало диапазон выбора конкретных лекарственных средств. Такая система демонстрировала умеренную эффективность (достижение результата по уровню целевого АД у 70 % больных), однако она же являлась лимитирующей (указанный результат являлся предельным в данных условиях) при этом унифицируя антигипертензивную терапию, одновременно деперсонифицировала её.

Эта часть исследования позволила сформировать следующие модели:

Фармакоэпидемиологическая модель № 1: женщина с достигнутым уровнем целевого АД, периодически самостоятельно мониторирующая показатели АД, одновременно принимающая не менее 3 классов антигипертензивных средств, с кратностью 2 раза в сутки, представленных тиазидным диуретиком (гидрохлоротиазид), ингибитором АПФ (эналаприл) и бета-адреноблокатором (метопролол) в средних суточных дозах не превышающих 40 % от максимальных.

Фармакоэпидемиологическая модель № 2: мужчина с достигнутым уровнем целевого АД, периодически самостоятельно мониторирующий показатели АД, одновременно принимающий не менее 4 классов антигипертензивных средств, с кратностью 2 раза в сутки, три из которых представлено тиазидным диуретиком (гидрохлоротиазид), ингибитором АПФ (эналаприл) и бета-адреноблокатором (метопролол) в средних суточных дозах не превышающих 35 % от максимальных. Четвёртый класс антигипертензивных средств, как правило, представлен дигидропиридиновым блокатором кальциевых каналов нифедипином в ретардной форме, в средней суточной дозе не превышающей 35 % от максимальной.

Исходные результаты лекарственной антигипертензивной терапии оценили по критериям рациональности ($\acute{R}_{(k)}$) и выгодности ($\acute{A}_{(e)}$).

Оказалось, что исходные показатели удовлетворяли критериям достаточной рациональности (требование: $\acute{R}_{(k)} \leq 5$ баллов), однако не являлись оптимальными (требование: $\acute{R}_{(k)} \leq 1$ балла) как в отдельных когортах, так и в выборке в целом. При этом, несмотря на то, что целевые значения АД при включении в исследование были достигнуты у 66,8 % женщин и 76,3 % мужчин, оптимальный показатель $\acute{R}_{(k)}$ был зарегистрирован лишь у 19,9 % женщин и 21,1 % мужчин (20,3 % в целом по выборке). Показатель рациональности оказался отличным от результатов достижения целевого АД и при анализе структуры назначения антигипертензивных средств, с учётом как их количества, так и характеристики отдельных представителей. В результате предлагаемая система оценки рациональности антигипертензивной терапии продемонстрировала, что, с одной стороны – отсутствует прямая связь между достигнутым уровнем АД и комплексным результатом антигипертензивной терапии, с другой стороны – что количество одновременно применяемых антигипертензивных препаратов, при рутинном подходе к их назначению, значимо не влияет на суммарную рациональность терапии.

При оценке выгодности ($\acute{A}_{(e)}$) исходной терапии оказалось, что выгодным ($\acute{A}_{(e)} < 1$) лечение было только у каждого десятого участника исследования, достаточно выгодным ($1 < \acute{A}_{(e)} < 10$) у каждого пятого, а не выгодным ($\acute{A}_{(e)} \geq 10$) – почти у 70 %. По мере увеличения количества препаратов в схемах назначений, показатели $\acute{A}_{(e)}$ демонстрировали тенденцию к ухудшению, однако полученные в результате исследования данные свидетельствуют, что фактическая стоимость используемого антигипертензивного препарата, без учёта клинико-экономического комплекса эффектов его применения, не является критерием реальной выгодности терапии, а расширение объёма терапии за счёт увеличения количества одновременно принимаемых препаратов снижает выгодность лечения при достижении равного клинического результата, однако при полученном за счёт этого увеличении клинического эффекта, выгодность терапии возрастает.

Полученные результаты позволили перейти к завершающей фазе клинического исследования – оценке эффективности динамического контроля рациональности и выгодности антигипертензивной терапии. Для этого была выполнена дополнительная внутрен-

няя стратификация, с формированием двух равноценных по составу и характеристикам подвыборок, по 500 участников исследования в каждой.

Участникам исследования, распределённым в подвыборку 1, модифицировали лекарственную антигипертензивную терапию и медицинское сопровождение по разработанным терапевтическим стратегиям (стратегия медицинского сопровождения и инструктажа, стратегия модификации образа жизни, стратегия формирования приверженности к лекарственной терапии). Медицинское сопровождение, включая фиксированное (в соответствии с программой настоящего исследования) количество обязательных визитов к врачу и программу самоконтроля уровня АД, формировали на основании количественной оценки показателя EMS. Модификацию образа жизни (включая структурированные рекомендации по режимам диеты и физических нагрузок) дифференцировали на основании количественной оценки показателя EUWL. Приверженность к лекарственной терапии формировали по критериям EMT.

Участникам исследования, включенным в подвыборку 2, продолжали лекарственную терапию, назначенную до включения в исследование, на этапах первичного амбулаторно-поликлинического звена, с коррекцией терапии в соответствии с клиническим состоянием пациентов.

