

УДК 616.12-008.331.1-085

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ119880>

Терапевтический лекарственный мониторинг при неконтролируемой артериальной гипертензии: результаты пилотной части исследования

С. В. Селезнев, С. С. Якушин, П. Ю. Мыльников, Ю. С. Транова, А. В. Шулькин✉,
Е. Н. Якушева, Н. Н. Никулина

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Рязань, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Несмотря на сложившийся в последние годы доказательный и системный подход к лечению артериальной гипертензии (АГ) далеко не во всех случаях удается достичь ее контроля.

Цель. Провести сравнительный анализ концентрации антигипертензивных препаратов (АГП) в сыворотке крови пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ.

Материалы и методы. Включено 56 пациентов. Критерии включения: возраст ≥ 18 лет, подписание информированного согласия, установленный диагноз АГ, регулярный прием в течение месяца двух любых изучаемых (лизиноприл, амлодипин, валсартан) АГП, а также индапамида в стабильных дозах, для женщин — адекватная контрацепция. По результатам суточного мониторирования артериального давления (АД) пациенты были распределены на две группы: первая — контролируемая АГ (АД $< 140/90$ мм рт. ст.; $n = 39$), вторая — неконтролируемая АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.; $n = 17$). Средний возраст пациентов в первой группе составил $65,03 \pm 10,80$ лет, во второй — $63,50 \pm 8,31$ ($p = 0,576$). В первой группе преобладали женщины (64,1% против 35,3%, $p = 0,047$) и был меньше средний индекс массы тела ($26,30 \pm 1,38$ кг/м² против $32,20 \pm 4,15$ кг/м², $p = 0,02$). У пациентов обеих групп выполнялся забор венозной крови натощак утром и через 2 ч после приема АГП для оценки их концентрации методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Аналитический диапазон для лизиноприла, индапамида амлодипина составил 5–500 нг/мл, для валсартана — 10–10 000 нг/мл.

Результаты. Впервой группе средняя равновесная концентрация лизиноприла была выше в 2,67 раза ($p = 0,053$), а концентрация индапамида через 2 ч после его приема — выше в 1,83 раза ($p = 0,084$); при нормировании на дозу различия нивелировались ($p > 0,05$). Концентрации амлодипина и валсартана как до, так и через 2 ч после приема между группами не различались ($p > 0,05$). У 3-х из 39 (7,7%) пациентов с контролируемой АГ и у одного из 17 пациентов (5,9%, $p = 1,0$) с неконтролируемой АГ в сыворотке крови детектировались АГП, которые пациентам не назначались.

Выводы. Результаты пилотной части исследования ($n = 56$) продемонстрировали отсутствие различий средних концентраций изучаемых АГП в сыворотке крови у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ, а также в ряде случаев наличие следов не назначенных врачом АГП.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; антигипертензивные препараты; ВЭЖХ МС/МС; равновесная концентрация; лизиноприл; валсартан; амлодипин; индапамид

Для цитирования:

Селезнев С.В., Якушин С.С., Мыльников П.Ю., Транова Ю., Шулькин А.В., Якушева Е.Н., Никулина Н.Н. Терапевтический лекарственный мониторинг при неконтролируемой артериальной гипертензии: результаты пилотной части исследования // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2023. Т. 31, № 2. С. 195–202. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ119880>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ119880>

Therapeutic Drug Monitoring in Uncontrolled Arterial Hypertension: Result of the Pilot Part of Study

Sergey V. Seleznev, Sergey S. Yakushin, Pavel Yu. Mylnikov, Yuliya S. Tranova, Aleksey V. Shchulkin✉, Elena N. Yakusheva, Natal'ya N. Nikulina

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

ABSTRACT

INTRODUCTION: Despite the recently established evidence-based and systemic approach to treatment for arterial hypertension (AH), not in all cases its control can be achieved.

AIM: To conduct a comparative analysis of the concentration of antihypertensive drugs (AHTDs) in blood serum of patients with controlled and uncontrolled AH.

