

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:616-
08:615.036.8

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЙ КОНТРОЛЬ ПРИЕМА ПРЕПАРАТОВ В КЛИНИКЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ЛЕЧЕНИЮ У ПАЦИЕНТА С УСЛОВНО РЕФРАКТЕРНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Ионов М. В., Емельянов И. В., Конради А. О.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Ионов Михаил Васильевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: ionov_mv@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 19.08.2022
и принята к печати 05.09.2022.

РЕЗЮМЕ

Рефрактерная артериальная гипертензия (РефАГ) — экстремальный вариант резистентной АГ (РАГ), связана с крайне неблагоприятным клиническим прогнозом. Истинная РАГ встречается у 10–15 % получающих лечение пациентов. До половины пациентов подпадают под определение РефАГ, но также примерно у 50 % в итоге диагностируется «псевдорезистентная» АГ. Основная причина — частичная или полная неприверженность к терапии. Ни один из способов оценки приверженности не может считаться «золотым стандартом». Перспективен метод непосредственной оценки приема препаратов в присутствии врача, или *directly observed therapy* (DOT). В отечественной практике этот метод пока что не нашел широкого распространения. В этом сообщении продемонстрирован пример использования DOT у пациента с предполагаемой РефАГ.

Ключевые слова: антигипертензивная терапия, комплайнс, непосредственный контроль приема препаратов, резистентная артериальная гипертензия, рефрактерная артериальная гипертензия, приверженность, суточное мониторирование артериального давления.

Для цитирования: Ионов М.В., Емельянов И.В., Конради А.О. Непосредственный контроль приема препаратов в клинике для оценки степени приверженности к лечению у пациента с условно рефрактерной артериальной гипертензией. Описание клинического случая. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2022;2(5):62-71. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-5-62-71.

DIRECTLY OBSERVED THERAPY TO ASSESS ADHERENCE IN PATIENT WITH APPARENT REFRACTORY HYPERTENSION. A CASE-REPORT

Ionov M. V., Emelyanov I. V., Konradi A. O.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ionov Mikhail V.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: ionov_mv@almazovcentre.ru

Received 19 August 2022; accepted
05 September 2022.

ABSTRACT

Refractory arterial hypertension (RefHTN) is an extreme phenotype of resistant hypertension (RHTN), is associated with utmost poor clinical sequelae. True RHTN occurs in 10-15 % of treated patients. Up to half of them meet the definition of RefHTN, but another ~50 % are eventually diagnosed with 'pseudo'-RHTN. Partial or complete non-adherence are among its the main causes. To date, there is no 'gold' standard to assess adherence. Directly observed therapy (DOT) is a promising non-invasive method to assess patient compliance. The well-known abroad, DOT is not widely used in Russian clinical practice. In this short report we demonstrate a case of DOT in a patient with apparent RefHTN.

Key words: adherence, ambulatory blood pressure monitoring, antihypertensive treatment, compliance, directly observed therapy, refractory hypertension, resistant hypertension.

For citation: Ionov MV, Emelyanov IV, Konradi AO. Directly observed therapy to assess adherence in patient with apparent refractory hypertension. A case-report. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(5):62-71. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-5-62-71.

Список сокращений: АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, РАГ — резистентная артериальная гипертензия, РефАГ — рефрактерная артериальная гипертензия, САД — систолическое артериальное давление, СКАД — самоконтроль артериального давления, СМАД — суточный монитор артериального давления, ДОТ (Directly observed therapy) — непосредственный контроль приема препаратов в клинике.

ВВЕДЕНИЕ

Среди работоспособного населения артериальная гипертензия (АГ) уносит больше жизней, чем сахарный диабет, нарушения липидного обмена, ожирение и курение [1]. Заболевание ведет к огромным экономическим потерям, а также является серьезным социальным бременем, так как напрямую увеличивает количество лет жизни с инвалидностью [2]. Парадоксальным образом только в среднем 20 % пациентов с АГ достигают целевого артериального давления (АД) [3].

Среди больных с неконтролируемой АГ, в среднем у 10–15 % диагностируется резистентная АГ (РАГ), которая в значительной степени повышает риск сердечно-сосудистых катастроф [4]. Наиболее неблагоприятной формой АГ считается рефрактерная АГ (РефАГ), распространенность которой не превышает 4,5 % среди всех лечащихся гипертензивных пациентов, но, согласно эпидемиологическим исследованиям, может составлять практически половину случаев РАГ [5]. Необходимо подчеркнуть, что значительная доля (~ 30–50 %) пациентов с предполагаемой РАГ (в число которых входят и пациенты с РефАГ) при углубленном анализе оказываются «псевдорезистентными», в основном из-за ошибок при офисных измерениях АД, феномена «белого халата», терапевтической инертности [4, 6].