Для всех респондентов был установлен единый стандарт активных контролирующих вмешательств (визитов) на этапах исследования: стационарное обследование через 24 недели от первого визита и амбулаторные визиты на 50, 100, 150 и 200 неделях исследования.

Оказалось, что начиная с 1 контрольного визита (24-я неделя), количество респондентов ответивших на вызов, в обеих подвыборках стало сокращаться, при этом на всех этапах амбулаторного контроля количество респондентов, ответивших на вызов, в подвыборке 1 было существенно большим, чем в подвыборке 2, при этом с течением времени различия между выборками нарастали (89,8 % против 84,2 % на 50-й неделе, 84,8 % против 77,6 % на 100-й неделе, 74,4 % против 65,4 % на 150-й неделе), достигнув максимума к завершению срока исследования: 70,8 % против 54,8 % на 200-й неделе.

Среди респондентов, не ответивших на вызов, выявляли умерших в период между контрольными точками, регистрируя все установленные летальные исходы, вне зависимости от их причины. Всего за период исследования был установлен факт смерти 46 респондентов (4,8 % от объёма выборки), в том числе 19 респондентов (3,8 %) в подвыборке 1 и 27 респондентов (5,4 %) в подвыборке 2. Различия летальности в подвыборках оказались статистически значимыми (ACBC, const. = 0,00; t = 3,921992; p = 0,017).

Различия между подвыборками сформировались и по критериям оценки фармакотерапевтической стратегии.

В подвыборке 1 модификация лечения сопровождалась трёхкратным сокращением количества респондентов, получавших антигипертензивную монотерапию, и двукратным – получавших двухкомпонентную терапию. При этом на 10 % возросло количество респондентов, получавших трёх- и четырехкомпонентные схемы лечения и сократилось количество респондентов, получавших более 4 препаратов в сутки. В результате сформировался статистически значимый тренд от широкого диапазона назначений, в область 3–4 компонентной терапии. В подвыборке 2 при наличии подобной тенденции, эти изменения имели значительно менее выраженный характер.

Ещё более существенные различия были выявлены при анализе распределений по продолжительности действия используемых лекарственных средств. Притом, что частота использования ведущих антигипертензивных классов к завершению исследования существенно не изменилась, внутри классов произошло кратное перераспределение долей препаратов по продолжительности действия. Доля препаратов с продолжительностью действия до 12 часов в подвыборке 1 сократилась в классе ингибиторов АПФ в 11 раз, диуретиков – в 3,5 раза, бета-блокаторов – в 7,5 раз, блокакторов кальциевых каналов – более чем в 20 раз. В подвыборке 2, несмотря на наличие тенденции к увеличению частоты применения препаратов длительного действия в терапевтических схемах, кратного изменения доли таких препаратов внутри классов зарегистрировано не было. В результате,

в подвыборке 1 к завершению исследования частота назначения препаратов длительного действия кратно превышала таковую по сравнению как с исходной, так и с частотой назначений в альтернативной подвыборке.

На всех этапах контрольных вмешательств у респондентов оценивали интегральные синтетические индексы рациональности ($\acute{R}_{(k)}$) и выгодности ($\acute{A}_{(e)}$).

При этом в подвыборке 1 уже к 24 неделе терапии было выявлено существенное, статистически значимое (t-критерий, p = 0,003) улучшение показателя $\acute{R}_{(k)}$, с дальнейшей прогрессивной положительной динамикой в точках вмешательств (t-критерий, $p < 0,001$). У респондентов с продолжением стандартной терапии, к 24 неделе терапии также было выявлено статистически значимое (t-критерий, $p = 0,004$) улучшение показателя $\acute{R}_{(k)}$, с дальнейшей прогрессивной положительной динамикой в точках вмешательств (t-критерий, $p < 0,001$). Однако, при сравнительной статистической оценке изучаемых подвыборок, оказалось, что начиная со второй контрольной точки, между подвыборками появились статистические различия, которые при последующих визитах только нарастали ($p = 0,049$ на 50-й и 100-й неделях, $p = 0,002$ на 150-й и 0,004 на 200-й неделях). Таким образом, индивидуализация антигипертензивной терапии по критерию рациональности продемонстрировала статистически значимые преимущества, по сравнению со стандартно проводимым лечением.

При оценке выгодности, у респондентов из подвыборки 1 начиная с первой контрольной точки регистрировали статистически значимое (t-критерий, $p < 0,001$) улучшение показателя выгодности, с дальнейшим сохранением высокой статистической значимости различий во всех последующих точках контрольных вмешательств. У респондентов из подвыборки 2 в первой контрольной точке показатель выгодности значимо не отличался от исходного (t-критерий, $p = 0,104$), но начиная со 2-й контрольной точки достиг уровня статистической значимости (t-критерий, $p = 0,003$), который при дальнейших контролях сохранялся в дальнейших контролях сохранялся.

