

# К вопросу о низкой приверженности пациентов антигипертензивной терапии: применение терапевтического лекарственного мониторинга препаратов

М.В. Леонова✉

МОО «Ассоциация клинических фармакологов», Волгоград, Россия

## Аннотация

Низкая приверженность пациентов антигипертензивной терапии остается актуальной проблемой и признается основной причиной недостаточного контроля артериального давления на популяционном уровне. В этой связи для повышения мотивации пациентов в клинической практике используются методы оценки приверженности (комплаенса) лекарственных средств. Наряду с непрямими методами оценки (анкеты, самоотчеты, подсчет таблеток и пр.), которые, однако, не всегда отражают реальную картину приверженности пациентов, более объективным является измерение концентраций антигипертензивных препаратов (АГП) в физиологических жидкостях – терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ). Для этих целей адаптированы методы высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией, определены референсные диапазоны концентраций АГП в сыворотке крови и моче для стандартных доз препаратов, а также критерии оценки полного или частичного некомплаенса. Проведен ряд исследований с применением ТЛМ для оценки приверженности, в которых показаны высокая частота несоблюдения режима лечения (низкий комплаенс) – более чем 50% случаев с вариабельностью от 25 до 86,1%, причем полный некомплаенс – 10,1–34,5% – у пациентов с неконтролируемой и/или резистентной артериальной гипертензией – АГ (прием >3 АГП). В популяции пациентов с обычным течением АГ, принимающих 1–2 АГП, уровень некомплаенса по результатам ТЛМ не превышал 10%. Сопоставление метода ТЛМ с непрямими методами оценки приверженности не выявило согласованности; при этом детекция АГП лучше характеризовала клинические проблемы пациентов с АГ. В клинической практике могут применяться прямые методы оценки (ТЛМ) для измерения приверженности проблемных пациентов, имеющих неконтролируемое течение АГ и высокий сердечно-сосудистый риск, несмотря на оптимальную терапию.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, приверженность, комплаенс, антигипертензивные препараты, терапевтический лекарственный мониторинг

**Для цитирования:** Леонова М.В. К вопросу о низкой приверженности пациентов антигипертензивной терапии: применение терапевтического лекарственного мониторинга препаратов. *Consilium Medicum*. 2022;24(10):682–686. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201872

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

## On the issue of low adherence of patients to antihypertensive therapy: the use of therapeutic drug monitoring of drugs: A review

Marina V. Leonova✉

Association of Clinical Pharmacologists, Volgograd, Russia

## Abstract

Low adherence of patients to antihypertensive therapy remains an urgent problem and is recognized as the main cause of insufficient BP control at the population level. In this regard, to increase the motivation of patients in clinical practice, methods for assessing adherence (compliance) to drugs. Along with indirect assessment methods (questionnaires, self-reports, pill counts, etc.), which, however, do not always reflect the real patient's adherence, more objective is the measurement of antihypertensive drug concentrations in physiological fluids – therapeutic drug monitoring (TDM). For these purposes, methods of high-performance liquid chromatography with mass spectrometry were recently adapted, reference ranges of antihypertensive drug concentrations in blood serum and urine for standard doses of drugs were determined, as well as criteria for assessing complete or partial non-compliance. There have been a number of studies using TDM to assess adherence, which show a high rate of non-compliance (low compliance) of more than 50% of cases with a variability from 25 to 86.1%, with complete non-compliance – 10.1–34.5% in patients with uncontrolled and/or resistant hypertension (>3 antihypertensive drug). In a population of patients with a normal course of hypertension, taking 1–2 antihypertensive drug, the level of non-compliance according to the results of TDM did not exceed 10%. Comparison of the TDM method with indirect methods of assessing adherence did not reveal consistency; at the same time, the detection of antihypertensive drug better characterized the clinical problems of patients with arterial hypertension. In clinical practice, direct assessment methods (TDM) can be used to measure adherence in problem patients with uncontrolled hypertension and high cardiovascular risk despite optimal therapy.