Пожалуй, ключевым сопровождающим пациентов с РАГ и РефАГ фактором стоит назвать недостаточную приверженность к лечению. Неприверженность — абсолютно неспецифичная, но, несомненно, глобальная проблема терапевтических направлений медицины, известная еще со времен Гиппократов. Он упоминал о ней как «о неотъемлемом свойстве человеческой природы [...]», врачу всегда следует быть бдительным насчет умалчивания больным о правильном приеме назначенного лечения» [7].

В вышедших за последние 5 лет рекомендательных и позиционных документах особое внимание уделяется необходимости исключения эффекта white

coat и неприверженности к лечению перед установлением «истинности» РАГ [4, 8]. Напротив, во всем мире основной способ измерения АД — «офисный», а «золотого стандарта» оценки приверженности нет [9]. Если решение первой проблемы заключается, отчасти, в популяризации и внедрении методов самоконтроля АД, особенно совмещенного с телемониторингом [10, 11], то вторая проблема на данный момент не имеет четкого и однозначного решения.

Одними из самых перспективных методов оценки приверженности у пациентов с АГ являются определение препаратов и/или их метаболитов в биологических жидкостях (фармакомониторинг) и контролируемый прием препаратов с последующим выполнением суточного мониторирования АД (*directly observed therapy*, ДОТ) [12].

Если в первом случае необходимы серьезные начальные финансовые и технические вложения, налаженная работа группы специалистов, то ДОТ кажется более простой и легкой в организации процедурой. В середине 1990-х годов ДОТ появилась в ответ на неудачи с контролем распространения легочного туберкулеза в малообеспеченных странах; она позволяла проконтролировать правильный и полный прием всей назначенной терапии, а также ее безопасность [13], что в результате дало положительный результат [14]. Впоследствии ДОТ успешно применялась и среди пациентов с вирусом иммунодефицита человека [15], что дало основания для внедрения этой методики в практику наблюдения пациентов с АГ в 2010-х годах в странах Северной Европы. Несмотря на широкую распространенность АГ в российской популяции, сравнимую с другими развитыми странами, и отсутствие должного контроля АД [16], ДОТ в России практически не применяется.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ СЛУЧАЯ

В феврале 2022 года 62-летний мужчина был направлен к врачу-кардиологу и специалисту по ведению пациентов с АГ в научно-исследовательскую лабораторию патогенеза и терапии АГ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в качестве кандидата для участия в клинических исследованиях для пациентов с РАГ.

АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Из анамнеза известно, что повышение АД впервые было зарегистрировано в 2007 году, но в течение следующих 15 лет контроль АГ не был достигнут на фоне различных схем антигипертензивной терапии (АГТ). Наследственный и аллергологи-

ческий анамнез были непримечательны. Пациент не являлся курильщиком, 1–2 раза в месяц принимал около 100 мл крепкого алкоголя.

В 2007 году пациент перенес тяжелую сочетанную травму (тяжелая открытая ротационно-нестабильная травма таза, разрыв лонного и правого крестцово-подвздошного сочленения, обширная рана промежности с повреждением пучков наружного сфинктера ануса, неполный отрыв прямой кишки, частичный разрыв ягодичной мышцы слева, обширная отслойка кожно-фасциального лоскута ягодичных областей, крестцовой области, поясничной области) в результате дорожно-транспортного происшествия. Пациент был госпитализирован, за время лечения травмы перенес не-Q передне-перегородочный инфаркт миокарда 2 типа, а также тромбоз мелких ветвей легочной артерии.

В дальнейшем, после оперативного лечения, на фоне продолжающейся реабилитации предпринимались попытки назначения различных схем АГТ, которые, со слов пациента, не привели к значимому снижению АД. Пациент последовательно принимал препараты из классов блокаторов рецепторов к ангиотензину II (телмисартан, валсартан, лозартан, ирбесартан), ингибиторов АПФ (лизиноприл, периндоприл), блокаторов кальциевых каналов (амлодипин, лерканидипин), диуретиков (гидрохлортиазид, индапамид) в разных комбинациях (свободные и фиксированные). Кроме этого, согласно выписным документам, эпизодически и на короткие сроки пациенту назначался спиронолактон и бета-адреноблокаторы (небиволол, бисопролол).

В 2020 году пациент впервые оказался на приеме у специалиста по ведению пациентов с АГ. На момент осмотра усредненные офисные показатели АД составляли **195/120 мм рт. ст.**, частота сердечных сокращений — 70 в мин. Дневник самоконтроля АД (СКАД) отсутствовал. Пациенту было рекомендовано выполнить скрининг на эндокринные и реноваскулярные формы симптоматической АГ с соответствующей подготовкой.

Согласно мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием: объемных образований в проекции надпочечников не было выявлено. Почки обычного положения и формы, в размерах не увеличены, паренхима не истончена. В левой почке наблюдались 2 мелкие паренхиматозные и субкапсулярные кисты. Правая почка была интактной. Чашечно-лоханочная система с обеих сторон не была расширена. Устье почечной артерии справа не было стенозировано, слева в приустьевом отделе определялась гетерогенная бляшка, стенозирующая просвет до 41 % по диаметру.