MATERIALS AND METHODS: Fifty six patients were included. Inclusion criteria: age ≥ 18 years, signing of informed consent, established diagnosis of AH, regular intake of any two of study antihypertensive drugs (lisinopril, amlodipine, valsartan) and also of indapamide at stable doses, for women — adequate contraception. According to the results of daily monitoring of the arterial pressure (AP), patients were divided into two groups: the first group — controlled hypertension (AP $< 140/90$ mmHg; $n = 39$), the second — uncontrolled hypertension (AP $\geq 140/90$ mmHg; $n = 17$). The mean age of patients in the first group was 65.03 ± 10.80 years, in the second — 63.50 ± 8.31 ($p = 0.576$). In the first group, women prevailed (64.1% vs. 35.3%, $p = 0.047$) and the mean body mass index was lower (26.30 ± 1.38 kg/m² vs. 32.20 ± 4.15 kg/m², $p = 0.02$). In patients of both groups, venous blood was taken in fasting condition in the morning and 2 hours after intake of AHTDs to assess their concentration by high-performance liquid chromatography. The analytical range for lisinopril, indapamide, amlodipine was 5–500 ng/ml, for valsartan — 10–10,000 ng/ml.

RESULTS: In the first group, equilibrium concentration of lisinopril was 2.67 times higher ($p = 0.053$), and concentration of indapamide in 2 hours after intake was 1.83 times higher ($p = 0.084$); when normalized to the dose, the differences were leveled out ($p > 0.05$). Concentrations of amlodipine and valsartan did not differ between the groups both before and 2 hours after intake ($p > 0.05$). In 3 of 39 (7.7%) patients with controlled hypertension and in one of 17 patients (5.9%, $p = 1.0$) with uncontrolled hypertension, AHTDs were detected in blood serum, which were not administered to them.

CONCLUSIONS: Results of the pilot part of the study ($n = 56$) demonstrated the absence of difference between the mean concentrations of the study AHTDs in the blood serum of patients with controlled and uncontrolled AH, and in some cases the presence of traces of AHTDs not administered by the doctor.

Keywords: arterial hypertension; antihypertensive drugs; HPLC MS/MS; equilibrium concentration; lisinopril; valsartan; amlodipine; indapamide

For citation:

Seleznev SV, Yakushin SS, Mylnikov PYu, Tranova Yu, Shchulkin AV, Yakusheva EN, Nikulina NN. Therapeutic Drug Monitoring in Uncontrolled Arterial Hypertension: Result of the Pilot Part of Study. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2023;31(2):195–202. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ119880>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ — артериальная гипертензия

АД — артериальное давление

ВЭЖХ МС/МС — высокоэффективная жидкостная хроматография с
тандемным масс-спектрометрированием

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных заболеваний. Так, по данным систематического анализа К. Т. Mills, et al., в 2010 г. в мире распространенность АГ составила 31,1% [1]. По данным исследования ЭССЕ-РФ, в 2017 г. в России 44,2% жителей страдали АГ [2].

Несмотря на сложившийся в последние годы доказательный и системный подход к лечению АГ, включающий модификацию образа жизни, выделение пяти основных групп антигипертензивных препаратов (АГП), а также рекомендации по использованию комбинированной терапии в качестве стартовой у подавляющего большинства пациентов с АГ, далеко не во всех случаях удается достичь целевых показателей артериального давления (АД) [2].

При этом, при изучении механизмов *неэффективности* проводимой терапии основное внимание уделяется *изменениям в организме* пациентов, например, гиперактивации ренин-ангиотензин альдостероновой системы [3], симпатoadреналовой системы [4], модификации мишеней АГП [5]. В то же время *фармакокинетика АГП* при неэффективности проводимой терапии практически не изучена. Имеются лишь единичные работы, в которых проводился терапевтический лекарственный мониторинг с целью оценки приверженности пациентов к лечению [6].

Логично предположить, что снижение содержания АГП в крови ниже минимально эффективной концентрации также может вносить существенный вклад в неэффективность проводимой терапии. На проверку данной гипотезы и было направлено настоящее исследование.

Цель — провести сравнительный анализ концентрации антигипертензивных лекарственных препаратов в сыворотке крови пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено *клиническое, одномоментное, контролируемое* исследование на клинической базе Областного клинического кардиологического диспансера (г. Рязань). Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом при Рязанском государственном медицинском университете имени академика И. П. Павлова (Протокол № 11 от 04.03.2022).