**Keywords:** arterial hypertension, adherence, compliance, antihypertensive drugs, therapeutic drug monitoring

**For citation:** Leonova MV. On the issue of low adherence of patients to antihypertensive therapy: the use of therapeutic drug monitoring of drugs: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(10):682–686. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201872

Приверженность (комплаенс) антигипертензивным препаратам (АГП) на протяжении многих лет остается серьезной проблемой в достижении оптимального контроля уровня артериального давления (АД) при ле-

чении артериальной гипертонии (АГ) [1]. Несоблюдение антигипертензивного лечения все чаще признается в качестве основной причины субоптимального контроля АД на популяционном уровне, высокой распространенности

## Информация об авторе / Information about the author

✉ **Леонова Марина Васильевна** – чл.-кор. РАЕН, д-р мед. наук, проф., клин. фармаколог, чл. Московского регионального отделения организации МОО «Ассоциация клинических фармакологов». E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114; Scopus ID: 7004151126

✉ **Marina V. Leonova** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RANS, Association of Clinical Pharmacologists. E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114; Scopus ID: 7004151126

резистентной гипертензии и высокого экономического бремени для здравоохранения. Важность оптимального контроля АД является одной из главных задач предупреждения сердечно-сосудистых осложнений АГ (инфаркта миокарда, инсульта, почечной недостаточности, смертности) и определяется во всех зарубежных и международных клинических руководствах, при этом частота контролируемой гипертензии среди пациентов с АГ значительно варьирует в популяциях.

Низкая или субоптимальная приверженность лечению рассматривается одной из основных причин плохого контроля АД и невозможности достичь целей лечения у пациентов с АГ. Субоптимальная приверженность включает в себя неспособность начать фармакотерапию, принимать АГП так часто, как это предписано, и продолжать терапию в течение длительного времени [2]. Несколько категорий факторов связано с несоблюдением режима лечения, включая демографические, социально-экономические, сопутствующие медицинские и поведенческие состояния, факторы, связанные с терапией (например, количество таблеток), а также связанные с медицинским персоналом и организацией медицинской помощи. В то же время фактор приверженности лечению относится к модифицируемым, и понимание и анализ факторов, способствующих низкой приверженности, важно для управления несоблюдением режима лечения.

Поэтому среди пациентов, получающих фармакотерапию, оценка приверженности лечению имеет перво-степенное значение [3]. Вместе с тем показатель низкой приверженности антигипертензивной терапии может варьировать от 3 до 86% (в среднем 31,2%), по данным недавнего систематического обзора 24 исследований у пациентов с резистентной к лечению АГ [4].

Отдельное внимание уделяется разработке методов определения комплаенса к лекарственным средствам (ЛС). Известные методы контроля приверженности делятся на не прямые (косвенные) и прямые [3, 5]. Косвенные методы включают анкеты, самоотчеты и дневники пациентов, подсчет таблеток, специальные электронные устройства на флаконах с таблетками, свидетельствующие о приеме препарата. Прямые методы включают проведение терапии под непосредственным наблюдением и измерение концентраций АГП в физиологических жидкостях (кровь и моча).

Наиболее распространены в клинической практике косвенные методы оценки комплаенса, такие как опросы пациентов и мнения врачей, которые могут предоставить информацию о несоблюдении режима лечения. Так, к настоящему времени создано много пациентоориентированных технологий оценки комплаенса к лечению, например универсальные опросники Мориски–Грина, приемлемые для изучения разных фармакотерапевтических групп ЛС, включая антигипертензивную терапию. Несмотря на то, что эти методы легкодоступны, они не всегда валидированы с объективными и надежными прямыми методами оценки комплаенса [6], такими как определение концентрации ЛС в сыворотке крови [4, 7]. Поэтому широкая вариабельность частоты некомплаенса среди пациентов с АГ во многом зависит от конкретного применяемого метода оценки [4].