На серии электрокардиограмм фиксировались: синусовый ритм, полная блокада левой ножки пучка Гиса (с 2007 г.), а также атриовентрикулярная блокада 1 степени (PQ 216 мсек); изменения реполяризации в виде QR в отведении aVL, rS в отведениях V5-V6, вероятно, за счет рубцовых изменений боковых отделов передней стенки миокарда левого желудочка.

Согласно данным лабораторных исследований не было выявлено признаков эндокринных отклонений, свидетельствующих в пользу вторичной АГ: а) кортизол слюны и суточной мочи, б) свободные (фракционированные) метанефрины и норметанефрины в суточной моче, в) альдостерон и ренин в крови, г) тиреотропный гормон в крови оказались в пределах референсных интервалов. Остальные лабораторные результаты также оказались без клинически выраженного отклонения. Уровень креатинина сыворотки составлял 87,8 мкмоль/л. Электролитных нарушений не наблюдалось. Исключены и вмешивающиеся лекарственные влияния (нестероидные противовоспалительные препараты и пр.).

Пациенту была назначена поликомпонентная терапия: **азилсартана медоксомил 80 мг, хлораталидон 25 мг, амлодипин 10 мг, доксазозин 2 мг, бисопролол 5 мг, моксонидин 0,4 мг, спиронолактон 25 мг.** Кроме этого, пациенту был рекомендован прием ацетилсалициловой кислоты в небольшой дозе и терапия статинами средней интенсивности.

Позже, в 2020 году, у пациента дебютировала ишемическая болезнь сердца с клиники стенокардии напряжения вплоть до III ф.к., что привело к госпитализации и проведению транскатетеральной коронарной ангиопластики со стентированием передней межжелудочковой артерии 1 стентом с лекарственным покрытием (эверолимус). Реваскуляризация была признана полной, пациент был выписан без клиники стенокардии, но с прежней АГТ.

ГОСПИТАЛЬНЫЙ ЭТАП

В начале 2021 года пациент вновь оказался на амбулаторном приеме у врача-кардиолога в НМИЦ им. В. А. Алмазова. С учетом высокой АГ, устойчивой к АГТ (**АД 175/100 мм рт. ст.**), пациенту была рекомендована плановая госпитализация. В течение госпитального этапа была повторно проведена диагностика вторичных эндокринных форм АГ (подтверждены первичные результаты). Согласно трансторакальной эхокардиографии у пациента не было признаков систолической дисфункции миокарда левого и правого желудочков, но были признаки диастолической дисфункции по 1 типу, а также концентрическое ремоделирование левого желудочка

(относительная толщина стенок 0,44, индекс массы миокарда левого желудочка 67 г/м²). Наблюдалась небольшая дилатация левого предсердия. Значимого поражения клапанного аппарата, магистральных сосудов, а также зон нарушения локальной сократимости не было выявлено. Было выполнено суточное мониторирование ЭКГ, которое показало умеренное количество одиночных желудочковых и наджелудочковых экстрасистол на фоне синусового ритма. Ишемических изменений не было выявлено.

Во время госпитализации было также выполнено суточное мониторирование АД (КАРДИО-ТЕХНИКА-07-АД-1, ООО «ТД «ИНКАРТ», РФ) по стандартной методике: среднесуточные показатели составили 155/71 мм рт. ст., во время бодрствования — 156/78 мм рт. ст., в ночное время — 152/59 мм рт. ст. Дополнительные индексы свидетельствовали о высоком пульсовом АД (83 мм рт. ст.), отсутствии ночного снижения САД (индекс ночного снижения — 3%), значительной «нагрузке АД» (индекс времени САД и индекс измерений САД > 80%) (рис. 1).

Пациент рассматривался как кандидат для проведения радиочастотной симпатической денервации почечных артерий (ренальной денервации), однако ввиду анатомических особенностей (распышной тип строения артериального дерева) и наличия атеросклеротического изменения устья левой почечной артерии этот вариант вмешательства

в итоге был отклонен. При выписке уровень АД составлял **155/95 мм рт. ст.** Лечение осталось без серьезных изменений (единственным изменением стала замена бисопролола на карведилол в эквивалентных дозах).

В дальнейшем наблюдение пациента проводилось в основном в поликлинике по месту жительства, откуда он был направлен в НМИЦ им. В. А. Алмазова для коррекции лечения.

DOT

На момент направления в НИЛ патогенеза и терапии АГ пациент, с его собственных слов, продолжал прием 7 антигипертензивных препаратов (азилсартана медоксомил 80 мг, хлорталидон 25 мг, амлодипин 10 мг, доксазозин 2 мг, карведилол 25 мг, моксонидин 0,4 мг, спиронолактон 25 мг). Дневник СКАД не был предоставлен. Пациент сообщал, что показатели АД были «высокими», без конкретных чисел. Больному было рекомендовано явиться в кабинет в будний день, в утренние часы для установки прибора для суточного мониторирования АД. Также было рекомендовано принести с собой принимаемые препараты в заводских упаковках с запечатанными ячейками блистеров. Перед пациентом не ставилось условие быть натошак.