Критерии включения:

- возраст ≥ 18 лет;
- подписанная форма информированного согласия;
- установленный диагноз АГ на основании Клинических рекомендаций «Артериальная гипертензия у взрослых» (2020), одобренных Научно-практическим Советом Министерства здравоохранения Российской Федерации;
- регулярный прием в течение месяца двух любых из изучаемых (лизиноприл, амлодипин, валсартан) АГП, а также индапамида (возможно в виде фиксированных комбинаций) в стабильных дозировках;
- для пациентов женского пола, способных к деторождению, — соблюдение адекватных методов контрацепции на протяжении всего периода исследования.

Критерии не включения:

- пациент, косвенно или прямо связанный с проведением исследования;
- пациент, который по состоянию здоровья не может самостоятельно заполнить опросный лист.

Всего в исследование было включено 56 пациентов, которые проходили стационарное лечение по поводу артериальной гипертензии. Пациентам было выполнено рутинное клиническое обследование, которое включало в т. ч. антропометрию и измерение «офисного» артериального давления (АД) механическим тонометром. В рамках исследования у каждого пациента выполняли суточное мониторирование АД (Кардиотехника-07-АД-3/12Р, ООО Инкарт, Россия), по результатам которого пациенты были разделены на две группы:

- **первая группа** — пациенты с контролируемой АГ (в рамках данного протокола под контролируемой АГ понимали АД $< 140/90$ мм рт. ст., $n = 39$);

- **вторая группа** — пациенты с неконтролируемой АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., $n = 17$).

Средний возраст пациентов в первой группе составил $65,03 \pm 10,8$ лет, во второй группе $63,5 \pm 8,31$ ($p = 0,576$); в первой группе было больше женщин (64,1% против 35,3%, $p = 0,047$), но ниже средний индекс массы тела ($26,3 \pm 1,38$ кг/м² против $32,2 \pm 4,15$ кг/м², $p = 0,02$).

Уровень систолического и диастолического АД в группе неконтролируемой АГ существенно превосходил таковой в группе контролируемой АГ. Пациенты обеих групп были сопоставимы по сопутствующим заболеваниям, сопутствующей терапии, длительности АГ, а также по медианам доз исследуемых АГП (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов и анализируемой антигипертензивной терапии в группах исследования

Параметры	Контролируемая АГ	Неконтролируемая АГ	р
n	39	17	
<i>Клинико-демографическая характеристика пациентов</i>			
Возраст, М ± SD, лет	65,03 ± 10,80	63,50 ± 8,31	0,576
Индекс массы тела, М ± SD, кг/м ²	26,30 ± 1,38	32,20 ± 4,15	0,020
Мужчин, n	14	11	0,047
Систолическое АД, М ± SD, мм рт. ст.	124,0 ± 10,1	153,0 ± 11,4	< 0,001
Диастолическое АД, М ± SD, мм рт. ст.	70,3 ± 9,6	87,5 ± 10,8	< 0,001
<i>Среднесуточные дозы изучаемых антигипертензивных препаратов</i>			
Лизиноприл, Me (min; max), мг	20,0 (5,0; 40,0)	20,0 (10,0; 40,0)	0,120
Амлодипин, Me (min; max), мг	5,0 (2,5; 10,0)	10,0 (5,0; 10,0)	0,280
Индапамид, Me (min; max), мг	2,5 (1,5; 2,5)	2,5 (1,5; 2,5)	0,578
Валсартан, Me (min; max), мг	160,0 (160,0; 160,0)	160,0 (160,0; 160,0)	1,000

Примечание: АД — артериальное давление

У пациентов обеих групп выполнялся забор венозной крови натощак утром (20 мл) и через 2 ч после приема АГП (10 мл). Путем пункции периферической вены кровь забиралась в 2 пробирки с желтыми крышками. Пробирки находились в вертикальном положении при комнатной температуре в течение 15 мин, затем центрифугировались при 2000–3000 г на центрифуге Hettich EBA-20 (Hettich Zentrifugen, Германия). Затем из каждой пробирки сыворотка разливалась в 4 криопробирки, которые помещались в морозильный шкаф для хранения (температура -70°C) до момента выполнения анализа.