### **Терапевтический лекарственный мониторинг для оценки комплаенса к АГП**

Измерение концентрации ЛС в крови является перспективным практическим подходом в оценке комплаенса и адаптации доз и схем лечения для отдельных пациентов. Высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией (ВЭЖХ/МС) – это объективный высокоточный и широко используемый метод терапевтического мониторинга лекарственных препаратов, который привлек внимание исследователей к оценке приверженности лечению у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [8–10].

ВЭЖХ/МС используется в методологии терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ), целью которого является оптимизация фармакотерапии пациента путем индивидуализации режима дозирования ЛС на основе измеренной сывороточной концентрации. Но в отличие от стандартной методологии ТЛМ, направленной на выявление высоких или токсических концентраций, использование данного метода для оценки приверженности лечению предполагает выявление, наоборот, низких (предельно низких) концентраций через 12 или 24 ч после приема ЛС. Для этого важно не только получать качественную оценку в детекции ЛС, но адаптировать методики ВЭЖХ/МС к чувствительности нижнего предела количественного определения – минимальных концентраций, которые стало бы возможным использовать в качестве пороговых значений для конкретных препаратов при оценке несоблюдения режима антигипертензивной терапии. Первоначально методики по определению концентраций АГП разработаны для тиазидных диуретиков,  $\beta$ -адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов и позднее для ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина,  $\alpha$ -блокаторов и других классов [8]. Пациенты с уровнями сывороточной концентрации по крайней мере 1 прописанного АГП ниже минимального предела обнаружения считаются неприверженными лечению. Именно такой методологический подход используется для оценки приверженности пациентов с АГ антигипертензивной терапии [10]. Разработка таких методик в исследовании на небольшой выборке пациентов с АГ ( $n=91$ ) показала, что при качественном анализе (положительные/отрицательные) доля неприверженных составляла 6,6%, тогда как использование количественного анализа до пороговых значений концентраций позволяет более точно выявлять долю неприверженных пациентов до 19,8% [9].

Предложены фармакокинетические расчеты для определения референсных диапазонов концентраций АГП для пациентов, получающих стандартные дозы препаратов [11]. Установление референсных диапазонов сывороточных концентраций для АГП является довольно новым подходом в методике ТЛМ и находится в постоянном развитии. Такой подход может быть использован для выявления пациентов, не соблюдающих режим лечения, а также пациентов с девиантным ответом на АГП из-за фармакокинетических изменений. В недавно опубликованном аналитическом исследовании определены референсные диапазоны сывороточных концентраций 24 наиболее часто используемых АГП 5 основных фармакологических классов в когорте пациентов с АГ, которые могут быть использованы для клинической практики [11]. Неопределяемые концентрации АГП в сыворотке крови свидетельствуют о несоблюдении режима лечения, в то время как значения концентраций ниже референсного диапазона отражают частичную (субоптимальную) приверженность лечению. И лишь отсутствие эффекта АГП на фоне концентраций в рамках референсного диапазона может указывать на истинную резистентность, что потребует замены или добавления препаратов.

Проведение детекции АГП в анализах мочи имеет существенные недостатки, так как некоторые современные препараты имеют большой период полувыведения и могут присутствовать в моче в течение нескольких дней после приема последней дозы, что будет искажать интерпретацию в оценке приверженности. Вместе с тем не все АГП или их метаболиты имеют преимущественно почечную элиминацию и могут привести к ложным оценкам приверженности.

Кроме того, разработаны и валидированы другие прямые методы – качественный метод оценки приверженности АГП, например, по анализу ротовой жидкости [12, 13].

Таким образом, к настоящему времени накоплен достаточной большой опыт по использованию ТЛМ для детекции АГП в приложении к оценке приверженности лечению.