В день визита в НИЛ общий осмотр не был применителен. Пациенту было измерено офисное АД

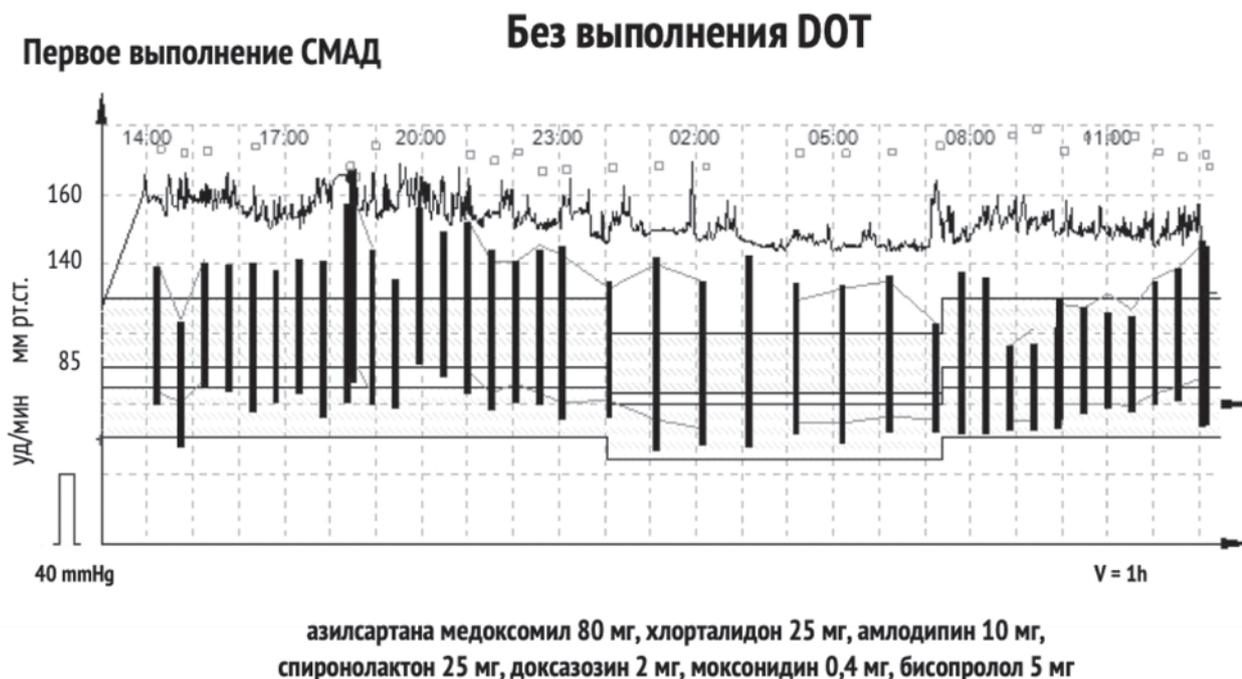


Рис. 1. Суточный профиль артериального давления на госпитальном этапе (без использования DOT)

в положении сидя на одной и той же (доминантной) руке в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [17], которое соответствовало **170/100 мм рт. ст.**, а частота пульса — 65 уд/мин. После этого была проведена ревизия принимаемых препаратов. Пациент принес упаковки или блистеры всех препаратов, указанных выше. Проведен опрос двумя врачами — сотрудниками лаборатории, мужчина сообщал, что принимал все лекарства в соответствии с предписаниями. Чтобы исключить псевдорезистентность из-за несоблюдения режима лечения, ему было предложено заполнить 4-балльную шкалу Мориски-Грина (модифицирована: 0 баллов — привержен, 1 балл — недостаточно привержен, 2–4 балла — не привержен) [18], результат составил 2 балла.

Так как результаты опроса и данные опросника Мориски-Грина не совпадали, пациенту было предложено выполнить DOT. После разъяснения

цели, особенностей процедуры, ее потенциальных рисков, устное согласие пациента было получено перед ее проведением.

