

Беленков Ю. Н.¹, Глезер М. Г.^{1,2}, Кожевникова М. В.¹, Черничка К. С.³, Матвеев Н. В.^{3,4}

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава РФ, Москва, Россия

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» Минздрава Московской области, Москва, Россия

³ ООО «ТЕВА», Москва, Россия

⁴ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ПАЦИЕНТОВ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ НЕПРЕРЫВНОЙ ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫМИ БЛОКАТОРАМИ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II у БОЛЬНЫХ НЕОСЛОЖНЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ в США на ОСНОВАНИИ АНАЛИЗА БАЗЫ ДАННЫХ *TRUVEN HEALTH ANALYTICS MARKETSCAN*

Цель	Обсудить два аспекта, которые могут быть использованы для улучшения приверженности пациентов с артериальной гипертензией (АГ) к терапии: 1) какой из блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) обеспечивает наиболее высокие показатели приверженности к терапии; 2) как различные факторы влияют на показатели приверженности.
Материал и методы	Проведен анализ одной из крупнейших в мире баз данных клинической практики <i>Truven Health Analytics MarketScan</i> (в настоящее время – <i>Merative MarketScan</i>). В рамках анализа изучали данные о пациентах обоего пола в возрасте от 30 до 65 лет, которые имели диагноз «неосложненная АГ» (установленный хотя бы однократно в период с 1 марта 2012 г. по 1 января 2018 г.) и им была назначена монотерапия одним из БРА. Критериями исключения были наличие сердечной недостаточности и данные о назначении двух БРА и более в период лечения (одновременно или последовательно). В исследование в итоге были включены 717 099 больных неосложненной АГ, которые были разделены на 4 группы в зависимости от назначенного препарата: азилсартан (n=4276), кандесартан (n=6 023), лозартан (n=586 857) и валсартан (n=119 943). Приверженность терапии оценивалась с использованием двух параметров: продолжительности непрерывной терапии и коэффициента наличия препарата (MPR). Для оценки индивидуального влияния различных факторов (конкретный препарат БРА, используемый для терапии, пол пациентов, их возраст, начальная доза БРА, размер сооплаты из средств пациента за 1 день лечения) на приверженность лечению проводился регрессионный анализ.
Результаты	Приверженность терапии БРА оказалась в целом высокой. MPR был наименьшим в группе азилсартана и наибольшим – в группе кандесартана. При этом параметры, потенциально влияющие как на MPR, так и на длительность непрерывной терапии (пол и возраст пациентов, начальные дозировки БРА, уровень сооплаты), значительно различались между группами пациентов, получавших различные БРА. Результаты регрессионного анализа свидетельствовали, что как параметры приверженности, так и продолжительность непрерывной терапии у пациентов, получавших кандесартан, были выше, чем у пациентов, получавших азилсартан, лозартан и валсартан, при исключении влияния на приверженность остальных факторов, доступных для изучения (возраст, пол, начальная доза препарата и абсолютный уровень сооплаты за 1 день терапии). Наименьшая приверженность терапии отмечалась в группе пациентов, получавших азилсартан (p<0,01).
Заключение	Результаты исследования позволяют получить данные для сравнения приверженности пациентов с неосложненной АГ терапии различными БРА. При дальнейшем изучении приверженности пациентов лечению появятся дополнительные данные, позволяющие сделать оптимальный выбор препаратов для лечения АГ у пациентов с потенциально низкой приверженностью к лечению.
Ключевые слова	Приверженность к терапии; артериальная гипертензия; блокаторы рецепторов ангиотензина II; кандесартан
Для цитирования	Belenkov Yu.N., Glezer M.G., Kozhevnikova M.V., Chernichka K.S., Matveev N.V. Patient Adherence and Duration of Continuous Treatment With Various Arbs in Patients With Uncomplicated Arterial Hypertension in the USA Based on The Analysis of the Truven Health Analytics MarketScan Database <i>Kardiologiya</i> . 2024;64(9):39–47. [Russian: Беленков Ю.Н., Глезер М.Г., Кожевникова М.В., Черничка К.С., Матвеев Н.В. Приверженность пациентов и длительность непрерывной терапии различными блокаторами рецепторов ангиотензина II у больных неосложненной артериальной

Введение

Повышенное артериальное давление (АД) остается основной причиной преждевременной смерти во всем мире [1]. При этом известно, что 42% больных артериальной гипертензией (АГ) обследуются и лечатся, и лишь у каждого пятого пациента достигаются целевые уровни АД при назначении терапии [2].

В последних рекомендациях по ведению пациентов с АГ указывается на необходимость достижения довольно жестких целевых уровней АД, что обеспечивает лучший прогноз у пациентов с АГ [1, 3]. По данным наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ 2 по распространенности АГ, охвата лечением и его эффективности в Российской Федерации, несмотря на относительную простоту выявления АГ и доступность современных препаратов для лечения, остаются нерешенными проблемы достижения целевых уровней АД и приверженности к антигипертензивной терапии (АГТ). Эпидемиологические исследования, позволяющие оценить распространенность АГ, особенности АГТ и ее эффективность, проводятся в России чаще в организованных коллективах или на отдельно взятых территориях. Реже такие исследования проводятся в масштабах страны из-за трудоемкости и высокой стоимости таких работ. Среди пациентов с АГ и принимающих АГТ в России только 49,7% лечатся эффективно, а контролируют АД традиционно чаще женщины – 34,1%, 16,5% – мужчины ($p < 0,0005$) [4]. Несмотря на доказанный эффект вклада повышенного АД в развитие новых сердечно-сосудистых осложнений (ССО), около 40% обследованных мужчин и 25% женщин в 4 регионах РФ имели АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. Среди антигипертензивных препаратов (АГП) по числу назначений на первом месте в России остаются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), которые назначаются 49,9% больных АГ. При сопоставлении 30-летней динамики в российской популяции стабильно отмечались более высокие, чем в американской популяции, уровни АД [4]. В связи с этим необходимо выявлять причины и по возможности принимать меры для уменьшения влияния тех или иных факторов, которые могут обуславливать недостаточную эффективность терапии.

Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) определяют приверженность терапии как степень, в которой поведение человека в отношении приема лекарственных препаратов, соблюдения диеты и/или других изменений образа жизни соответствует рекомендациям медицинского работника [5].

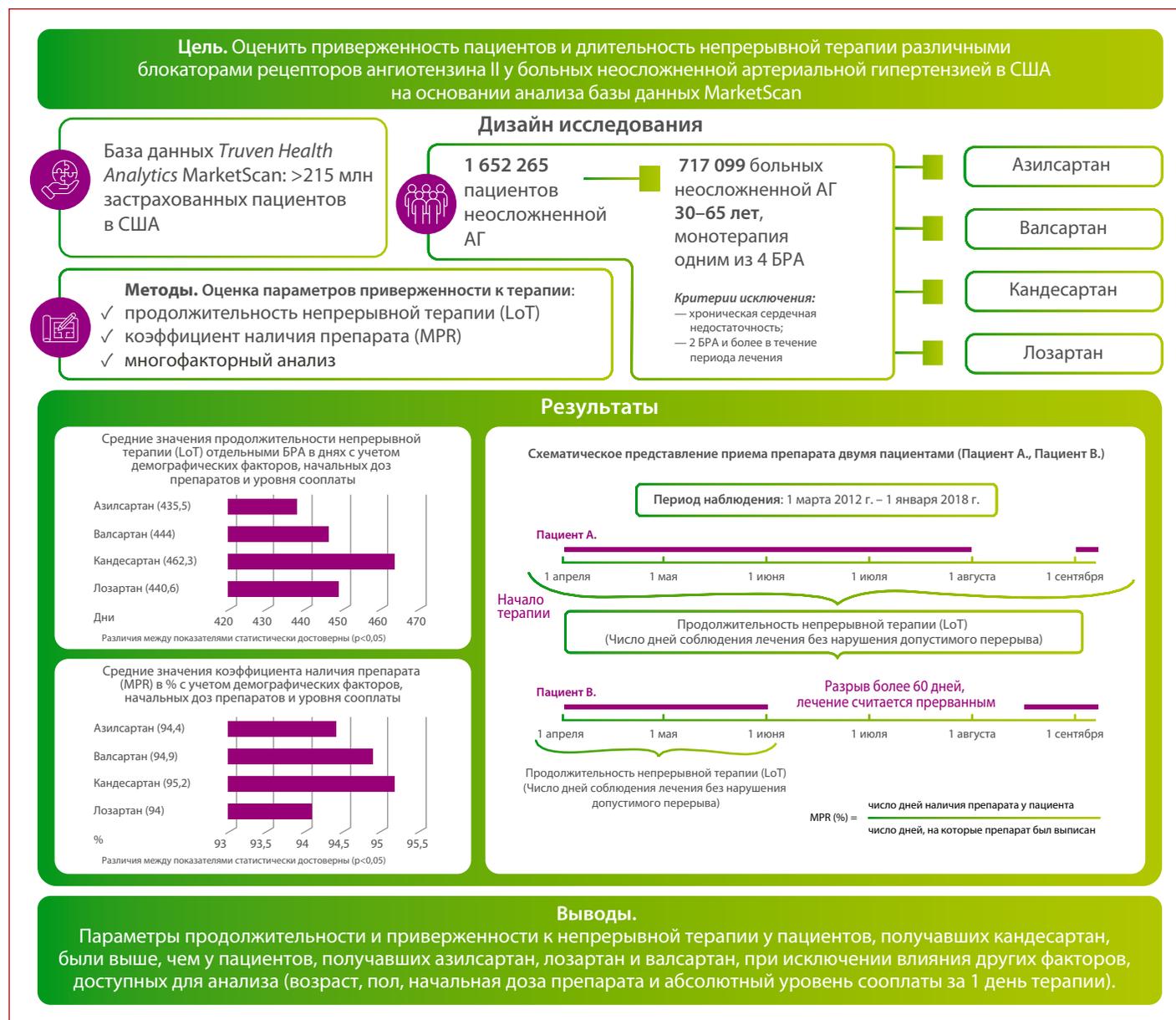
Ввиду того что приверженность пациентов с АГ рекомендованному лечению остается низкой, причем у большинства пациентов не удается достичь целевых уровней

АД [2, 6], а низкая приверженность связана с высоким сердечно-сосудистым риском [2, 7–9], особый интерес представляет изучение факторов, которые могут влиять на приверженность пациентов к лечению.