Таблица 1. Обзор результатов исследований по оценке уровня некомплаенса по данным ТЛМ в разных когортах пациентов с АГ

Клиническое исследование, автор, год	Характеристика больных	ТЛМ в крови или моче	Уровень некомплаенса, %	
			полный и частичный некомплаенс*	полный некомплаенс
J. Ceral, 2011 [14]	Неконтролируемая АГ, АД $\geq$ 150/95 мм рт. ст., прием $\geq$ 3 АГП (n=84)	Кровь, 14 АГП	65,5	34,5
O. Jung, 2013 [15]	Неконтролируемая АГ, АД $\geq$ 140/90 мм рт. ст., прием $\geq$ 3 АГП (n=76)	Моча	53	15,3
B. Strauch, 2013 [16]	Резистентная АГ, АД $\geq$ 140/90 мм рт. ст., прием $\geq$ 3 АГП (n=163)	Кровь, 13 АГП	47	23
M. Tomaszewski, 2014 [17]	Неконтролируемая АГ, АД $\geq$ 140/90 мм рт. ст., прием $\geq$ 3 АГП (n=208)	Моча, 40 АГП	25	10,1
RESIST-POL Study, E. Florczaк, 2015 [18]	Резистентная АГ, САД $\geq$ 140 мм рт. ст. (СМАД), прием $\geq$ 4 АГП (n=36)	Кровь, 19 АГП	86,1	13,9
A. Pandey, 2015 [7]	Неконтролируемая АГ, АД $\geq$ 140/90 мм рт. ст., прием $\geq$ 3 АГП (n=47)	Кровь, 15 АГП	51	34
P. Gupta, 2017 [19]	Неконтролируемая АГ, АД $\geq$ 140/90 мм рт. ст. (n=676)	Моча, 15 АГП	41,6	14,5
	Неконтролируемая АГ, АД $\geq$ 140/90 мм рт. ст. (n=672)	Кровь, 15 АГП	31,5	12,1
A. Lawson, 2020 [20]	Неконтролируемая АГ, АД $\geq$ 140/90 мм рт. ст., прием $\geq$ 2 АГП (n=300)	Моча, 23 АГП	55,3	20
I. Hamdidouche, 2017 [21]	АГ, прием $\geq$ 1 АГП (n=174)	Моча, 14 АГП	9	2
O. Bergland, 2021 [22]	АГ, прием $\geq$ 2 АГП (n=550)	Кровь, 23 АГП	7,3	–

Примечание. САД – систолическое АД, СМАД – суточное амбулаторное мониторирование АД; \*полный некомплаенс – концентрация ни одного из назначенных АГП не выявлена, частичный некомплаенс – концентрация хотя бы 1 из назначенных АГП ниже порога детекции.

## Результаты оценки комплаенса в АГП с помощью ТЛМ

За прошедшие годы проведено несколько обсервационных исследований с использованием прямого метода детекции АГП в крови/моче (табл. 1). В большинстве исследований участвовала когорта пациентов с неконтролируемой и/или резистентной АГ, которым назначалось более 3 АГП разных фармакологических классов и не достигался контроль уровня АД. Только в двух исследованиях включались пациенты с обычным течением АГ из общей практики, получавшие  $\geq$ 1–2 АГП.

Результаты исследований у пациентов с неконтролируемой и/или резистентной АГ показали, что несоблюдение режима лечения (низкий комплаенс) встречается более чем 50% случаев с вариабельностью от 25 до 86,1%, причем полный некомплаенс – 10,1–34,5% (см. табл. 1). В первом исследовании J. Ceral и соавт. (2011 г.), используя измерение сывороточных концентраций АГП в качестве показателя приверженности лечению у амбулаторных пациентов с резистентной АГ, у 65,5% выявили частичный или полный некомплаенс [14].