Пациент в присутствии двух врачей-исследователей последовательно принял следующие препараты, самостоятельно вынимая их из блистеров и запивая негазированной кипяченой водой: **азилсартан 40 мг, хлорталидон 12,5 мг, моксонидин 0,2 мг, амлодипин 10 мг, спиронолактон 25 мг, карведилол 12,5 мг.** Затем пациенту на недоминантную руку была наложена соответствующая манжета, установлен прибор для суточного мониторинга АД (СМАД; VpLab, ООО «Петр Телегин», РФ). Прибор был запрограммирован на измерение АД осциллометрическим методом каждые 15 минут во время бодрствования, каждые 20 минут в ночное время [19]. Пациент в сопровождении персонала был направлен в палату для последующего наблюдения. В течение сле-

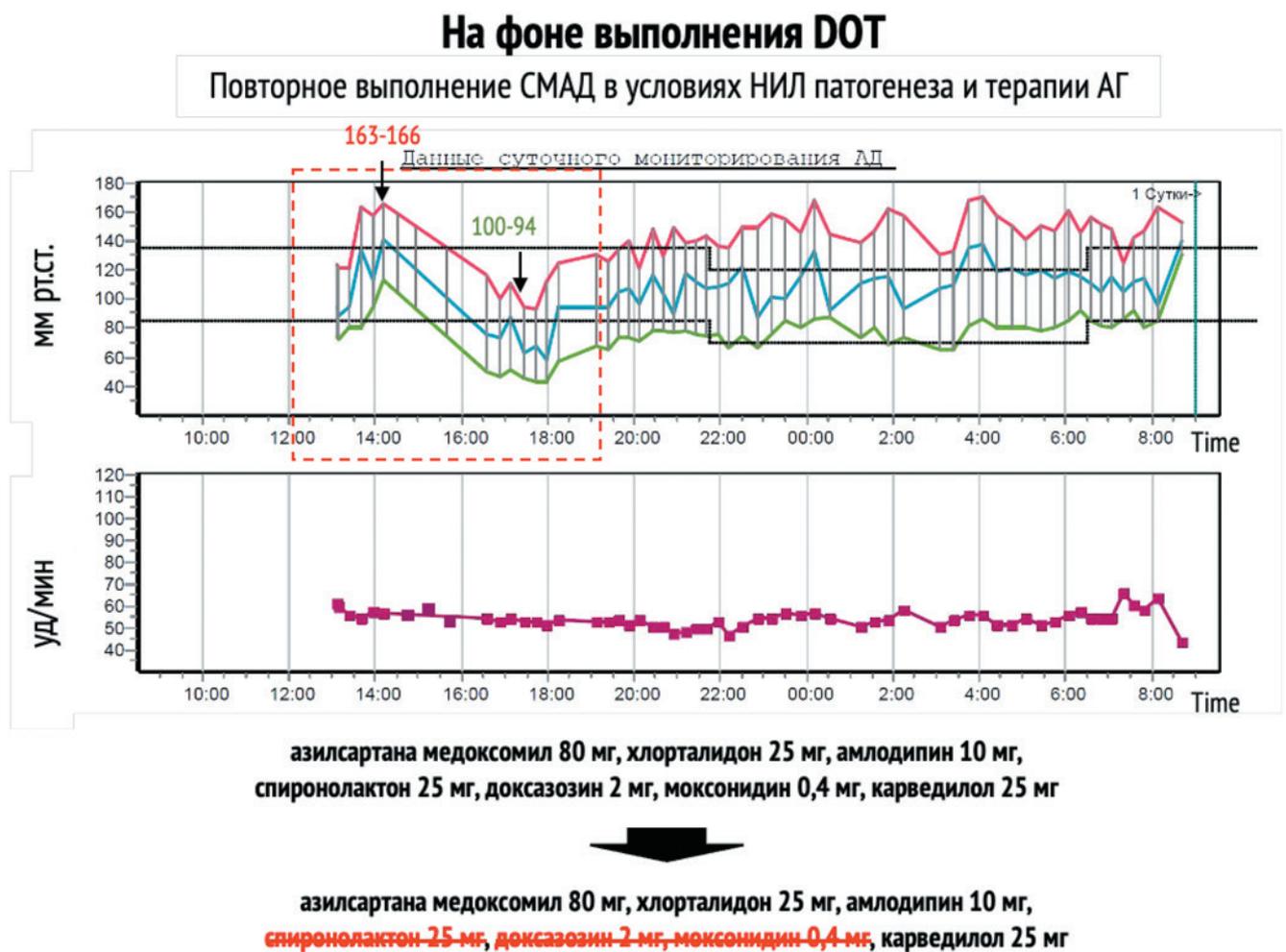


Рис. 2. Суточный профиль артериального давления в процессе амбулаторного посещения (с DOT)

* Выделен временной слот, в рамках которого отмечено выраженное снижение САД и ДАД.