При сравнительном анализе изучаемых подвыборок по уровню достижения показателя $\acute{A}_{(e)}$, начиная со второй контрольной точки и во всех последующих контролях регистрировались статистически значимые различия ($p = 0,035$ на 50-й, $p = 0,017$ на 100-й, $p = 0,003$ на 150-й и 0,009 на 200-й неделях), что доказало преимущества индивидуализации антигипертензивной терапии по критерию выгодности по сравнению со стандартно проводимым лечением. Выявленные между подвыборками с пациенториентированной и стандартной антигипертензивной терапией различия показателей полезности и выгодности поставили закономерный вопрос о том, какие внутривыборочные факторы определили тенденции, в наибольшей степени повлиявшие на конечный результат. Для оценки этих факторов были созданы математические модели (ВНК-анализ), что позволило минимизировать малозначимые факторы внутренних влияний, при одновременном усилении максимально воздействующих на конечный результат факторов.

Результаты ВНК-анализа рациональности ($\acute{R}_{(k)}$) показали, что уже через 50 недель реализация моделей в подвыборках оказалась различной. В подвыборке 1 основной тенденцией было тотальное снижение основной массы значений, тогда как в подвыборке 2 произошло подразделение на две части – респондентов с достигнутой положительной прогрессией показателя рациональности, и с отсутствием такой прогрессии, причём часть респондентов без выраженной динамики рациональности и определила основной результат ранее описанных статистических различий между подвыборками. ВНК-анализ амбулаторного этапа исследования (с 50-й по 200-ю недели), продемонстрировал развитие выявленных тенденций: в подвыборке 1 продолжалась реализация плоскостной модели, с формированием массива значений свидетельствующих о повышении рациональности, тогда как в подвыборке 2 суммарные значения определялись показателями $\acute{R}_{(k)}$ респондентов с негативными по результату величинами.

При ВНК-анализе выгодности ($\acute{A}_{(e)}$) антигипертензивной терапии было показано, что в течение первых 50 недель исследования в подвыборке 1 нарастала выгодность терапии (плоскостное распределение значений), в то время как в подвыборке 2 распределение

имело дискретный характер. Результаты оценки амбулаторного этапа продемонстрировали сохранение сформировавшихся тенденций плоскостного распределения в подвыборке 1, при увеличении веса крайних (невыгодных) значений в подвыборке 2. ВНК-анализ динамики показателя выгодности за весь период исследования показал, что при общей положительной тенденции в обеих подвыборках (уменьшение абсолютных величин массива значений), антигипертензивная терапия в подвыборке 1 оказалась вдвое более выгодной, чем в подвыборке 2.

Поскольку показатель рациональности ($\acute{R}_{(k)}$), интегрально определяющий клиническую эффективность терапии, одновременно является переменной составляющей показателя выгодности лечения ($\acute{A}_{(e)}$), сопоставление динамик этих показателей в подвыборках продемонстрировало, что повышение выгодности терапии в подвыборке 1, по сравнению с подвыборкой 2, произошло за счёт преобладания нематериальных факторов терапии (улучшение клинического эффекта, повышение комплаентности), в то время как непосредственные затраты на лечение (стоимость препаратов) оказались менее значимыми.

Таким образом, выполненное сравнительное клиническое проспективное исследование наглядно продемонстрировало, что индивидуализация лекарственной антигипертензивной терапии по сравнению с традиционной терапией сопровождается существенным улучшением синтетических показателей рациональности и выгодности, и приводит к повышению приверженности к лечению при одновременном снижении интегральной конечной точки – общей смертности. Этот прикладной результат исследования, представляющий практический интерес в сфере оказания медицинских услуг, основывается на важном фундаментальном положении, обоснованном настоящим исследованием – качественный результат лекарственной, и в частности – антигипертензивной терапии может быть измерен количественно.

ЛИТЕРАТУРА К ГЛАВЕ

1. Власов В. В. Явления непреднамеренного отбора в клинических исследованиях / В. В. Власов // Клинич. Мед., 1995. – Т. 73(5). – С. 71-73.

2. Воробьев П. А. Клинико-экономический анализ. 3-е изд., с прил. / П. А. Воробьев. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 778 с.

3. Новик А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова. – СПб.: Издательский дом Нева; М.: ОЛМА ПРЕСС; Звездный мир, 2002. – 320 с.

4. Остроумова О. Д. Что определяет экономическую эффективность лечения артериальной гипертонии? / О. Д. Остроумова, С. Р. Гиляревский, В. И. Мамаев // Кардиология, 2003. – № 12. – С. 86-90.

5. Стародубов В. И. Клиническое управление: теория и практика / В. И. Стародубов, Т. К. Луговкина. – М.: Медицина, 2003. – 192 с.

6. Фармакоэкономические исследования в здравоохранении / Под ред. Б. И. Гельцера. – Владивосток: Дальнаука, 2002. – 272 с.

7. A dictionary of epidemiology. 4 edn. IEA, Oxford University Press: Oxford 2001. – 466 p.

8. Aaronson N. K. Quality of life assessment in clinical trials: methodologic issues / N. K. Aaronson // Control Clin. Trials, 1989. – Vol. 10. – P. 195-208.

9. Bowling A. Measuring Disease: a review of disease-specific quality of life measurement scales / A. Bowling. – Philadelphia: Open University Press, 1996. – 374 p.

10. Bridging the gap between conventional and alternative medicine. Results of a qualitative study of patients and providers / B. Barrett [et al.] // Journal of Family Practice, 2000. – Vol. 49. – P. 234-239.