Долгосрочные исследования показывают, что отсутствие приверженности к терапии АГ может быть связано со многими причинами. В соответствии с классификацией, предложенной ВОЗ [5], эти факторы можно разделить на 5 основных групп:

- 1. Факторы, связанные с режимом лечения:** исследования показали, что при многих хронических заболеваниях приверженность терапии снижается по мере увеличения сложности режима применения препаратов. Побочные эффекты также значительно влияют на снижение приверженности терапии. Пациенты, у которых развилось более двух нежелательных реакций, с меньшей вероятностью продолжат лечение. Новые классы препаратов, такие как ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), и монотерапия с использованием простых схем приема препаратов могут улучшить соблюдение режима лечения.
- 2. Факторы, связанные с пациентом:** осведомленность о симптомах заболевания и назначенном лечении, а также умение их контролировать повышают приверженность пациентов терапии. В тех случаях, когда пациент не осведомлен о затратах на лечение и о пользе терапии или не в полной мере осознает связанные с заболеванием риски для здоровья, возникают препятствия для приверженности терапии. В качестве других примеров можно привести боязнь побочных эффектов, нежелание быть зависимым от приема лекарств и низкую вовлеченность в процесс принятия решений.
- 3. Факторы, связанные с заболеванием:** наличие у пациентов знаний об АГ и понимание исходов заболевания.
- 4. Факторы, связанные с системой здравоохранения:** включают степень развития системы медицинской помощи в целом и непрерывность ее оказания; хорошие взаимоотношения между медицинскими работниками и пациентами способствуют улучшению приверженности терапии, в то время как ограниченное время приема у медицинских работников, низкая доступность медицинской помощи, длительное ожидание консультации, отсутствие программ лекарственного обеспечения снижают приверженность. Кроме того, большое влияние оказывают незнание врачами клинических рекомендаций и низкий уровень их соблюдения, неправильный выбор терапии, низкие начальные дозы препаратов.
- 5. Социально-экономические факторы:** низкий социально-экономический статус, низкий уровень образования и безработица оказывают негативное влияние на при-

Центральная иллюстрация. Приверженность пациентов и длительность непрерывной терапии различными блокаторами рецепторов ангиотензина II у больных неосложненной артериальной гипертензией в США на основании анализа базы данных MarketScan



верженность лечению. Влияние этих факторов может быть нивелировано за счет стабилизации финансового состояния и страхования, а также поддержки семьи.

С различной степенью успешности предпринимаются многочисленные попытки нивелировать факторы, негативно влияющие на эффективность АГТ, – организация школ для пациентов, ведение пациентами дневников, проведение дистанционного мониторинга, образовательные мероприятия для врачей, создание алгоритмов, различные системы поддержки принятия врачебного решения, включая искусственный интеллект, контрольные мероприятия по качеству оказания помощи, увеличение охвата диспансерным наблюдением, организация и увеличение льготного лекарственного обеспечения пациентов определенных категорий, использование генерических лекарственных

препаратов с целью снизить стоимость лечения и многие другие подходы. Однако эффективность лечения остается низкой, в том числе в России, и составляет около 25% [4].

Медикаментозное лечение больных АГ основано на очень убедительных доказательных данных, в основе которых лежат результаты самого большого в клинической медицине количества рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с оценкой исходов лечения. Метаанализ РКИ, включающий несколько сотен тысяч пациентов, показал, что снижение систолического АД на 10 мм рт. ст. или диастолического АД на 5 мм рт. ст. сопровождается значимым снижением частоты развития всех основных ССО на 20%, смертности, независимо от причины – на 10–15%, инсульта – на 35%, ишемической болезни сердца – на 20%, сердечной недостаточности – на 40% [10, 11].

Кроме того, имеются данные, что основные классы лекарственных препаратов отличаются по показателям приверженности терапии и ее прекращения. Как ингибиторы АПФ, так и БРА относятся к наиболее широко используемым классам АГП. Они обладают сходной эффективностью и в сравнении с другими основными классами препаратов в отношении уменьшения основных сердечно-сосудистых и летальных исходов. Для БРА характерна значительно более низкая частота прекращения лечения в связи с нежелательными явлениями (сходна с плацебо) по сравнению со всеми другими АГП [10, 12].

В связи с этим интерес представляет использование в лечении пациентов с АГ БРА – группы препаратов, которые относятся к основным классам для лечения АГ [1, 3, 13] и имеют подтвержденную эффективность в отношении снижения АД, замедления прогрессирования поражения органов-мишеней, а также в предотвращении неблагоприятных исходов АГ, таких как развитие острого нарушения мозгового кровообращения и инфаркта миокарда (ИМ) [10, 14, 15].

Наиболее отчетливо различия в приверженности среди классов АГП проявляются при длительном применении [6, 16, 17]. При этом оценка различных факторов, влияющих на приверженность пациентов к терапии АГП внутри одного и того же класса, также важна, однако до настоящего времени были опубликованы лишь единичные исследования на эту тему. Так, по результатам ретроспективного анализа базы данных медицинского страхования в Италии, наиболее часто терапия отменялась у пациентов, получавших лозартан, по сравнению с другими БРА [18].

Цель

В данной статье мы хотели обсудить два аспекта, которые могут быть использованы для улучшения приверженности пациентов с АГ к терапии:

- 1) какой из БРА обеспечивает наиболее высокие показатели приверженности к терапии;
- 2) как различные факторы влияют на показатели приверженности.

Материал и методы

Чтобы ответить на поставленные вопросы, необходимо большая база данных и достаточно длительное наблюдение, что невозможно сделать на основании индивидуального наблюдения и мнения врача.

В связи с этим нами было принято решение провести анализ ставшей доступной нам базы данных *Truven Health Analytics MarketScan* (в настоящее время – *Merative MarketScan*), включавшей пациентов с неосложненной АГ, получавших лечение одним из четырех наиболее часто назначаемых БРА: кандесартан, азилсартан, лозартан или валсартан, и попытаться на основании этого анализа

ответить на вопрос о влиянии различных факторов (возраст, пол пациента, прием конкретного препарата, начальная доза препарата и величина доплаты пациента за препарат) на приверженность терапии и ее непрерывность.