Концентрация в сыворотке крови изучаемых АГП (лизиноприла, амлодипина, валсартана и индапамида) определялась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным мас-спектрометрическим (ВЭЖХ МС/МС) детектированием с помощью хроматографа Ultimate 3000 и масс-спектрометра TSQ Fortis (ThermoFisher, США) [7].

Для пробоподготовки использовали ацетонитрил с добавлением в качестве внутреннего стандартов фексофенадина в концентрации 1 нг/мл, который добавляли к образцам сыворотки крови в соотношении 3:1 (600 мкл ацетонитрила с фексофенадином и 200 мкл сыворотки крови). Полученную смесь встряхивали на шейкере в течение 1 мин, затем центрифугировали при 19 000 g (Avanti JXN-3, Beckman Coulter, США) в течение 10 мин при 4°C. 600 мкл надосадочной жидкости переливали пипеткой в промаркированные виалы и помещали в автосемплер для последующего анализа. Объем вводимой пробы составил 5 мкл.

Разделение выполняли на колонке UCT Selectra C18 4,6 мм × 100 мм, 3μm, 100A (UCT, USA) с предколонкой Selectra C18 Guard Cartridges SLC-18GDC46-3UM (UCT, USA) при температуре 35°C, в градиентном режиме элюирования в соотношении 0,1% раствора кислоты муравьиной/ацетонитрил: 0 мин — 80%/20%, 0,1 мин — 45%/55%, 5 мин — 10%/90%, 10 мин — 80%/20%, со скоростью

потока 300 мкл/мин и детектированием в положительном режиме ионизации электроспреем, напряжение электроспрея 4000 В, оболочечный газ 50 arb, вспомогательный газ 10 arb, продувочный газ 1 arb, температура испарителя 350°C, ион-транспортующей трубки — 300°C, с использованием режима мониторинга множественных реакций со скоростью подачи аргона 2 мТорр.

Использовали следующие переходы:

- для **индапамида**: 365,8 m/z → 117 m/z, 365,8 m/z → 131,4 m/z;
- для **лизиноприла**: 405,85 m/z → 84 m/z, 405,85 m/z → 245,4 m/z;
- для **амлодипина**: 409,2 m/z → 237,8 m/z, 409,2 m/z → 293,9 m/z;
- для **валсартана**: 436,2 m/z → 206,3 m/z, 436,2 m/z → 234,9 m/z.

Аналитический диапазон составил:

- для **лизиноприла**: 5–500 нг/мл,
- для **индапамида**: 5–500 нг/мл,
- для **амлодипина**: 5–500 нг/мл,
- для **валсартана**: 10–10 000 нг/мл.

Разработанная методика была валидирована по следующим параметрам: селективность, калибровочная кривая, точность, прецизионность, предел количественного определения, перенос пробы, стабильность образцова, матричный эффект.

Полученные результаты обрабатывали с помощью программы Statistica 13.0 (Stat Soft Inc., США; номер лицензии JPZ8111521319AR25ACD-W) и Excel for MAC ver. 16.24 (Microsoft, США; ID 02984-001-000001).

Характер распределения полученных данных оценивали по критерию Шапиро–Уилка. При нормальном распределении для оценки статистической значимости различий использовали t-критерий Стьюдента, при распределении данных отличном от нормального — критерий Манна–Уитни. Частотные показатели сравнивались с помощью критерия χ². Полученные результаты

в таблицах и графиках представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении данных или медианы, минимального и максимального значений при распределении, отличном от нормального (Me (min; max)).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Около половины пациентов с АГ, принимающие изучаемые АГП (лизиноприл, амлодипин, валсартан, индапамид) не достигали терапевтических концентраций хотя бы одного из этих препаратов в сыворотке крови (табл. 2).