11. Challenges and Solutions to Research in Complementary and Alternative Medicine / W. B. Jonas [et al.] // Forschende Komplementarmedizin und Klassische Naturheilkunde, 2005. – Vol. 12. – P. 159-167.

12. Chapman S. Research from tobacco industry affiliated authors: need for particular vigilance / S. Chapman // Tob. Control, 2005. – Vol. 14. – P. 217-219.

13. Circular instead of hierarchical: methodological principles for the evaluation of complex interventions BMC / H. Walach [et al.] // Medical Research Methodology, 2006. – Vol. 6. – P. 29.

14. Cook T. D. Lessons learned about evaluation in the United States and some possible implications for Europe / T. D. Cook, W. W. Wittmann // European Journal of Psychological Assessment, 1998. – Vol. 14. – P. 97-115.

15. Does informed consent influence therapeutic outcome? A clinical trial of the hypnotic activity of placebo in patients admitted to hospital / R. Dahan [et al.] // BMJ, 1986. – Vol. 293. – P. 363-364.

16. Drug, doctor's verbal attitude and clinic setting in the symptomatic response to pharmacotherapy / E. H. Uhlenhuth [et al.] // Psychopharmacologia, 1966. – Vol. 9. – P. 392-418.

17. Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: A multicentre randomised controlled clinical trial / H. C. Diener [et al.] // Lancet Neurology, 2006. – Vol. 16 (Ssupl. 1). – P. 12-19.

18. Efficacy of distant healing – a proposal for a four-armed randomized study (EUHEALS) / H. Walach [et al.] // Forschende Komplementarmedizin und Klassische Naturheilkunde, 2002. – Vol. 9. – P. 168-176.

19. Experiences in the realisation of a research project on anthropomorphically medicine in patients with advanced cancer / E. von Rohr [et al.] // Schweizer medizinische Wochenschrift, 2000. – Vol. 130. – P. 1173-1184.

20. Ezzo J. Assessing clinical efficacy of acupuncture: What has been learned from systematic reviews of acupuncture? / J. Ezzo, L. Lao, B. M. Berman / In: Clinical Acupuncture Scientific Basis Edited by: Stux G, Hammerschlag R. Heidelberg, Springer, 2001. – P. 113-130.

21. For the Australian New Zealand Breast Cancer Trials Group. Prognostic value of quality of life scores during chemotherapy for advanced breast cancer / A. S. Coates [et al.] // J. Clin. Oncol., 1992. – Vol. 10. – P. 1833-1838.

22. Gabbay J. Evidence based guidelines or collectively constructed «mindlines»? Ethnographic study of knowledge management in primary care / J. Gabbay, A. le May // British Medical Journal, 2004. – Vol. 329. – P/ 1013-1017.

23. Grimes D. A. Bias and causal associations in observational research / D. A. Grimes, K. F. Schulz // Lancet, 2002. – Vol. 359. – P. 248-252.

24. Guthlin C. Measuring the effects of acupuncture and homoeopathy in general practice: An uncontrolled prospective documentation approach / C. Guthlin, O. Lange, H. Walach // BMC Public Health, 2004. – Vol. 4(6). – P. 674-677.

25. Howard K. I. Attrition in substance abuse comparative treatment research: The illusion of randomization / K. I. Howard, W. M. Cox, S. M. Saunders / In: Psychotherapy and Counseling in the Treatment of Drug Abuse Edited by: Onken L.S., Blaine J.D. Rockville, National Institute of Drug Abuse, 1990. – P. 66-79.

26. Impact of coronary artery bypass grafting on various aspects of quality of life / H. Sjoland [et al.] // Eur. J. Cardiothoracic Surg., 1997. – Vol. 12. – N. 4. – P. 612-619.

27. Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: A case study / M. R. Tramer // Brit. Med. J., 1997. – Vol. 315. – P. 7109.

28. Impact of study quality on outcome in placebo-controlled trials of homeopathy / K. Linde [et al.] // Journal of Clinical Epidemiology, 1999. – Vol. 52. – P. 631-636.

29. Is acupuncture effective for the treatment of chronic pain? / J. Ezzo [et al.] // A systematic review. Pain, 2000. – Vol. 86. – P. 217-225.

30. Kaptchuk T. J. The double-blind randomized controlled trial: Gold standard or golden calf? / T. J. Kaptchuk // Journal of Clinical Epidemiology, 2001. – Vol. 54. – P. 541-549.

31. Khan A. Placebo in mood disorders: the tail that wags the dog / A. Khan, S. Khan // Current Opinion in Psychiatry, 2003. – Vol. 16. – P. 35-39.

32. Kirsch I. Response expectancy as a determinant of experience and behavior / I. Kirsch // American Psycholog., 1985. – Vol. 40. – P. 1189-1202.

33. Late psychosocial sequelae in Hodgkins disease survivors: a French population-based case control study / F. Joly [et al.] // J. Clin. Oncol., 1996. – Vol. 14. – № 9. – P. 2444-2453.

34. Lefering R. Problems of randomized controlled trials (RCT) in surgery / R. Lefering, E. Neugebauer / In Nonrandomized Comparative Clinical Studies Edited by: Abel U., Koch A. // Dusseldorf, Symposion Publishing, 1998. – P. 67-75.