дующих 4 часов мужчина находился в отделении и палате и не отмечал нежелательных явлений или каких-либо побочных эффектов. По прошествии этого времени больной ушел домой с рекомендацией принять препараты, которые ранее были ему рекомендованы для вечернего приема. На следующий день пациент прибыл в клинику. Результаты СМАД показали выраженное снижение САД в первые 3 часа (с 163–166 до 100–94 мм рт. ст.) после приема утренней терапии, при этом ДАД снизилось с 80–95 до 43–51 мм рт. ст. Среднесуточные показатели АД составили 141/76 мм рт. ст.; во время бодрствования — 134/75 мм рт. ст., во время сна — 150/78 мм рт. ст. Дополнительные индексы: индекс измерений САД 71 %, индекс ночного снижения составил — 12 % («найтпикер»), рисунок 2. Мужчина после расспроса сообщил, что в вечернее время забыл принять необходимые препараты и принял перед отходом ко сну доксазозин 2 мг. Результаты СМАД были должным образом обсуждены с пациентом. Больной признался, что ему трудно принимать большое количество препаратов, и он не считает все из них жизненно необходимыми. После повторного обсуждения терапии и результатов DOT, принято совместное решение о сокращении ее объема (рис. 2): **азилсартана медоксомил 80 мг, хлорталидон 25 мг, амлодипин 10 мг, карведилол 25 мг.**

Повторный визит был проведен спустя 6 месяцев после коррекции терапии. Пациент, с его слов, продолжал прием назначенных препаратов, при этом отметил снижение интенсивности и частоты появления кластерных цефалгий, повышение толерантности к физической нагрузке. По визуально-аналоговой шкале опросника EuroQoL-5D состояние здоровья было оценено им в 70 % (из 100 %), при этом ретроспективно пациент сообщал о более низких показателях в предшествующие визиты. Усредненное офисное АД соответствовало 152/91 мм рт. ст., частота пульса 70 ударов в минуту. Согласно дневнику СКАД средние показатели АД также находились в диапазоне 140–150/80–90 мм рт. ст. Повторно выполнен тест Мориски-Грина с результатом в 1 балл. Пациент сообщал, что лишь изредка пропускал прием препаратов из-за забывчивости, но без связи с самочувствием.

ОБСУЖДЕНИЕ

На реальном примере из клинической практики показан путь пациента с предполагаемой РефАГ, с множественными итерациями АГТ, госпитализациями и, в конце концов, рассмотрением такой высокотехнологичной, дорогостоящей и спорной

по эффективности процедуры, как ренальная денервация. При этом достаточно простая в имплементации процедура по выявлению относительной неприверженности к лечению позволила исключить это экстремальное состояние, а также значительно сократить количество и дозы антигипертензивных препаратов без отрицательных последствий.

Данный пациент, оказавшийся в поле зрения специалистов по АГ, полностью соответствовал обновленному в 2017 году определению РефАГ (применение 5 и более препаратов, включая спиронолактон и хлорталидон) [20]. С учетом РефАГ, а также из-за внекардиальных осложнений в анамнезе пациент заслуживал особого внимания. В его истории мы выделили стигмы, которые дали основания заподозрить недостаточную приверженность. В частности, частая смена схем АГТ, отсутствие дневников самоконтроля АД практически при каждой встрече с врачом, ренин плазмы крови в пределах референсного интервала (несмотря на прием большого количества препаратов, влияющих на РААС), отсутствие повышения альдостерона сыворотки крови.

Низкая приверженность, вероятнее всего, будет оставаться серьезной, если не основной проблемой в лечении хронических заболеваний в ближайшем будущем [21], в связи с постепенным старением населения и появлением новых высокоэффективных препаратов, исключающих или отдаляющих необходимость радикальных хирургических вмешательств. Косвенные методы оценки приверженности, как, например, электронные коробки с препаратами и опросники [22], показали меньшую эффективность по сравнению с многофакторными подходами, такими как оптимизация режима приема лекарств, образовательные процедуры, самоконтроль и напоминания [23]. Учитывая, что врачи в Европе тратят на обсуждение с пациентом в половине случаев 1–5 минут от времени приема, логично предположить, что лекарственная приверженность оказывается низкой [24].

В частности, хотя опросник Мориски-Грина и является общепризнанным тестом выявления неприверженности у пациентов с разными хроническими заболеваниями, необходимо признать, что у 4-балльной его версии чувствительность и специфичность составляют менее 50 % [25]. Хотя есть и другие, болезнь-специфичные опросники для пациентов с АГ (к примеру, Hill-Bone [26]), но мы не видели в этом случае необходимости применять иные непрямые методы оценки. Различия в сообщаемой пациентом информации и низкая балльная оценка даже по такому простому опроснику позволили сразу перейти к прямым методам. Тем более что, по различным оценкам, от 19 до 86 % па-

циентов с АГ не являются в достаточной степени приверженными на основании результатов объективных методик, как то лекарственный мониторинг или использование DOT с дальнейшим выполнением СМАД [12]. Единичные кейсы демонстрируют хорошую сходимость результатов DOT и фармакомониторинга [27, 28], но прямой контролируемой валидации двух методов не проводилось.

Хотя эта техника сравнительно недавно появилась в арсенале кардиолога, опубликовано большое количество серий случаев, обзоров и даже рандомизированных испытаний, которые доказывают ее применимость и эффективность. Недавнее исследование DOT в Бразилии позволило исключить РАГ у 20 % пациентов, а диагноз РефАГ был опровергнут у половины из таких больных [29].