В когортах пациентов с неконтролируемой и/или резистентной АГ выявлены особенности в приверженности разным фармакологическим классам АГП. Так, в исследовании E. Florczaк и соавт. показатели приверженности пациентов составили 19,4% для ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, 34% для диуретиков, 38% для блокаторов рецепторов ангиотензина, 55% для  $\beta$ -адреноблокаторов и 61,3% для блокаторов кальциевых каналов [18]. В другом исследовании B. Strauch и соавт. наименьший уровень приверженности отмечался к спиронолактону (33%),  $\alpha$ -блокаторам (40%) и фуросемиду (50%) [16]. В исследовании A. Lawson и соавт. частота некомплаенса оказалась наиболее высокой к диуретикам (84%), блокаторам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и блокаторам кальциевых каналов (86–88%) [20]. Также наиболее низкая приверженность диуретикам наблюдалась в исследовании P. Gupta и соавт.: расчет относительного риска некомплаенса показал относительный риск 1,76 в сравнении с классом блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ( $p<0,001$ ) [19]. Низкая приверженность прогрессивно увеличивалась с количеством АГП и таблеток [18–20]. Клинически важный результат получен в исследовании B. Strauch

и соавт., в котором детекция АГП проводилась в двух репрезентативных когортах амбулаторных и госпитализированных пациентов с АГ: у госпитализированных пациентов частота комплаенса по данным сывороточных концентраций достоверно выше, чем среди амбулаторных пациентов (86,2% против 65,4% соответственно;  $p<0,001$ ) [16].

В исследованиях у пациентов с обычным течением АГ уровень некомплаенса оказался существенно меньшим, чем в когорте пациентов с неконтролируемой/резистентной АГ (см. табл. 1). Так, в исследовании I. Hamdidouche и соавт. у пациентов со средним уровнем АД 130/76 мм рт. ст. и частотой контроля АД 75% по данным офисного измерения и 64% при домашнем измерении, которым назначены  $\geq$ 1 АГП (среднее число – 2,6 АГП), частота некомплаенса составила всего 9% (однако детекция проводилась по моче, а не крови), и это преимущественно пациенты с плохо контролируемой АГ (65%) [21]. В другом исследовании O. Bergland и соавт. у пациентов с АГ, имевших в 1/2 случаев неконтролируемое АД на фоне приема  $\geq$ 2 АГП, распространенность несоблюдения режима лечения по концентрации препарата в сыворотке крови составила 7,3% [22]. Среди группы пациентов с некомплаенсом назначено больше ежедневных таблеток АГП (2,5 против 2,1,  $p<0,01$ ) и общего количества ежедневных таблеток (5,5 против 4,4,  $p=0,03$ ); при этом частота назначения фиксированных комбинированных АГП оказалась ниже среди неприверженных лечению пациентов (45,0% против 67,1%,  $p<0,01$ ).

Возможными объяснениями столь низкой частоты случаев некомплаенса у пациентов в этих двух исследованиях может быть более благоприятное клиническое течение АГ, а также высокая частота приема фиксированных комбинаций АГП (52 и 65% соответственно), что значительно снижает нагрузку таблетками. Кроме того, дополнительный анализ приверженности разным фармакологическим классам АГП в этих двух исследованиях у пациентов с обычным течением АГ не выявил значимых различий.

Почти во всех исследованиях проводилась оценка значимости клинических факторов среди пациентов с некомплаенсом по данным детекции АГП. Как и ранее показано, у пациентов с низким комплаенсом гораздо чаще отмечались избыточная масса тела, гипертрофия миокарда левого желудочка, микроальбуминурия и снижение почечной функции, а также метаболический синдром и диабет.

## Сопоставление прямого и непрямых методов оценки комплаенса к АГП

В трех исследованиях проведено сопоставление результатов прямого метода оценки с помощью определения концентрации АГП (ТЛМ) и непрямых методов оценки приверженности лечению у пациентов с АГ.

В исследовании А. Pandey и соавт. впервые проводилось сравнение результатов ТЛМ сывороточных концентраций АГП с прямым методом оценки с помощью широко используемого и валидированного инструмента – Шкалы приверженности лечению Мориски (Morisky Medication Adherence Scale) у 47 пациентов с резистентной АГ [7]. Применен модифицируемый опросник ММАС-8, который вместо 4 включает 8 пунктов измерения приверженности лечению [23]. Как описано выше, в 51% случаев выявлен некомплаенс по данным ТЛМ, тогда как по шкале ММАС-8 у 26% пациентов отмечена низкая приверженность (<6 баллов), у 34% – средняя приверженность (6–8 баллов) и у 40% – высокая приверженность (8 баллов). При этом только 1/3 пациентов с некомплаенсом по данным ТЛМ утвердительно ответили на вопрос о пропуске приема таблеток. Доли пациентов с низкой, средней и высокой приверженностью одинаково представлены в группах с комплаенсом и некомплаенсом по данным ТЛМ. Используя пороговую точку ММАС-8 ≤ 6 баллов в качестве меры приверженности, установлено, что чувствительность данного непрямого метода составляет лишь 26% в сравнении с прямым методом ТЛМ.