35. Lewith G. T. Bensoussan A.Complementary and alternative medicine – with a difference: Understanding change in the 21st centruy will help us in the CAM debate / G. T. Lewith // Medical Journal of Australia, 2004. – Vol. 180. – P. 585-586.

36. Lopipero P. Tobacco interests or the public interest: 20 years of industry strategies to undermine airline smoking restrictions / P. Lopipero, L. A. Bero // Tob. Control, 2006. – Vol. 15. – P. 323-332.

37. Mant D. Can randomised trials inform clinical decisions about individual patients? / D. Mant // Lancet, 1999. – Vol. 353. – P. 743-746.

38. Moerman D. E. Cultural variations in the placebo effect: Ulcers, anxiety, and blood pressure / D. E. Moerman // Medical Anthropology Quarterly, 2000. – Vol. 14. – P. 51-72.

39. Moerman D. E. General medical effectiveness and human biology: Placebo Effects in the treatment of ulcer disease // Medical Anthropology Quarterly, 1983. – Vol. 14. – P. 3-16.

40. Netter P. What selection of patients is achieved by requestiong informed consent in placebo controlled drug trials? / P. Netter, S. Heck, H. J. Muller // Pharmacopsychiatry, 1986. – Vol. 19. – P. 335-336.

41. Patients' willingness to enter clinical trials: measuring the association with perceived benefit and preference for decision participation / H. A. Llewellyn-Thomas [et al.] // Social Science and Medicine, 1991. – Vol. 32. – P. 35-42.

42. Patten S. B. Selection bias in studies of major depression using clinical subjects / S. B. Patten // Journal of Clinical Epidemiology, 2000. – Vol. 53. – P. 351-357.

43. Pincus T. Analyzing long-term outcomes of clincial care without randomized controlled clinical trials: The Consecutive patient Questionnaire Database / T. Pincus // J. of Mind-Body Health, 1997. – Vol. 13. – P. 3-32.

44. Placebo and opioid analg. – imaging a shared neur. Net. / P. Petrovic [et al.] // Science, 2002. – Vol. 295. – P. 1737-1740.

45. Placebo effect in double-blind clinical trials: a review of interactions with medications / J. Kleijnen [et al.] // Lancet, 1994. – Vol. 344. – P. 1347-1349.

46. Qality of life assessments in clinical trials / Ed. by M.J. Staquet. – Oxvord; New-York; Tokyo: Oxford University Press, 1998. – 360 p.

47. Raskin I. Medical treatment effectiveness research. A view from inside the Agency for Health Care Policy and Research / I. Raskin, C. Maklan // Evaluation and the Health Profession, 1991. – Vol. 14. – P. 161-186.

48. Reilly D. The evidence profile. The mulitdimensional nature of proof / D. Reilly, M. A. Taylor // Complementary Therapies in Medicine, 1993. – Vol. 1(Suppl. 1). – P. 11-12.

49. Sterling T. D. Publication decisions and their possible effects on inferences drawn from tests of significance – or vice versa / T. D. Sterling // J. Amer. Statist. Assoc., 1959. – Vol. 54. – P. 30-34.

50. Sullivan M. The Swedish SF-36 Health Survey III. Evaluation of criterion-based validity: results from normative population / M. Sullivan, J. Karlsson // J. Clin. Epidemiology, 1998. – Vol. 51. – P. 1105-1113.

51. The power of nonspecific effects in healing: implications for psychosocial and biological treatments / A. H. Roberts [et al.] // Clinical Psychology Review, 1993. – Vol. 13. – P. 375-391.

52. The symptomatic relief of anxiety with meprobamate, phenobarbitol and placebo / E. H. Uhlenhuth [et al.] // American Journal of Psychiatry, 1959. – Vol. 115. – P. 905-910.

53. Therapy Conferences on: How to evaluate a new drug. // American Journal of Medicine, 1954. – Vol. 17. – P. 722-727.

54. Therapy Conferences on: The use of placebos in ther. // New York Journal of Medicine, 1946. – Vol. 46. – P. 1718-1727.

55. Thomas K. B. The placebo in general practice / K. B. Thomas // Lancet, 1994. – Vol. 344. – P. 1066-1067.

56. Thomas K. B. General practice consultations: is there any point in being positive? / K. B. Thomas // British Medical Journal, 1987. – Vol. 294. – P. 1200-1202.

57. Walach H. Das Wirksamkeitsparadox in der Komplementarmedizin / H. Walach // Forschende Komplementarmed. und Klass. Naturheilkunde, 2001. – Vol. 8. – P. 193-195.

58. Walach H. Herbal treatments and antidepressant medication: Similar data, divergent conclusions. In: Science and Pseudoscience in Clinical Psychology / H. Walach, I. Kirsch / Edited by: Lilienfeld S.O., Lynn S.J., Lohr J.M. – New York : Guilford Press, 2003. – P. 306-330.

59. Whole systems research: moving forward / M. J. Verhoef [et al.] // Focus on Alternative and Complementary Therapies, 2004. – Vol. 9. – P. 87-90.