Таблица 2. Доля пациентов, не достигших терапевтических концентраций изучаемых препаратов в сыворотке крови

Препараты	Контролируемая АГ	Неконтролируемая АГ	p
Лизиноприл, % от принимающих данный препарат	26,9	13,0	0,29
Валсартан, % от принимающих данный препарат	60,0	0	1,0
Амлодипин, % от принимающих данный препарат	23,3	29,2	0,75
Индапамид, % от принимающих данный препарат	26,1	21,4	0,74
Доля пациентов, у которых хотя бы один из изучаемых препаратов не достиг терапевтической концентрации, %	46,0	52,0	0,79

У пациентов с неконтролируемой АГ (вторая группа) равновесная концентрация (до приема лекарственного препарата) лизиноприла превосходила таковую у пациентов с контролируемой АГ (первая группа) в 2,67 раза ($p = 0,053$), а концентрация индапамида через 2 ч после его приема — в 1,83 раза ($p = 0,084$).

Однако, после пересчета данных показателей на *принимаемую дозу АГП* («нормировании на дозу») различия между группами нивелировались ($p > 0,05$, табл. 3). Концентрации двух других изучаемых АГП (амлодипина и валсартана) между группами не различались как до, так и через 2 ч после приема данных АГП.

Таблица 3. Концентрации (Me (min; max), нг/мл) антигипертензивных лекарственных препаратов в сыворотке крови натощак и через два часа после приема препарата

Препараты и время забора биообразца крови	Контролируемая АГ	Неконтролируемая АГ	p
Лизиноприл, натощак	47,0 (0,0; 473,6)	125,8 (0,0; 557,9)	0,053
Лизиноприл, через 2 часа после приема	100,3 (0,0; 474,9)	169,9 (0,0; 1112,8)	0,177
Лизиноприл, натощак, в пересчете на дозу	1,89 (0,0; 36,3)	4,2 (0,0; 15,8)	0,100
Лизиноприл, через 2 часа после приема, в пересчете на дозу	5,69 (0,0; 47,49)	7,0 (0,0; 29,1)	0,297
Амлодипин, натощак	6,97 (0,0; 26,55)	7,9 (0,0; 19,9)	0,781
Амлодипин, через 2 часа после приема	8,4 (0,0; 23,4)	9,47 (0,0; 16,5)	0,797
Амлодипин, натощак, в пересчете на дозу	1,02 (0,0; 5,31)	0,97 (0,0; 2,37)	0,934
Амлодипин, через 2 часа после приема, в пересчете на дозу	1,12 (0,0; 4,69)	1,15 (0,0; 3,17)	0,724
Индапамид, натощак	8,39 (0,0; 38,7)	9,59 (0,0; 17,6)	0,640
Индапамид, через 2 часа после приема	12,4 (0,0; 77,85)	22,72 (0,0; 39,18)	0,084
Индапамид, натощак, в пересчете на дозу	5,05 (0,0; 21,4)	3,89 (0,0; 10,97)	0,420
Индапамид, через 2 часа после приема, в пересчете на дозу	7,07 (0,0; 39,3)	11,63 (0,0; 15,67)	0,110
Валсартан, натощак	175,48 (0,0; 521,3)	611,9 (488,12; 735,77)	0,190
Валсартан, через 2 часа после приема	608,63 (174,1; 1353,9)	1463,5 (1317,7; 1609,4)	0,267

У 17 из 39 пациентов (43%) с контролируемой АГ концентрация хотя бы одного из *принятых* АГП была ниже предела количественного определения. В группе пациентов с неконтролируемой АГ данный показатель составил 5 из 17 пациентов 29% ($p = 0,58$).

Также в ходе исследования было выявлено, что у 3-х из 39 (7,7%) пациентов с контролируемой АГ (первая группа) и у одного из 17 пациентов (5,9%), $p = 1,0$ с неконтролируемой АГ (вторая группа) в сыворотке

крови детектировались АГП, которые пациентам не назначались.

ОБСУЖДЕНИЕ

Оптимальное медикаментозное лечение АГ имеет большое значение для снижения частоты сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний почек, а также смертности от них [8, 9]. Неспособность достичь целевых

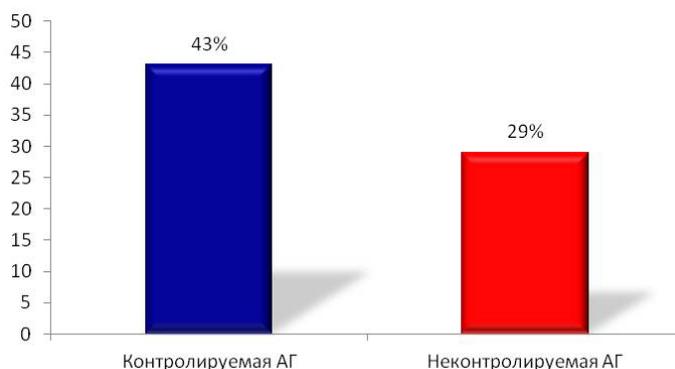


Рис. 1. Доля (%) пациентов с концентрацией в сыворотке крови хотя бы одного из принятых антигипертензивных препаратов ниже предела количественного определения ($p = 0,318$).