В другом более крупном исследовании I. Hamdidouche и соавт. у 174 пациентов с обычным течением АГ сравнение результатов ТЛМ по анализам в моче проводили со стандартной шкалой Мориски (ММАС-4) [21]. Оказалось, что по данным ММАС-4 доля неприверженных (>0 баллов) составила 15% против 7% по результатам ТЛМ; лишь у 2 (1,1%) пациентов отмечалось совпадение статуса некомплаенса по данным прямого и непрямого методов оценки. Среди приверженных лечению пациентов, по данным ММАС-4, 7,8% показали некомплаенс при детекции концентраций АГП в моче. Кроме того, различий по уровню офисного АД в группах приверженных и неприверженных по данным ММАС-4 не наблюдалось, тогда как в группе некомплаенса при ТЛМ отмечен достоверно более высокий уровень офисного АД в сравнении с комплаентной группой (146/77 против 131/73 мм рт. ст. соответственно,  $p < 0,02$ ). Таким образом, не показано наличие соответствия в приверженности пациентов с АГ между детекцией АГП в моче и опросником ММАС-4; опросник Мориски оказался менее точным методом.

Несмотря на разные методологические особенности детекции АГП (кровь или моча), в обоих исследованиях не прямая оценка приверженности лечению пациентов с АГ с помощью шкалы Мориски не показала согласованности с данными ТЛМ.

В третьем исследовании (национальное многоцентровое исследование поперечным срезом) О. Bergland и соавт. в норвежской популяции пациентов с обычным течением АГ ( $n=550$ ) проводили сопоставление результатов оценки приверженности АГП по концентрации препарата в сыворотке крови с двумя непрямыми методами – опросом пациентов и опросом врачей [22]. Опрос пациентов основан на письменном заполнении самоотчета по вопросу: «Я принимаю лекарства от кровяного давления, как согласовано с моим врачом» с вариантами ответа: «никогда», «редко», «в основном» или «всегда». Опрос врача-исследователя включал структурированное интервью с пациентом и определением АГП и количества таблеток в день, а также интуитивный прогноз о приверженности до измерения АД. Результаты детекции АГП выявили 40 (7,3%) пациентов с несоблюдением режима лечения, у которых отмечены более высокое офисное диастолическое АД (90 мм рт. ст. против 83 мм рт. ст.,  $p < 0,01$ ), дневное диастолическое АД

(85 мм рт. ст. против 80 мм рт. ст.,  $p < 0,01$ ) и большее количество ежедневных таблеток АГП. По данным косвенных методов оценки приверженности лечению, 53 (9,6%) пациента сообщили о несоблюдении режима лечения, из них только 7 (13,2%) пациентов имели совпадение с данными детекции АГП. По данным оценки врачей-исследователей, у 69 (12,5%) пациентов заподозрен некомплаенс, но только 17 (24,6%) из этих пациентов имели совпадение с данными детекции АГП. Причем неприверженные пациенты, выявленные непрямыми методами оценки, не показали никаких значительных различий в схемах лечения.

Таким образом, в данном исследовании также не установлено согласованности между прямым методом детекции АГП в крови и непрямыми методами оценки пациентами и врачами.