60. Why are patients in clinical trials of heart failure not like those we see in everyday practice? / F. Lloyd-Williams [et al.] // Journal of Clinical Epidemiology, 2003. – Vol. 56. – P. 1157-1162.

61. Wittmann W. W. Evaluating complementary medicine: Lessons to be learned from evaluation research / W. W. Wittmann, H. Walach / In: Clinical Research in Complementary Therapies: Principles, Problems, and Solutions Edited by: Lewith G., Jonas W.B., Walach H. – London, Churchill Livingston, 2002. – P. 93-108.

62. Wragg J. A. Information presentation and decision to enter clinical trials: a hypothetical trial of hormone replacement therapy / J. A. Wragg, E. J. Robinson, R. J. Lilford // Social Science and Medicine, 2000. – Vol. 51. – P. 453-462.

ГЛАВА 10

Вопросы интерпретации результатов исследования и направления их решения

Достаточный диапазон использованных методов исследования и накопленный опыт применения технологического продукта в условиях практического здравоохранения позволил выявить ряд вопросов, которые могут быть рассмотрены в последующих исследованиях.

Технология предназначена для количественной оценки результата лекарственной терапии у больного АГ с использованием антигипертензивных средств. Вместе с тем, стандарты оказания специализированной медицинской помощи таким больным включают назначение не только средств, непосредственно регулирующих уровень АД, но и средств на него не влияющих, однако часто являющихся обязательным компонентом комбинированной лекарственной терапии (статины, фибраты и секвестранты жёлчных кислот в качестве корректоров обмена липидов, ацетилсалициловая кислота в качестве корректора агрегации тромбоцитов и пр.).

С одной стороны, такие средства не являются антигипертензивными, соответственно не обладают способностью регулировать уровень АД, и поэтому их учёт в технологии не обязателен. Однако с другой стороны такие средства являются «полноценными участниками» процесса лечения, так как обладают определёнными клиническими эффектами, могут оказывать неблагоприятное воздействие на функции органов и систем пациента или на его субъективное самочувствие. Кроме того, их назначение приводит к увеличению общего количества принимаемых больным препаратов, изменяет кратность и частоту приёма препаратов в течение суток. Все эти факторы, как было подтверждено в настоящем исследовании, являются значимыми и способны существенно влиять как на приверженность пациента к лечению, так и на собственно результат терапии.

По нашему мнению, при количественной оценке результата лекарственной терапии у больного АГ, в технологии необходимо учитывать все лекарственные средства, назначенные для лечения от основного заболевания. Однако такое утверждение должно быть подтверждено результатами специального клинического исследования, в котором по сходному дизайну должны анализироваться как больные, получающие исключительно антигипертензивную терапию, так больные, получающие антигипертензивную терапию в сочетании с другими средствами, используемыми при лечении больного гипертонической болезнью. При этом следует учитывать, что исследователь при организации такого исследования неминуемо столкнётся с трудностями технологического и этического характера. Тем не менее, этот вопрос заслуживает своего обсуждения и решения.

Учитывая то, что большинство больных АГ имеет возраст старше 50 лет, существенная часть из них страдает другими кардиологическими заболеваниями, в частности ИБС. Такие больные в большинстве своём нуждаются в постоянном приёме лекарственных средств, обладающих противоишемическим (нитроглицерин, изосорбида динитрат, изосорбид-5-мононитрат, молсидамин и пр.), цитопротективным (триметазидин, триметилгидразиния пропионат и пр.) антиагрегантным (ацетилсалициловая кислота) и других. Кроме того, часть лекарственных средств, обладающих антигипертензивным и гипотензивным эффектами (БАБ, дигидропиридиновые БКК, ИАПФ), могут назначаться таким больным не в качестве антигипертензивных, а как противоишемические средства.

С одной стороны, такие средства могут как являться, так и не являться антигипертензивными. При этом часть таких средств (нитраты, молсидамин и пр.) могут назначаться

не в постоянном режиме, а в режиме «по требованию», что затрудняет их учёт в технологии. Но с другой стороны такие средства, как и в первом анализируемом нами случае, являются «полноценными участниками» процесса лечения, так как обладают определёнными клиническими эффектами и могут оказывать клинически значимое благоприятное или неблагоприятное воздействие на здоровье пациента. Их назначение также приводит к увеличению общего количества принимаемых больным препаратов, изменяет кратность и частоту приёма препаратов в течение суток.

По нашему мнению, при количественной оценке результата лекарственной терапии у больного АГ в сочетании с другой кардиоваскулярной патологией, в технологии также необходимо учитывать все лекарственные средства, назначенные для лечения от основного заболевания. Однако это утверждение должно быть проверено результатами специального клинического исследования.

Наряду с АГ и иными кардиологическими заболеваниями, у этой категории больных возможно наличие другой хронической патологии, также требующей фармакологической коррекции. Такие больные нуждаются в постоянном или периодическом приёме лекарственных средств, количество которых может быть сопоставимым с массивной антигипертензивной терапией. В первую очередь эта ситуация возникает при сочетании АГ с такими заболеваниями, как СД, БА, ХОБЛ, поражения опорно-двигательного аппарата, онкологические новообразования.