Базы данных *MarketScan* представляют собой одну из наиболее обширных баз обезличенных данных по более чем 215 млн застрахованных пациентов в США и доступны для исследователей на коммерческой основе. Эти базы предоставляют обширный материал для анализа по различным аспектам медицины и общественного здоровья США. Информация в базах данных хранится в анонимизированном виде, каждый пациент имеет уникальный цифровой код, который позволяет объединять данные из нескольких баз по каждому конкретному пациенту, если это необходимо. Данные, полученные из столь обширной базы, могут быть использованы при планировании программ лекарственного обеспечения в других странах, в том числе в России.

Базы данных *MarketScan* хранят информацию об использовании медицинских услуг различными группами пациентов в США: об их визитах к врачам, о госпитализациях, поставленных диагнозах, проведенных процедурах и выписке лекарственных препаратов. Базы данных *MarketScan* основаны на так называемых *claims* – счетах на оплату проведенного лечения, которые медицинские организации выставляют страховым компаниям. Это позволяет точно оценить стоимость лечения (в базах данных указана стоимость каждого назначения врача, а также сообщается, какую часть затрат оплатил сам пациент, а какую – страховая компания).

Предполагается, что если пациент, которому врач назначил определенный препарат, например, в упаковке на 30 дней, на 31-й день получает в аптеке новую упаковку того же препарата, то это свидетельствует о высокой приверженности пациента терапии. Если после того как первая упаковка препарата закончилась, пациент обращается в аптеку только через 5 или 10 дней, это свидетельствует о более низкой приверженности пациента назначенной терапии.

Для количественной оценки приверженности терапии на основе данных клинической практики широко используется показатель «коэффициент наличия препарата» (*Medication Possession Ratio – MPR*), который отражает, в течение какой доли от общего времени терапии конкретным препаратом этот препарат доступен пациенту. Например, если в течение 60 дней терапии пациент дважды получал препарат в аптеке в упаковках, рассчитанных на 15 дней лечения (т.е. в общей сложности на 30 дней), то значение *MPR* составит 0,5 ($30/60=0,5$). Удовлетворительным обычно считается значение *MPR*, превышающее 0,8 [19].

Этот анализ включал данные о пациентах обоего пола в возрасте от 30 до 65 лет с диагнозом неосложненной АГ в соответствии с кодами МКБ-9 или МКБ-10 (установленным по крайней мере один раз в период с 1 марта 2012 г. по 1 января 2018 г.), которым была назначена мо-

нотерапия одним из четырех оригинальных БРА или препаратов-генериков, и в отношении которых информация была доступна в базе данных *MarketScan* не менее чем за 60 дней до и не менее чем через 180 дней после даты начала лечения БРА. Пациенты, принимавшие 2 БРА или более в течение периода лечения (одновременно или последовательно), в исследование не включались. Сопутствующая терапия не учитывалась. Из исследования были исключены данные о пациентах с сердечной недостаточностью согласно кодам МКБ.

Приверженность пациентов терапии БРА оценивалась на основе информации о клинической практике в США, полученной с помощью информации из электронной базы данных *MarketScan*.

Приверженность терапии оценивалась с помощью следующих рекомендованных [19] и наиболее часто используемых параметров:

- продолжительность непрерывной терапии (length of treatment – LoT), которая рассчитывалась как число дней между датой начала приема этого препарата и последней датой приема, при условии наличия перерывов в терапии препаратом не более 60 дней;
- коэффициент наличия препарата (Medication Possession Ratio – MPR), который рассчитывали как отношение числа дней, на которые был выдан запас препарата, к числу дней между фактическими датами выдачи препарата.

Сравнивали ретроспективные вторичные данные по приверженности пациентов терапии и непрерывности приема.

Дополнительно изучали следующие характеристики пациентов: пол, возраст на момент начала терапии, начальные дозы препаратов и абсолютный уровень сооплаты как часть стоимости БРА, внесенной из личных средств пациента, при оплате части суммы за счет средств государства или страховых компаний. Показатель измеряли в долларах США в расчете на один день терапии БРА.

При обработке данных использовали методы описательной статистики и регрессионную модель, в которой учитывались возраст и пол пациентов, тип БРА, их начальные дозы и абсолютный уровень сооплаты за препарат.

В соответствии с критериями включения и исключения в анализ взяты данные 717 099 больных неосложнен-

ной АГ, которые были разделены на 4 группы в зависимости от назначенного препарата: азилсартан (n=4 276), кандесартан (n=6 023), лозартан (n=586 857) и валсартан (n=119 943).

Как видно из данных, представленных в табл. 1, средний возраст пациентов составил 52,07 года (от 46 до 59 лет). В группе азилсартана и лозартана пациенты были моложе и статистически значимо не различались, в группах кандесартана и валсартана – старше, причем наибольшим был возраст пациентов в группе кандесартана.

Соотношение мужчин и женщин по всем включенным пациентам составило 51,27% мужчин и 48,73% женщин. Это соотношение отличалось статистически значимо в группах пациентов, получавших лечение разными БРА. Наибольшей доля женщин была в группе кандесартана.

Сопоставление средних начальных доз препаратов с дозами, обычно рекомендуемыми для лечения пациентов с АГ, приведено в табл. 2. Большинство пациентов, данные которых были включены в проанализированную базу данных, отражающую клиническую практику, начинали терапию азилсартаном в дозе 40 мг ежедневно, несмотря на рекомендацию FDA начинать прием азилсартана с дозы 80 мг ежедневно.