## Заключение

Оценка приверженности лечению у пациентов с АГ имеет важное клиническое значение для реализации задачи оптимального контроля уровня АД. В течение длительного времени в клинической практике применяются косвенные методы оценки, которые представлены большим многообразием, простотой и удобством. Регулярные опросы пациентов и использование опросников могут способствовать установлению благоприятных отношений между пациентом и его/ее врачом. Они также могут помочь клиницистам выявить пациентов, которым требуется дополнительное консультирование для улучшения приверженности лечению АГП. В некоторых случаях среди пациентов с явно неконтролируемой АГ и высоким сердечно-сосудистым риском, несмотря на оптимальную терапию, большой интерес для измерения приверженности могут представлять прямые методы оценки. Разработаны методологические подходы к применению ТЛМ для изучения приверженности антигипертензивной терапии, показавшие возможность объективной оценки. Применение ТЛМ для АГП показало высокую частоту некомплаенса среди пациентов с резистентной/неконтролируемой АГ, и не всегда у этих пациентов имелись различия по влияющим факторам в сравнении с комплаентными больными, что предполагает наличие иных причин неэффективности лечения (истинной резистентности), тем более что у пациентов с обычным течением АГ прямым методом установлена относительно небольшая доля некомплаенса. При этом в исследованиях по сопоставлению прямого метода оценки приверженности по детекции АГП с непрямыми методами не показано наличие взаимосвязи между ними. Зачастую среди комплаентных пациентов по данным опросников выявлялись пациенты с полным или частичным некомплаенсом после детекции препаратов. Большие расхождения между прямыми и косвенными методами оценки приверженности иллюстрируют сложность выявления пациентов, не соблюдающих режим приема АГП. Однако в группах пациентов, не соблюдавших режим лечения, выявленных при определении концентраций АГП методом ТЛМ, показано большее подтверждение более высоким уровнем АД, большим количеством препаратов и таблеток, но также меньшей частотой фиксированных комбинаций.

Преимуществом ТЛМ при изучении приверженности лечению является снижение возможности манипулирования результатами со стороны пациента, которые возможны при непрямыми методами оценки.

Количественное измерение концентраций АГП в сыворотке крови при помощи ТЛМ имеет дополнительные преимущества. Так, результаты позволяют понять, создают ли предписанные дозы лекарств адекватные уровни концентраций. Таким образом, использование ТЛМ может способствовать выявлению измененного метаболизма ЛС, например из-за полиморфизма системы ферментов CYP. Это может быть подтверждено дальнейшими фармакогенети-

ческими исследованиями. Вследствие индивидуальных фармакогенетических полиморфизмов сниженный эффект принимаемых АГП может привести к недостаточному снижению АД, в то время как концентрация препарата в сыворотке крови выше терапевтического уровня с большей вероятностью вызовет побочные эффекты, что может способствовать снижению приверженности лечению.

Таким образом, измерение концентрации ЛС в сыворотке с помощью ТЛМ и интерпретирование в свете установленных референсных диапазонов вместе с измерениями АД и другими клиническими данными могут помочь выявить пациентов, не соблюдающих режим лечения, и корректировать антигипертензивную терапию, когда появляются отклонения гипотензивного эффекта в соответствии с концепцией персонализированной медицины.

**Раскрытие интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The author declares that she has no competing interests.

**Вклад автора.** Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Author's contribution.** The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