Приём средств для лечения таких конкурирующих заболеваний имеет свои особенности. Помимо типичных пероральных форм, в амбулаторной практике широко используются и парентериальные формы (трансдермальные, инъекционные, аэрозольные и др.), влияние которых на качество лечения не изучалось в настоящем исследовании. При этом часть таких средств (препараты инсулина ультракороткого действия при СД, бета-адреномиметики при БА, ипратропиума бромид при ХОБЛ и пр.) могут назначаться не в постоянном режиме, а в режиме «по требованию», что затрудняет их учёт в технологии. Однако такие средства, как и в двух предыдущих случаях, являются «полноценными участниками» процесса лечения, так как обладают клиническими эффектами и могут оказывать значимое благоприятное или неблагоприятное воздействие на здоровье пациента. Их назначение также приводит к увеличению общего количества принимаемых больным препаратов, изменяет кратность и частоту приёма препаратов в течение суток. Более того, у больного может формироваться представление о ценностной «конкуренции» этих препаратов, основывающееся на произвольном сочетании случайных факторов: прочитанная в аннотации информация о нежелательных эффектах того или иного препарата; личное мнение о том, что большое количество препаратов вредит здоровью и связанная с этим произвольная коррекция количества или доз принимаемых препаратов; несогласованная позиция нескольких специалистов разного профиля, одновременно курирующих больного по его различным заболеваниям.

Последний фактор вообще заслуживает особого обсуждения, так как специфика оказания медицинской помощи в настоящее время такова, что большинство узкопрофильных специалистов старается оптимизировать лекарственную терапию лишь в одной, наиболее известной ему области, не вмешиваясь в «сферы влияния» коллег. Отсутствие координации действий в этом направлении приводит к тому, что больному могут быть назначены одновременно до 15–20 препаратов, и в случае детального выполнения больным всех рекомендаций очень высок риск возникновения неблагоприятных взаимодействий и потенцирования неблагоприятных эффектов. Поэтому при количественной оценке результата лекарственной терапии у таких больных, в технологии целесообразно учитывать все лекарственные средства, назначенные для лечения, что должно быть подтверждено результатами специального клинического исследования.

Ещё одной проблематичной ситуацией является возникновение в период лечения острой патологии, требующей фармакологической коррекции, или обострение хронического заболевания, требующее более интенсивных мер лекарственного воздействия. Особенностью терапии в этом случае является «всплескообразное» увеличение количества

принимаемых различными курсами лекарственных средств самых разных фармакологических групп (антибиотики, противовирусные, противогрибковые, химиотерапевтические и пр.). При этом их назначение приводит к увеличению общего количества принимаемых больным препаратов, изменяет кратность и частоту приёма препаратов в течение суток, повышает риск неблагоприятных лекарственных взаимодействий.

Особое место занимает сочетание потребности в лекарственной терапии при АГ с необходимостью приёма препаратов, связанных со специфическими состояниями организма. Типичным примером является сочетание антигипертензивной терапии с употреблением оральных контрацептивов (ОК). Приём ОК может оказывать влияние на течение АГ, и одновременно изменять эффективность принимаемых больной антигипертензивных средств, что изменяет качество лечения. Логично эти изменения фиксировать, а значит – включать препараты ОК в расчётную модель. Однако цикличность приёма ОК, достаточно частая их замена, субъективная модификация условий приёма в зависимости от индивидуальной переносимости или изменения социальной стратегии существенно затруднит такой учёт. По нашему мнению, употребление ОК может быть проигнорировано технологией, но это утверждение должно быть проверено в рамках клинического исследования.

Ещё одной проблемой является употребление одновременно с проводимой лекарственной терапией биологически активных добавок к пище (БАД). Помимо того, что у большинства пациентов на бытовом уровне стерты различия между БАД и лекарством, существенная часть больных воспринимает БАД как средства более безопасные и более эффективные, чем таблетированные лекарственные препараты. Это приводит не только к одновременному употреблению лекарств и БАД, но и к постепенному вытеснению лекарств из схем лечения. При этом часть больных, подсознательно воспринимая в этой ситуации мнение врача как скрытую угрозу собственным убеждениям, сознательно вводит его в заблуждение, скрывая изменение лекарственной терапии. Нам представляется, что употребление БАД должно быть проигнорировано технологией, но это утверждение ещё не было подтверждено результатами исследований.

Наконец, особенности индивидуальной приверженности больного к лечению могут являться самостоятельным фактором, влияющим на его качество и, соответственно, способным исказить оценку рациональности проводимой терапии. В этом случае ожидаемо, что больные с неудовлетворительной приверженностью к лечению будут демонстрировать худшие результаты, чем больные с хорошей приверженностью, даже если им будет назначена идентичная терапия.

Количественно оценивая экономический результат (выгодность) лекарственной терапии у больного АГ исследователь сталкивается с теми же проблемами, что и при расчёте показателя рациональности: приём больным АГ средств, не оказывающих влияния на уровень артериального давления, но включённых в комплексную терапию; при наличии конкурирующих хронических соматических заболеваний приём больным наряду со средствами, используемыми при лечении АГ, средств, применяемых для коррекции других состояний; периодически возникающая необходимость приёма средств в связи с появлением новых или обострением сопутствующих заболеваний и т.п. Эти ситуации подробно проанализированы выше. По нашему мнению, особенности применения технологии расчёта выгодности в этих случаях будут тождественны описанным, однако также нуждаются в экспериментальном подтверждении.