Рекомендуемые начальные дозы кандесартана, лозартана и валсартана были указаны в основных положениях инструкций по медицинскому применению FDA оригинальных препаратов кандесартана, лозартана и валсартана соответственно [20–22]. Согласно основным положениям инструкции FDA по медицинскому применению оригинального препарата азилсартана [23], рекомендуемые начальные дозы азилсартана составляли 80 мг/сут. Наш собственный анализ начальных доз азилсартана в клинической практике США с использованием набора данных *MarketScan* показал, что около 43% пациентов, получавших азилсартан в качестве монотерапии, начинали лечение с дозы 40 мг/сут вместо рекомендованной дозы 80 мг/сут. Это позволило сделать вывод, что для наших целей (для выявления пациентов с менее тяжелой АГ) можно было бы использовать 40 мг азилсартана в сутки в качестве «первоначально предписанной дозы», хотя формально это противоречит опубликованным рекомендациям FDA.

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов

Показатель	Все пациенты (n=717 099)	Азилсартан (n=4276)	Кандесартан (n=6 023)	Лозартан (n=586 857)	Валсартан (n=119 943)
Средний возраст на момент начала терапии, годы	52,07	51,7	53,09	51,91	52,8
Стандартное отклонение	8,08	8,12	7,69	8,11	7,9
Различия между исследуемыми группами статистически значимы (p<0,05), кроме групп азилсартана и лозартана (p=0,0575)					
Пол, %					
Мужчины	51,27	58,63	48,13	50,93	52,85
Женщины	48,73	41,37	51,87	49,07	47,15

Различия между исследуемыми группами статистически значимы (p<0,0001).

Таблица 2. Начально назначенные и рекомендуемые дозы БРА

Показатель	Азилсартан	Кандесартан	Лозартан	Валсартан
Средние начальные дозы ± стандартное отклонение, мг	62,87±20,24	18,63±10,15	58,53±28,44	167,24±92,41
Рекомендованные начальные дозы, мг	80 (40)	8	50	80

Результаты

Самая большая продолжительность непрерывной терапии без учета влияния возраста, пола, начальных доз препаратов и уровня сооплаты оказалась в группе пациентов, получавших лозартан (медиана [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]) – 305 [100; 614] дней, на втором месте кандесартан – 288 [90; 589] дней, на третьем валсартан – 281 [90; 551] день, наименьшая она оказалась у азилсартана – 207 [65; 400] дней. Все различия между группами пациентов были статистически значимыми ($p < 0,05$).

Приверженность терапии БРА была высокой, коэффициент наличия препарата (MPR) был высоким во всех группах (табл. 3), но между всеми группами были статистически значимые различия ($p < 0,05$). В частности, коэффициент MPR был самым низким в группе азилсартана и самым высоким в группе кандесартана.

Однако следует отметить, что сопутствующие параметры (пол и возраст пациентов, начальные дозы БРА, размер сооплаты) существенно различались между группами пациентов, получавших разные БРА. В частности, размер сооплаты у пациентов, принимавших азилсартан, был примерно в 10 раз выше, чем у пациентов, принимавших лозартан, а размер сооплаты у пациентов, принимавших кандесартан и валсартан, был промежуточным (примерно в 3 раза выше, чем для лозартана, и примерно в 3 раза ниже, чем для азилсартана).

Такие выраженные различия между группами делают невозможным адекватное сравнение параметров приверженности, основанное только на описательной статистике. Тем не менее обращает внимание, что даже стандартизованные данные показывают лишь незначительное превосходство в сроках непрерывного приема лозартана по сравнению с кандесартаном.

В связи с выраженными различиями между группами для более точного сравнения пациентов, принимавших разные лекарственные препараты, необходимо было использовать многофакторный анализ, одним из вариан-

тов которого является регрессионный анализ. Этот метод позволяет учитывать влияние каждого из изучаемых факторов на результирующий показатель (например, продолжительность непрерывного лечения) отдельно от других факторов. В результате проведенного регрессионного анализа были получены данные, представленные в табл. 3, позволяющие учесть выявленные значительные различия между группами по демографии, по начальным дозам препаратов (что, по-видимому, отражает различную тяжесть АГ у пациентов), а также по уровню сооплаты.

При сравнении кандесартана с каждым из трех других препаратов различия как по продолжительности непрерывной терапии, так и по MPR являются статистически значимыми ($p < 0,05$).

Согласно полученным результатам, у пациентов сопоставимого возраста, пола, со сходной начальной дозой БРА и размером сооплаты можно ожидать более длительного приема кандесартана по сравнению с азилсартаном (на 18–26 дней дольше, т. е. увеличение на 4–6%). Различия между кандесартаном и тремя другими БРА были статистически значимыми. Скорректированные значения MPR также были выше для кандесартана по сравнению с 3 другими БРА.

Была рассчитана средняя продолжительность непрерывной терапии и MPR с поправкой на ряд потенциально влияющих на них факторов: пол, возраст пациентов, начальные дозы БРА, размер сооплаты.

Обсуждение

Итак, проведенный анализ большой базы данных клинической практики убедительно показал, что параметры приверженности лечению БРА высокие, что очень важно с точки зрения выбора группы препарата для начального лечения АГ и получения положительного результата от лечения. При этом выявленные между отдельными препаратами внутри группы БРА различия свидетельствуют, что кандесартан имеет наилучшие показатели приверженности.