Учитывая, что описанный нами пациент на госпитальном этапе рассматривался в качестве потенциального кандидата для ренальной денервации и ему было отказано только по причине анатомического несоответствия, то в 2014 году DOT позволила исключить таким образом 1/3 пациентов с предполагаемой РАГ в одном исследовании в Норвегии [30]. Включение этой и других методик поиска неприверженности помогает отбору пациентов. В недавнем исследовании ~ 53 % были исключены по причине неприверженности, эффекта «белого халата» [31].

Несмотря на публикации рандомизированных и обсервационных исследований с DOT, остается еще много неизвестных, требующих углубленного и активного изучения. Интересно, что текущее понимание DOT базируется если не на единичных случаях, то на небольшом количестве пациентов. Этот факт мешает выработке доказательного подхода и полноценному внедрению метода. К примеру, основной преградой становится безопасность: описано несколько случаев выраженной системной гипотензии [27, 32], в одном случае приведшей к острому повреждению почек [27]. В описанном нами случае пациент не сообщал о нежелательных эффектах, однако можно подозревать, что его самочувствие было отличным от повседневного, так как он не принял вечернюю АГТ. Другим ограничивающим фактором является отсутствие четкого порога диагностики неприверженности по данным DOT, поэтому эффективность методики исследователи оценивают из собственных представлений и ожиданий. Лишь в одном исследовании Nameed и соавторы в 2016 году предложили произвольную точку отсечения в ≥ 5 мм рт. ст. САД (как дельта между САД до/после DOT) [32]. В нашем случае этот порог был превышен (Δ САД = -14 мм рт. ст.). Таким образом, необходима стандартизация DOT и дальнейшие исследования в этом направлении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На этом примере мы демонстрируем применимость DOT в клинической практике. При формировании центров по диагностике и лечению РАГ рекомендуется рассматривать включение подобной методики в перечень компетенций и функций. Необходимо развитие DOT у пациентов с АГ, в том числе изучение влияния на персистенцию, сходимость с другими непрямими методами оценки приверженности больных к лечению.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / Authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022). /

This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301).

Благодарности / Acknowledgments

Коллектив авторов выражает благодарность Овчинникову Д. А., главному врачу Консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России и персоналу дневного стационара за помощь в проведении наблюдения за пациентом (предоставленное помещение и персонал для наблюдения за пациентом) в течение необходимого срока. / The authors is grateful to Dr. D. A. Ovchinnikov, Head of the Consultative and Diagnostic Center of the Almazov NMRC and to the staff of day hospital for providing the premises to monitor the patient for the required period of time.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Cheng S, Claggett B, Correia AW, et al. Temporal trends in the population attributable risk for cardiovascular disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 2014;130:820–8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008506>.
2. Kario K, Nomura A, Harada N, et al. A multicenter clinical trial to assess the efficacy of the digital therapeutics for essential hypertension: Rationale and design of the HERB DH1 trial. *J Clin Hypertens* 2020;22:1713–22. <https://doi.org/10.1111/jch.13993>.