показателей АД, несмотря на применение трех и более АГП (включая диуретик) в максимально переносимых дозах и при обязательном соблюдении рекомендованного режима немедикаментозных мероприятий, определяется как *резистентная гипертензия* [10]. Однако, согласно данным литературы, до 50% пациентов с верифицированной резистентной АГ *не соблюдают режим лечения* [11, 12].

В рамках пилотной части исследования проводилась первичная проверка гипотезы о влиянии фармакокинетики АГП на неэффективность терапии АГ. При этом, для стандартизации методологии в качестве изучаемых АГП были выбраны наиболее часто используемые (в практике клинической базы исследования) представители трех основных групп АГП: из блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — *валсартан* или *лизиноприл*, из блокаторов медленных кальциевых каналов — *амлодипин*, из диуретиков — *индапамид*.

Полученные результаты, во-первых, продемонстрировали, что около половины пациентов с АГ, принимающие изучаемые АГП (лизиноприл, амлодипин, валсартан, индапамид) вне зависимости от достижения/недостижения контроля АД на данной терапии *не достигают терапевтических концентраций* этих препаратов в сыворотке крови (табл. 2), что является потенциальной возможностью для повышения эффективности проводимой терапии.

Во-вторых, было показано, что у пациентов с неконтролируемой АГ концентрации изучаемых АГП не только не меньше, чем у пациентов с контролируемой АГ, но для индапамида и лизиноприла даже выше (табл. 3). Выявленные различия, возможно, связаны с более высокой дозой этих АГП, принимаемой пациентами с неконтролируемой АГ, о чем свидетельствует нивелирование различий при пересчете концентрации АГП на принимаемую дозу (табл. 3). С другой стороны, среднесуточные дозы этих препаратов в группах исследования были сопоставимы (табл. 1). Данное противоречие требует дальнейшего изучения в рамках данного научного

направления с увеличением статистической мощности и введением анализа дополнительных факторов.

В-третьих, у ряда пациентов, находящихся на стационарном лечении, в сыворотке крови определялись АГП, не рекомендованные (ни во время, ни до госпитализации) врачом, что предположительно связано самолечением пациентов (в режиме «дополнительного» лечения к врачебному назначению), но эта гипотеза также требует проверки на последующих этапах исследования.

Выводы

1. Концентрации антигипертензивных препаратов (амлодипина, валсартана) в сыворотке крови не различаются у пациентов с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией.

2. Равновесная концентрация лизиноприла в сыворотке крови и концентрация индапамида через 2 часа после приема препарата у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией превышают аналогичные показатели у пациентов с контролем артериального давления в 2,67 раза ($p = 0,053$) и в 1,83 раза ($p = 0,084$) соответственно. После пересчета концентраций антигипертензивных веществ на принятую дозу достоверные различия нивелируются.

3. Как в группе пациентов с контролируемой артериальной гипертензией, так и в группе пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией были выявлены пациенты, в сыворотке крови которых исследуемые лекарственные препараты находятся в концентрации ниже терапевтической (у 46,0% пациентов с контролируемой АГ, у 52,0% с неконтролируемой, $p = 0,79$).