Таблица 3. Скорректированные средние значения продолжительности непрерывной терапии (LoT) и коэффициент наличия препарата (MPR) для пациентов, принимающих азилсартан, кандесартан, лозартан и валсартан

Показатель	Азилсартан	Кандесартан	Лозартан	Валсартан	С поправкой на
Продолжительность непрерывной терапии (LoT), дни	435,5	462,3	440,6	444,0	Возраст, пол, начальная доза БРА, размер сооплаты, MPR
p , в сравнении с кандесартаном	0,0028	—	0,0002	0,0016	—
MPR, %	94,4	95,1	94,0	94,9	Пол, возраст, начальная доза БРА, размер сооплаты, продолжительность непрерывной терапии
p , в сравнении с кандесартаном	0,0001	—	<0,0001	0,0277	—

женности лечению по коэффициенту наличия препарата (MPR) и продолжительности непрерывной терапии (LoT).

Полагают, что фактор стоимости препаратов является ведущим при выборе АГТ [24–27]. Более того, факт наличия препарата в списке дополнительного лекарственного обеспечения достоверно повышает приверженность АГТ амбулаторных больных [28]. Российские данные подтверждаются зарубежными: по результатам исследования, проведенного в США, у пациентов без медицинской страховки и социальных гарантий значительно снижается приверженность лечению [28]. Поэтому следует учитывать, что большинство пациентов с неосложненной АГ, сопоставимых с теми, данные которых анализировались по базе данных *MarketScan*, не имеют льгот и полностью сами оплачивают лечение.

Среди причин нерегулярного приема препаратов, по данным исследования, проведенного среди амбулаторных больных Ярославля, отмечается недостаток средств на их приобретение [29], что соответствует и данным в других странах – например, в Бразилии каждый пятый пациент в качестве причины отказа от терапии назвал стоимость лечения [30].

Следует отметить, что низкая приверженность терапии является причиной значительного социально-экономического ущерба для общества: по данным исследования, проведенного в США, от 33 до 69% случаев госпитализаций связано с низкой приверженностью терапии, что эквивалентно 100 млрд долларов дополнительных затрат ежегодно [9]. По данным аналитического обзора Т. С. Романенко и соавт., в России также наблюдается значительный рост суммарного экономического ущерба от АГ [28].

Однако, как видно из проанализированной нами большой базы данных, на практике большинство пациентов получали лозартан (81,84%) и валсартан (16,73%), и меньшее число находилось на терапии кандесартаном (0,84%) и азилсартаном (0,6%). Таким образом, в США, как и в России, наиболее широко используемым препаратом остается лозартан, который уступает кандесартану не только по показателям эффективности и безопасности, но и, как свидетельствует данное исследование, по приверженности терапии, а более новые препараты назначаются реже [31, 32]. По данным фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР IV, проведенного в Российской Федерации, в структуре сартанов наибольшие доли составили лозартан (37,3%) и валсартан (29,9%), доля кандесартана составила лишь 9,4% [31].

Кандесартан, по данным ряда исследований [33–37], продемонстрировал большую эффективность по сравнению с некоторыми другими БРА в сопоставимых дозах, а его переносимость была сравнима с эффективностью плацебо. Терапия кандесартаном показала статистически значимое

уменьшение жесткости артериальной стенки независимо от снижения АД, что подтверждает высокий органопротективный потенциал препарата [38]. В исследовании SCOPE в группе кандесартана комбинированный показатель сердечно-сосудистой смертности, частоты развития нефатального инсульта и нефатального ИМ (первичная конечная точка) снизился в группе кандесартана на 10,9% ($p=0,19$) по сравнению с таковым на фоне стандартной терапии [39]. В ряде других исследований кандесартан продемонстрировал ангиопротективные [38–40], кардиопротективные [41, 42], церебропротективные [39] и нефропротективные [43] свойства. Важно, что кандесартан в меньшей степени провоцирует развитие новых случаев сахарного диабета у пациентов с АГ по сравнению не только с гидрохлоротиазидом, но и с метаболически нейтральным амлодипином, особенно при повышенной массе тела [40, 44].

Таким образом, выбор препарата с наибольшим потенциалом эффективности, безопасности и приверженности – путь к улучшению качества жизни и прогноза у пациентов с АГ. Доля назначения БРА кандесартана в клинической практике, несомненно, должна увеличиваться, так как эффективная лекарственная терапия АГ, особенно на амбулаторном этапе, позволяет снизить риск развития ССО, частоту госпитализаций, вызовов скорой медицинской помощи, ранней инвалидизации и преждевременной смерти, что приводит к снижению государственных расходов и сохранению здоровья трудоспособного населения. Результаты проведенного нами анализа открывают перспективу решения вопроса внутригруппового выбора препарата и могут быть использованы при разработке мер социальной и экономической политики, направленной на улучшение лекарственного обеспечения населения России и включение в подобные программы лекарственных средств с наиболее высокими показателями приверженности терапии.

Ограничения исследования

Следует отметить некоторые ограничения исследования, поскольку данные, собранные в базах данных счетов на оплату проведенного лечения, могут не предоставлять полной информации о фактическом применении назначенных препаратов пациентами: данные об изменениях в состоянии пациентов и других факторах, которые могут повлиять на использование лекарств и которые регистрируются врачом в медицинской карте пациента, не принимались во внимание. Пациенты, принимавшие 2 БРА или более в течение периода лечения (одновременно или последовательно), не включались в исследование. Сопутствующая терапия не учитывалась.

Заключение

Среди основных четырех препаратов в группе блокаторов рецепторов ангиотензина II назначение кандесартана ассоциировалось с наиболее высокими показателями при-

верженности лечению: коэффициентом наличия препарата (MPR) и продолжительностью непрерывной терапии (LoT). В свете планирующегося введения системы лекарственного возмещения и ограниченных ресурсов здравоохранения поиск оптимального баланса стоимости и эффективности лечения артериальной гипертензии выглядит крайне актуально.