Особенности индивидуальной приверженности больного к лечению являются самостоятельным фактором, способным влиять на качество лечения и, соответственно искажать оценку полезности. При этом существенную роль может играть соотношение стоимости лечения и покупательной способности пациента. Наличие в схеме комбинированной терапии нескольких препаратов разного уровня стоимости, при неудовлетворительной прогнозируемой эффективности лечения могут стимулировать больного к самостоятельной коррекции рекомендованной терапии: исключению одного или нескольких препаратов из схемы терапии, изменению рекомендованного графика приёма

препарата в течение суток или переходу на дискретный приём препаратов, включая частичный или полный отказ от регулярного (ежедневного) их употребления.

Ещё одной специфической для оценки показателя выгодности проблемой является динамическое изменение стоимости терапии. Цены на эту категорию товаров могут изменяться в течение достаточно короткого периода времени, при этом существенно отличаться у разных продавцов. В результате показатель выгодности может изменяться в результате изменения абсолютных значений цен на лекарственные препараты и колебаниями их внутреннего баланса. По нашему мнению, возникающие при этом погрешности малозначимы, так как они объективно отражают изменение выгодности лечения по критерию экономичности. Впрочем, поскольку волатильность цен препаратов, включаемых в схемы комбинированной терапии, в настоящем исследовании не оценивалась, то подтвердить это допущение следует в отдельном исследовании.

Отдельным вопросом является готовность профессиональных кадров. Расчёт показателей рациональности и выгодности, предназначенных для интегральной количественной оценки результата антигипертензивной терапии возможен на этапах оказания амбулаторно-поликлинической и стационарной медицинской помощи. На этапе амбулаторно-поликлинической помощи расчёт показателей возможен как функция врача-терапевта участкового и врача-кардиолога.

Технология расчёта рациональности требует наличия информации о контролируемых лабораторных показателях, оценки субъективного самочувствия больного, знания уровня его АД, а также перечня, доз и режима приёма используемых пациентом лекарственных средств. Технология расчёта выгодности дополнительно требует владения информацией о стоимости применяемых лекарственных средств. Анализ этой информации предполагает наличие базового уровня знаний по реализации технологий и резервирования времени, необходимого для выполнения расчётов. При этом определённой проблемой является отсутствие понимания неподготовленным врачом-специалистом ценности получаемой информации, и не владение навыками её применения в качестве инструмента клинического и экономического контроля и самоконтроля эффективности проводимой терапии.

Вариантом решения проблемы мотивирования врача-специалиста является издание федеральных методических рекомендаций, разъясняющих полезные эффекты, получаемые при реализации технологии количественной оценки результата лечения. Дополнительным стимулом является применение технологии страховыми кампаниями в качестве объективного инструмента оценки качества оказанных медицинских услуг.

Реализация технологии требует резервирования времени, необходимого для выполнения расчётов. Эти временные затраты являются дополнительным лимитирующим фактором при внедрении технологии в клиническую практику. Существенно сократить затраты времени позволяет реализация технологии в качестве электронного продукта – компьютерной программы, используемой автономно или совместимой с автоматизированным рабочим местом (АРМ) врача-специалиста.

* * *

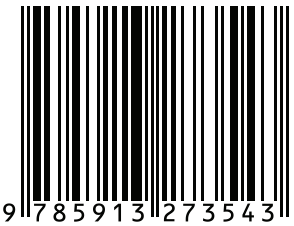
Подводя черту под этим этапом работы, автор выражает надежду, что технологии количественной оценки качества лекарственной терапии окажутся полезными, в первую очередь, для тех специалистов, которые в своей деятельности руководствуются концепцией необходимости целостного лечения больного. В настоящем исследовании удалось доказать, что интегральные показатели результата антигипертензивной терапии могут быть измерены количественно, при этом их проспективная сравнительная оценка является объективным методом контроля эффективности лечения. При этом индивидуальные особенности приверженности к лекарственной терапии у конкретных больных могут быть выявлены и использованы в качестве основы для выбора и коррекции лечебных стратегий, направленных на улучшение результата антигипертензивной терапии, а пациенториентированный подход, основанный на количественном динамическом мониторинге этого результата, повышает эффективность и улучшает качество лечения больных артериальной гипертензией.

Научное издание

Николаев Николай Анатольевич

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИОЛОГИЯ:
ПАЦИЕНТОРИЕНТИРОВАННАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Монография



Компьютерный набор, корректура
и форматирование автора
Технический редактор Кулакова Г.А.
Подписано в печать 14.09.2015
Бумага офсетная.
Гарнитура NewtonC
Формат 60×84 1/8
Печать трафаретная. Печ. л. 22,25.
Тираж 500 экз. Заказ № 039-15.

Отпечатано в типографии ИД «Академия Естествознания»,
440026, г. Пенза, ул. Лермонтова, 3