3. Egan BM, Kjeldsen SE, Grassi G, et al. The global burden of hypertension exceeds 1.4 billion people: should a systolic blood pressure target below 130 become the universal standard? *J Hypertens* 2019;37:1148–53. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002021>.
4. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertens Dallas Tex* 1979 2018;72:e53–90. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000084>.
5. Bacan G, Ribeiro-Silva A, Oliveira VAS, Cardoso CRL, Salles GF. Refractory Hypertension: a Narrative Systematic Review with Emphasis on Prognosis. *Curr Hypertens Rep* 2022;24:95–106. <https://doi.org/10.1007/s11906-022-01165-w>.
6. Bhatt H, Siddiqui M, Judd E, et al. Prevalence of pseudo-resistant hypertension due to inaccurate blood pressure measurement. *J Am Soc Hypertens JASH* 2016;10:493–9. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2016.03.186>.
7. Burnier M, Vrijens B. Taxonomy of Medication Adherence: Recent Developments. In: Burnier M, editor. *Drug Adherence Hypertens. Cardiovasc. Prot., Cham: Springer International Publishing; 2018, p. 1–8*. https://doi.org/10.1007/978-3-319-76593-8_1.
8. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021–104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
9. Vrijens B, Antoniou S, Burnier M, et al. Current Situation of Medication Adherence in Hypertension. *Front Pharmacol* 2017;8. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00100>.
10. Tucker KL, Sheppard JP, Stevens R, et al. Self-monitoring of blood pressure in hypertension: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med* 2017;14:e1002389. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002389>.
11. Ionov MV, Zhukova OV, Yudina YS, et al. Value-based approach to blood pressure telemonitoring and remote counseling in hypertensive patients. *Blood Press* 2021;20–30. <https://doi.org/10.1080/08037051.2020.1813015>.
12. Eskås PA, Heimark S, Eek Mariampillai J, et al. Adherence to medication and drug monitoring in apparent treatment-resistant hypertension. *Blood Press* 2016;25:199–205. <https://doi.org/10.3109/08037051.2015.1121706>.
13. Out AA. Is the directly observed therapy short course (DOTS) an effective strategy for tuberculosis control in a developing country? *Asian Pac J Trop Dis* 2013;3:227–31. [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(13\)60045-6](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(13)60045-6).
14. Lönnroth K, Castro KG, Chakaya JM, et al. Tuberculosis control and elimination 2010–50: cure, care, and social development. *Lancet Lond Engl* 2010;375:1814–29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60483-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60483-7).
15. Hart JE, Jeon CY, Ivers LC, et al. Effect of directly observed therapy for highly active antiretroviral therapy on virologic, immunologic, and adherence outcomes: a meta-analysis and systematic review. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 2010;54:167–79. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181d9a330>.
16. Beane T, Schutte AE, Stergiou GS, et al. May Measurement Month 2019. *Hypertension* 2020;76:333–41. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14874>.
17. Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. In Russian [Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. // Российский кардиологический журнал. 2020;25. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>.]
18. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and Predictive Validity of a Self-Reported Measure of Medication Adherence. *Med Care* 1986;24:67–74.
19. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2021;39:1293–302. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002843>.
20. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertens Dallas Tex* 1979 2017. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000066>.
21. Mariampillai JE, Eskås PA, Heimark S, et al. Apparent treatment-resistant hypertension - patient-physician relationship and ethical issues. *Blood Press* 2017;26:133–8. <https://doi.org/10.1080/08037051.2016.1277129>.
22. Checchi KD, Huybrechts KF, Avorn J, et al. Electronic medication packaging devices and medication adherence: a systematic review. *JAMA* 2014;312:1237–47. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.10059>.
23. Stewart K, George J, Mc Namara KP, et al. A multifaceted pharmacist intervention to improve antihypertensive adherence: a cluster-randomized, controlled trial (HAPPY trial). *J Clin Pharm Ther* 2014;39:527–34. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12185>.
24. Burnier M, Prejbisz A, Weber T, et al. Hypertension healthcare professional beliefs and behaviour regarding

patient medication adherence: a survey conducted among European Society of Hypertension Centres of Excellence. *Blood Press* 2021;30:282–90. <https://doi.org/10.1080/08037051.2021.1963209>.

25. Lukina YV, Martsevich SY, Kutishenko NP. The Moriscos-Green scale: the pros and cons of universal test, correction of mistakes. *Ration Pharmacother Cardiol* 2016;12:63–5.

26. Kim MT, Hill MN, Bone LR, et al. Development and testing of the Hill-Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale. *Prog Cardiovasc Nurs* 2000;15:90–6.

27. Linicus Y, Kindermann I, Helfer AG, et al. Witnessed drug intake before planned denervation--always harmless? *Int J Cardiol* 2015;179:125–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.162>.

28. Feyz L, Bahmany S, Daemen J, et al. Therapeutic Drug Monitoring to Assess Drug Adherence in Assumed Resistant Hypertension: A Comparison With Directly Observed Therapy in 3 Nonadherent Patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2018;72:117–20. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000602>.

29. Pio-Abreu A, Trani-Ferreira F, Silva GV, et al. Directly observed therapy for resistant/refractory hypertension diagnosis and blood pressure control. *Heart* 2022. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-320802>.

30. Fadl Elmula FEM, Hoffmann P, Larstorp AC, et al. Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. *Hypertens Dallas Tex* 1979 2014;63:991–9. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03246>.

31. Patel P, Gupta PKC, White CMJ, et al. Screening for non-adherence to antihypertensive treatment as a part of the diagnostic pathway to renal denervation. *J Hum Hypertens* 2016;30:368–73. <https://doi.org/10.1038/jhh.2015.103>.

32. Hameed MA, Tebbit L, Jacques N, et al. Non-adherence to antihypertensive medication is very common among resistant hypertensives: results of a directly observed therapy clinic. *J Hum Hypertens* 2016;30:83–9. <https://doi.org/10.1038/jhh.2015.38>.

Информация об авторах:

Ионов Михаил Васильевич, к.м.н., научный сотрудник НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела «Артериальная гипертензия» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Емельянов Игорь Витальевич, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела «Артериальная гипертензия» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Конради Александра Олеговна, д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель генерального директора по научной работе, заведующий НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии, научно-исследовательского отдела «Артериальная гипертензия» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Ionov Mikhail V., MD, PhD, Researcher, Research Laboratory of Pathogenesis and Treatment of Hypertension, Department of Hypertension, Almazov National Medical Research Centre;

Emelyanov Igor V., MD, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory of Pathogenesis and Treatment of Hypertension, Department of Hypertension, Almazov National Medical Research Centre;

Konradi Aleksandra O., MD, PhD, DSc, Professor, Academic of RAS, Deputy General Director on Research, Head, Research Laboratory of Pathogenesis and Treatment of Hypertension, Research Department of Hypertension, Almazov National Medical Research Centre.