Результаты исследования, представляющие собой анализ одной из наиболее обширных баз данных в США, могут быть экстраполированы на российскую популяцию, открывают перспективу решения вопроса внутригруппового выбора препарата, на который, в отличие от многих других факторов, влияет врач, и могут быть использованы при разработке мер, направленных на повышение при-

верженности пациентов с артериальной гипертензией лекарственной терапии.

В будущем медицинское сообщество должно стремиться к созданию модели определения размера государственной доплаты за лечение артериальной гипертензии, которая повысит приверженность пациентов лечению до такой степени, что это будет выгодно для самой системы здравоохранения (снижение стоимости терапии/реабилитации пациентов с острым коронарным синдромом и инсультом).

Конфликт интересов

Исследование выполнено при поддержке ООО «Тева».

Статья поступила 25.04.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- De Geest S, Sabaté E. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. *European Journal of Cardiovascular Nursing*. 2003;2(4):323–323. DOI: 10.1016/S1474-5151(03)00091-4
- Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):149–218. [Russian: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149-218]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
- Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Evstifeeva S.E. et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSE-RF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450–66. [Russian: Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е. и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):450-66]. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466
- World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. - Geneva: World Health Organization; 2003. - 198p. ISBN 978-92-4-154599-0
- Girerd X. Discontinuation and persistence of antihypertensive drugs among newly diagnosed hypertensive patients in French General Practice. Thales-Cegedim database. *Journal of Hypertension*. 2009;27(Suppl 4):S312
- Robin DiMatteo M, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient Adherence and Medical Treatment Outcomes: A Meta-Analysis. *Medical Care*. 2002;40(9):794–811. DOI: 10.1097/00005650-200209000-00009
- Zyczynski TM, Coyne KS. Hypertension and current issues in compliance and patient outcomes. *Current Hypertension Reports*. 2000;2(6):510–4. DOI: 10.1007/s11906-996-0034-7
- Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of Medication Adherence on Hospitalization Risk and Healthcare Cost. *Medical Care*. 2005;43(6):521–30. DOI: 10.1097/01.mlr.0000163641.86870.af
- Potier L, Roussel R, Elbez Y, Marre M, Zeymer U, Reid CM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in high vascular risk. *Heart*. 2017;103(17):1339–46. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-310705
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2016;387(10022):957–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8
- Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, Ogedegbe G, Falzon L, Mann DM. Meta-Analysis: Impact of Drug Class on Adherence to Antihypertensives. *Circulation*. 2011;123(15):1611–21. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983874
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C 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: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e13–115. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000065
- Chen R, Suchard MA, Krumholz HM, Schuemie MJ, Shea S, Duke J et al. Comparative First-Line Effectiveness and Safety of ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: A Multinational Cohort Study. *Hypertension*. 2021;78(3):591–603. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16667
- Kim HM, Hwang I-C, Choi H-M, Yoon YE, Cho G-Y. Prognostic implication of left ventricular hypertrophy regression after antihypertensive therapy in patients with hypertension. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:1082008. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1082008
- Hasford J, Mimran A, Simons WR. A population-based European cohort study of persistence in newly diagnosed hypertensive patients. *Journal of Human Hypertension*. 2002;16(8):569–75. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001451
- Patel BV, Remigio-Baker RA, Mehta D, Thiebaud P, Frech-Tamas F, Preblich R. Effects of Initial Antihypertensive Drug Class on Patient Persistence and Compliance in a Usual-Care Setting in the United States. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2007;9(9):692–700. DOI: 10.1111/j.1524-6175.2007.07194.x
- Mancia G, Parodi A, Merlino L, Corrao G. Heterogeneity in antihypertensive treatment discontinuation between drugs belonging to the same class. *Journal of Hypertension*. 2011;29(5):1012–8. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834550d0
- Dombrovskiy V.S., Omelyanovskiy V.V. Study Questions of Treatment Compliance: Assessment Criteria and Terminology. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2015;2(20):16–23. [Russian: Домбровский В.С., Омеляновский В.В. Вопросы изучения привержен-