4. В ряде случаев в группе контролируемой и в группе неконтролируемой артериальной гипертензии (7,7% и 5,9% соответственно, $p = 1,0$) в сыворотке крови пациентов были выявлены антигипертензивные препараты, которые не назначались пациенту ни во время, ни до госпитализации в стационар.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Финансирование. Работа поддержана грантом Президента РФ № МД-13.10.2022.3.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Селезнев С. В. — сбор и обработка клинического материала, формирование базы биообразцов крови; Якушин С. С. — концепция исследования, редактирование текста; Мильников П. Ю., Транова Ю. — проведение исследований ВЭЖХ МС/МС; Шулькин А. В. — оценка и интерпретация данных, написание текста; Якушева Е. Н. — дизайн исследования, написание и редактирование текста; Никулина Н. Н. — редактирование текста. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение

исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Funding. The work was supported by the grant of the President of the Russian Federation No.MD-13.10.2022.3.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Contribution of the authors: S. V. Seleznev — collection and processing of clinical material, formation of a database of blood samples; S. S. Yakushin — research concept, editing the text; P. Yu. Mylnikov, Yu. Tranova — conducting HPLC MS/MS studies; A. V. Shchul'kin — data evaluation and interpretation; E. N. Yakusheva — research design, writing and editing the text; N. N. Nikulina — editing the text. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Mills K.T., Bundy J.D., Kelly T.N., et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries // *Circulation*. 2016. Vol. 134, No. 6. P. 441–450. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912)
- Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2) // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019. Т. 15, № 4. С. 450–466. doi: [10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466](https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466)
- Барсуков А.В., Корнейчук Н.Н., Шустов С.Б. Высокорениновые артериальные гипертензии: от симптома к диагнозу // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2017. Т. 9, № 2. С. 7–18.
- Гусакова Е.А., Городецкая И.В. Ограничение активности симпатoadренальной системы и устойчивость организма к стрессу // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2020. Т. 19, № 6. С. 41–53. doi: [10.22263/2312-4156.2020.6.41](https://doi.org/10.22263/2312-4156.2020.6.41)
- Попов В.В., Буланова Н.А., Иванов Г.Г. Современные мишени антигипертензивной терапии. Данные клинических исследований. Часть 1 // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012. Т. 8, № 1. С. 88–94. doi: [10.20996/1819-6446-2012-8-1-88-94](https://doi.org/10.20996/1819-6446-2012-8-1-88-94)
- Peeters L.E.J., Feyz L., Boersma E., et al. Clinical Applicability of Monitoring Antihypertensive Drug Levels in Blood // *Hypertension*. 2020. Vol. 76, No. 1. P. 80–86. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15038](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15038)
- Мильников П.Ю., Транова Ю., Шулькин А.В., и др. Разработка и валидация методики количественного определения метопролола в плазме крови пациентов методом ВЭЖХ-МС/МС // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2022. Т. 10, № 4. С. 361–372. doi: [10.23888/HMJ2022104361-372](https://doi.org/10.23888/HMJ2022104361-372)
- Carey R.M., Calhoun D.A., Bakris G.L., et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: a Scientific Statement from the American Heart Association // *Hypertension*. 2018. Vol. 72, No. 5. P. e53–e90. doi: [10.1161/hyp.0000000000000084](https://doi.org/10.1161/hyp.0000000000000084)
- Chowdhury R., Khan H., Heydon E., et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences // *European Heart Journal*. 2013. Vol. 34, No. 38. P. 2940–2948. doi: [10.1093/eurheartj/ehz295](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz295)
- Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J., et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients // *Circulation*. 2012. Vol. 125, No. 13. P. 1635–1642. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064)
- Vrijens B., Antoniou S., Burnier M., et al. Current Situation of Medication Adherence in Hypertension // *Frontiers in Pharmacology*. 2017. Vol. 8. P. 100. doi: [10.3389/fphar.2017.00100](https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00100)
- Карташова Э.Ш., Батищева Г.А., Жданова О.А., и др. Фармакоэпидемиология назначений антигипертензивных препаратов врачами Воронежской области в сравнении с результатами исследования ПИФАГОР IV // *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова*. 2021. Т. 29, № 4. С. 475–482. doi: [10.17816/PAVLOVJ64271](https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ64271)