**Источник финансирования.** Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

- Poulter NR, Borghi C, Parati G, et al. Medication adherence in hypertension. *J Hypertens.* 2020;38(4):579-87. DOI:10.1097/HJH.0000000000002294
- Burnier M, Egan BM. Adherence in hypertension. *Circ Res.* 2019;124(7):1124-40. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.118.313220
- Eskäs PA, Heimark S, Eek Mariampillai J, et al. Adherence to medication and drug monitoring in apparent treatment-resistant hypertension. *Blood Press.* 2016;25(4):199-205. DOI:10.3109/08037051.2015.1121706
- Durand H, Hayes P, Morrissey EC, et al. Medication adherence among patients with apparent treatment-resistant hypertension: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2017;35(12):2346-57. DOI:10.1097/HJH.0000000000001502
- Hamdidouche I, Jullien V, Boutouyrie P, et al. Drug adherence in hypertension: from methodological issues to cardiovascular outcomes. *J Hypertens.* 2017;35:1133-44. DOI:10.1097/HJH.0000000000001299
- Brinker S, Pandey A, Ayers C, et al. Therapeutic drug monitoring facilitates blood pressure control in resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(8):834-5. DOI:10.1016/j.jacc.2013.10.067
- Pandey A, Raza F, Velasco A, et al. Comparison of Morisky Medication Adherence Scale with therapeutic drug monitoring in apparent treatment-resistant hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9(6):420-6.e2. DOI:10.1016/j.jash.2015.04.004
- Brinker S, Pandey A, Ayers C, et al. Therapeutic drug monitoring facilitates blood pressure control in resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(8):834-5. DOI:10.1016/j.jacc.2013.10.067
- Punt AM, Stienstra NA, van Kleef MEA, et al. Screening of cardiovascular agents in plasma with LC-MS/MS: a valuable tool for objective drug adherence assessment. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2019;1121:103-10. DOI:10.1016/j.jchromb.2019.05.013
- Wagmann L, Vollmer AC, Lauder L, et al. Assessing adherence to antihypertensive medication by means of dose-dependent reference plasma concentration ranges and ultra-high performance liquid chromatography-ion trap mass spectrometry analysis. *Molecules.* 2021;26(5):1495. DOI:10.3390/molecules26051495
- Rognstad S, Soraas CL, Bergland OU, et al. Establishing serum reference ranges for antihypertensive drugs. *Ther Drug Monit.* 2020;43(1):116-25. DOI:10.1097/FTD.0000000000000806
- Richter LHJ, Jacobs CM, Mahfoud F, et al. Development and application of a LC-HRMS/MS method for analyzing antihypertensive drugs in oral fluid for monitoring drug adherence. *Anal Chim Acta.* 2019;1070:69-79. DOI:10.1016/j.aca.2019.04.026
- Lauder L, Ewen S, Kunz M, et al. Adherence to antihypertensive drugs assessed by hyphenated high-resolution mass spectrometry analysis of oral fluids. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(14):e014180. DOI:10.1161/JAHA.119.014180
- Ceral J, Habrdova V, Vorisek V, et al. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hypertens Res.* 2011;34(1):87-90. DOI:10.1038/hr.2010.183
- Jung O, Gechter JL, Wunder C, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens.* 2013;31(4):766-74. DOI:10.1097/HJH.0b013e32835e2286
- Strauch B, Petrák O, Zelinka T, et al. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *J Hypertens.* 2013;31(12):2455-61. DOI:10.1097/HJH.0b013e3283652c61
- Tomaszewski M, White C, Patel P, et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart.* 2014;100(11):855-61. DOI:10.1136/heartjnl-2013-305063
- Florczak E, Tokarczyk B, Warchol-Celińska E, et al. Assessment of adherence to treatment in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. A subgroup evaluation of the RESIST-POL study. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(1-2):65-72. DOI:10.20452/pamw.2648
- Gupta P, Patel P, Štrauch B, et al. Risk factors for nonadherence to antihypertensive treatment. *Hypertension.* 2017;69(6):1113-20. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08729
- Lawson AJ, Hameed MA, Brown R, et al. Nonadherence to antihypertensive medications is related to pill burden in apparent treatment-resistant hypertensive individuals. *J Hypertens.* 2020;38(6):1165-73. DOI:10.1097/HJH.0000000000002398
- Hamdidouche I, Jullien V, Boutouyrie P, et al. Routine urinary detection of antihypertensive drugs for systematic evaluation of adherence to treatment in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2017;35(9):18918. DOI:10.1097/HJH.0000000000001402
- Bergland OU, Halvorsen LV, Soraas CL, et al. Detection of nonadherence to antihypertensive treatment by measurements of serum drug concentrations. *Hypertension.* 2021;78(3):617-28. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17514
- Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive Validity of a Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10:348-54. DOI:10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.07.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022