- ности лечению: критерии оценки и терминология. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2015;2(20):16-23]
20. FDA. Highlights of Prescribing Information: Atacand® (candesartan cilexetil) tablets. av. at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020838s036lbl.pdf. 2015.
 21. FDA. Highlights of Prescribing Information: Cozaar® (losartan potassium) tablets. Av. at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/020386s062lbl.pdf. 2018.
 22. FDA. Highlights of Prescribing Information: Diovan (valsartan) Tablets. Av. at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021283s033lbl.pdf. 2011.
 23. FDA. Highlights of Prescribing Information: Edarbi (azilsartan medoxomil) tablets. Av. at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/200796s006lbl.pdf. 2014.
 24. Doshi JA, Zhu J, Lee BY, Kimmel SE, Volpp KG. Impact of a Prescription Copayment Increase on Lipid-Lowering Medication Adherence in Veterans. *Circulation*. 2009;119(3):390-7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.783944
 25. Blankart KE, Lichtenberg FR. Are patients more adherent to newer drugs? *Health Care Management Science*. 2020;23(4):605-18. DOI: 10.1007/s10729-020-09513-5
 26. Seaman K, Sanfilippo F, Bulsara M, Roughead L, Kemp-Casey A, Bulsara C et al. Predictors of ceasing or reducing statin medication following a large increase in the consumer copayment for medications: a retrospective observational study. *Public Health Research & Practice*. 2020;30(1):e29121905. DOI: 10.17061/phrp29121905
 27. Khokhlov A.L., Lisenkova L.A., Rakov A.A. Analysis of factors determining adherence to antihypertensive therapy. *High-Quality Clinical Practice*. 2003;4:59-66. [Russian: Хохлов А.Л., Лисенкова Л.А., Раков А.А. Анализ факторов, определяющих приверженность к антигипертензивной терапии. *Качественная клиническая практика*. 2003;4:59-66]
 28. Romanenko T.S., Kontsevaya A.V., Fitilev S.V. Pharmacoepidemiological and pharmaco-economic studies of antihypertensive treatment in Russia. *Analytical Review. Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(1):66-73. [Russian: Романенко Т.С., Концевая А.В., Фитилев С.В. Фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования антигипертензивной терапии в России. *Аналитический обзор. Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9(1):66-73]. DOI: 10.20996/1819-6446-2013-9-1-66-73
 29. Rotar O.P., Erina A.M., Boiarinova M.A., Moguchai E.V., Kolesova E.P., Tolkunova K.M. et al. Hypertension control during the COVID-19 pandemic: results of the MMM2021 in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):7-13. [Russian: Ротарь О.П., Ерина А.М., Бояринова М.А., Могучая Е.В., Колесова Е.П., Толкунова К.М. и др. Контроль артериальной гипертензии в период пандемии коронавирусной инфекции: результаты российской акции скрининга МММ2021. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):7-13]. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5014
 30. Esposito D. Copayments and the demand for prescription drugs. - London: Routledge; 2006. - 139p. [Relative copayments influence choice of a statin. PP. 60-62]. ISBN 978-0-415-70145-7
 31. Leonova M.V., Steinberg L.L., Belousov Yu.B., Belyavskaya D.V., Vydrina O.I., Pasternak E.Yu. et al. Results of pharmacoepidemiologic study of arterial hypertension PIFAGOR IV: physicians compliance. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;20(1):59-66. [Russian: Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б., Белявская Д.В., Выдрина О.И., Пастернак Е.Ю. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV: приверженность врачей. *Российский кардиологический журнал*. 2015;20(1):59-66]. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-1-59-66
 32. Khojakuliev B.G., Orazgylyjov O.A., Khojageldiev T., Kurdova M.K. Pharmacoepidemiology of using of antihypertensive drugs by family physicians. *Eurasian heart journal*. 2020;3(32):94-9. [Russian: Ходжакулиев Б.Г., Оразкльчев О.А., Ходжагельдыев Т., Курдова М.К. Фармакоэпидемиология применения антигипертензивных препаратов семейными врачами. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;3(32):94-9]. DOI: 10.38109/2225-1685-2020-3-94-99
 33. Unger T. Pharmacology of AT1-receptor blockers. *Blood Pressure. Supplement*. 2001;3:5-10. DOI: 10.1080/08037050152518302
 34. Lacourcière Y, Asmar R. A comparison of the efficacy and duration of action of candesartan cilexetil and losartan as assessed by clinic and ambulatory blood pressure after a missed dose, in truly hypertensive patients: a placebo-controlled, forced titration study. *Candesartan/Losartan study investigators. American Journal of Hypertension*. 1999;12(12 Pt 1-2):1181-7. DOI: 10.1016/s0895-7061(99)00142-9
 35. Minatoguchi S, Aoyama T, Kawai N, Iwasa M, Oda M, Kida K et al. Comparative effect of candesartan and amlodipine, and effect of switching from valsartan, losartan, telmisartan and olmesartan to candesartan, on early morning hypertension and heart rate. *Blood Pressure*. 2013;22(Suppl 1):29-37. DOI: 10.3109/08037051.2013.757844
 36. Van Liefde I, Vauquelin G. Sartan-AT1 receptor interactions: In vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2009;302(2):237-43. DOI: 10.1016/j.mce.2008.06.006
 37. Koenig W. Comparison of the Efficacy and Tolerability of Combination Tablets Containing Candesartan Cilexetil and Hydrochlorothiazide or Losartan and Hydrochlorothiazide in Patients with Moderate to Severe Hypertension: Results of the CARLOS-Study. *Clinical Drug Investigation*. 2000;19(4):239-46. DOI: 10.2165/00044011-200019040-00001
 38. Uehara G, Takeda H. Relative Effects of Telmisartan, Candesartan and Losartan on Alleviating Arterial Stiffness in Patients with Hypertension Complicated by Diabetes Mellitus: An Evaluation Using the Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI). *Journal of International Medical Research*. 2008;36(5):1094-102. DOI: 10.1177/147323000803600529
 39. Skoog I, Lithell H, Hansson L, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B et al. Effect of Baseline Cognitive Function and Antihypertensive Treatment on Cognitive and Cardiovascular Outcomes: Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *American Journal of Hypertension*. 2005;18(8):1052-9. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2005.02.013
 40. Ogihara T, Nakao K, Fukui T, Fukiyama K, Ueshima K, Oba K et al. Effects of Candesartan Compared With Amlodipine in Hypertensive Patients With High Cardiovascular Risks: Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan Trial. *Hypertension*. 2008;51(2):393-8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.098475
 41. Kjeldsen SE, Ståhlhammar J, Hasvold P, Bodegard J, Olsson U, Russell D. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2010;24(4):263-73. DOI: 10.1038/jhh.2009.77
 42. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *The Lancet*. 2003;362(9386):772-6. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14284-5
 43. Rossing K, Christensen PK, Hansen BV, Carstensen B, Parving H-H. Optimal Dose of Candesartan for Renoprotection in Type 2 Diabetic Patients With Nephropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(1):150-5. DOI: 10.2337/diacare.26.1.150
 44. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *Journal of Hypertension*. 2003;21(8):1563-74. DOI: 10.1097/01.hjh.0000084723.53355.76