REFERENCES

- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*. 2016;134(6):441–50. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912)
- Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450–66. (In Russ). doi: [10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466](https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466)
- Barsukov AV, Korneychuk NN, Shustov SB. High-renin hypertension: from symptom to diagnosis. *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2017;9(2):7–18. (In Russ).
- Gusakova EA, Gorodetskaya IV. The restriction of sympathoadrenal system activity and the body's resistance to stress. *Vestnik VGMU*. 2020;19(6):41–53. (In Russ). doi: [10.22263/2312-4156.2020.6.41](https://doi.org/10.22263/2312-4156.2020.6.41)
- Popov VV, Bulanova NA, Ivanov GG. Current target of antihypertensive therapy. Data from clinical trials. Part 1. *Rational Pharmacotherapy in*

Cardiology. 2012;8(1):88–94. (In Russ). doi: [10.20996/1819-6446-2012-8-1-88-94](https://doi.org/10.20996/1819-6446-2012-8-1-88-94)

6. Peeters LEJ, Feyz L, Boersma E, et al. Clinical Applicability of Monitoring Antihypertensive Drug Levels in Blood. *Hypertension*. 2020;76(1):80–6. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15038](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15038)

7. Myl'nikov PYu, Tranova Yu, Shchul'kin AV, et al. Development and Validation of HPLC-MS/MS Method for Quantitative Determination of Metoprolol in Blood Plasma of Patients. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2022;10(4):361–72. (In Russ). doi: [10.23888/HMJ2022104361-372](https://doi.org/10.23888/HMJ2022104361-372)

8. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: a Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72(5):e53–e90. doi: [10.1161/hyp.0000000000000084](https://doi.org/10.1161/hyp.0000000000000084)

9. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2940–8. doi: [10.1093/eurheartj/eh295](https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh295)

10. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125(13):1635–42. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064)

11. Vrijens B, Antoniou S, Burnier M, et al. Current Situation of Medication Adherence in Hypertension. *Front Pharmacol*. 2017;8:100. doi: [10.3389/fphar.2017.00100](https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00100)

12. Kartashova ESh, Batishcheva GA, Zhdanova OA, et al. Pharmacoepidemiology of the administration of antihypertensive drugs by doctors in the Voronezh region in comparison with the results of the PYTHAGOR IV study. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2021;29(4):475–82. (In Russ). doi: [10.17816/PAVLOVJ64271](https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ64271)

ОБ АВТОРАХ

Селезнев Сергей Владимирович, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4069-8082>;
eLibrary SPIN: 4532-5622; e-mail: sv.seleznev@gmail.com

Якушин Сергей Степанович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1394-3791>;
eLibrary SPIN: 7726-7198; e-mail: prof.yakushin@gmail.com

Мыльников Павел Юрьевич, к.б.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7829-2494>;
eLibrary SPIN: 8503-3082; e-mail: dukeviperlr@gmail.com

Транова Юлия Сергеевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5068-1201>;
eLibrary SPIN: 2732-8760; e-mail: yulyatran@gmail.com

***Щулькин Алексей Владимирович**, д.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1688-0017>;
eLibrary SPIN: 2754-1702; e-mail: alekseysthulkin@rambler.ru

Якушева Елена Николаевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6887-4888>;
eLibrary SPIN: 2865-3080; e-mail: e.yakusheva@rzgmu.ru

Никulina Наталья Николаевна, д.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8593-3173>;
eLibrary SPIN: 9486-1801; e-mail: natalia.nikulina@mail.ru

AUTHOR'S INFO

Sergey V. Seleznev, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4069-8082>;
eLibrary SPIN: 4532-5622; e-mail: sv.seleznev@gmail.com

Sergey S. Yakushin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1394-3791>;
eLibrary SPIN: 7726-7198; e-mail: prof.yakushin@gmail.com

Pavel Yu. Myl'nikov, Cand. Sci. (Biol.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7829-2494>;
eLibrary SPIN: 8503-3082; e-mail: dukeviperlr@gmail.com

Yuliya S. Tranova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5068-1201>;
eLibrary SPIN: 2732-8760; e-mail: yulyatran@gmail.com

***Aleksey V. Shchul'kin**, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1688-0017>;
eLibrary SPIN: 2754-1702; e-mail: alekseysthulkin@rambler.ru

Elena N. Yakusheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6887-4888>;
eLibrary SPIN: 2865-3080; e-mail: e.yakusheva@rzgmu.ru

Natal'ya N. Nikulina, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8593-3173>;
eLibrary SPIN: 9486-1801; e-mail: natalia.nikulina@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author