**УДК**

**Терапевтический лекарственный мониторинг при неконтролируемой артериальной гипертензии**

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

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

**АННОТАЦИЯ**

***Введение.*** Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных заболеваний. В последние годы, несмотря на сложившийся доказательный и системный подход к лечению АГ, включающий модификацию образа жизни и 5 основных групп антигипертензивные препараты (АГП), а также стартовую комбинированную терапию, далеко не во всех случаях удается достичь целевых показателей артериального давления (АД).

***Цель.*** Изучить концентрацию антигипертензивных лекарственных препаратов (АГП) в плазме крови пациентов с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией.

***Материалы и методы.*** Выполнено клиническое, одномоментное, контролируемое исследование на базе Рязанского областного клинического кардиологического диспансера. В исследование было включено 56 пациентов с АГ, которые проходили стационарное лечение по поводу АГ. По результатам суточного мониторирования АД (СМАД) пациентов рандомизировали на две группы: первая группа – пациенты с контролируемой АГ, у которых АД по данным СМАД составило <140/90 мм рт ст.; вторая группа – пациенты с неконтролируемой АГ, у которых АД по данным СМАД составило >140/90 мм рт ст. После рандомизации у пациентов обеих групп забирали венозную кровь натощак утром и через 2 ч после приема лекарственных препаратов для оценки концентрации лизиноприла, амлодипина, валсартана и индапамида методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным мас-спектрометрическим (ВЭЖХ МС/МС) детектированием с помощью хроматографа Ultimate 3000 и масс-спектрометра TSQ Fortis (ThermoFisher, США). Полученные результаты обрабатывали с помощью программы «StatSoft Statistica 13.0» (США, номер лицензии JPZ811I521319AR25ACD-W) и Microsoft Excel for MAC ver. 16.24 (ID 02984-001-000001).

***Результаты и обсуждение.*** В первую группу пациентов с контролируемой АГ вошло 39 человек, во вторую группу – пациенты с неконтролируемой АГ – 17 человек. Средний возраст пациентов в первой группе составил 65,03±10,8 лет, во второй группе 63,5±8,31 (р=0,576 между группами). В первой группе было достоверно больше женщин (64,1%), чем во второй (35,3%, р=0,047), однако меньше индекс массы тела (ИМТ) 26,3±1,38 кг/м2 против 32,2±4,15 кг/м2 (р=0,02). У пациентов с неконтролируемой АГ равновесная концентрация (до приема лекарственного препарата) лизиноприла достоверно превосходила показатель пациентов первой группы в 2,67 раза (p=0,053), а концентрация индапамида через 2 ч после его приема в 1,83 раза (р=0,084). После пересчета данных показателей на принимаемую дозу АГП (нормировании на дозу) достоверные различия нивелировались (p>0,05). Концентрации остальных АГП (амлодипина и валсартана) как до, так и через 2 ч после приема достоверно у пациентов первой и второй групп не различались. У пациентов с неконтролируемой АГ концентрации антигипертензивных препаратов не только не меньше, чем у пациентов с контролируемой гипертензией, но для индапамида и лизиноприла даже выше.

***Заключение.*** Концентрации антигипертензивных препаратов (амлодипина, валсартана) в сыворотке крови достоверно не различаются у пациентов с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией. Равновесная концентрация лизиноприла в сыворотке крови и концентрация индапамида через 2 ч после приема препарата у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией превышают показатели пациентов с контролем АД. После пересчета концентраций антигипертензивных веществ на принятую дозу достоверные различия нивелируются.

**Ключевые слова*:*** *артериальная гипертензия; антигипертензивные препараты; ВЭЖХ МС/МС*

**Therapeutic drug monitoring in uncontrolled hypertension**

S. V. Seleznev, N. N. Nikulina, S. S. Yakushin, P. Y. Mylnikov, Y. Taranova, A.V. Shchulkin, E. N. Yakusheva

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

**Abstract**

**Introduction.** Arterial hypertension (AH) is one of the most common diseases. In recent years, despite the established evidence-based and systematic approach to the treatment of hypertension, including lifestyle modification and 5 main groups of antihypertensive drugs (AHP), as well as initial combination therapy, it is not possible to achieve the target blood pressure (BP) in all cases.

**Aim.** Изучить концентрацию антигипертензивных лекарственных препаратов (АГП) в плазме крови пациентов с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией.

**Materials and methods.** A clinical, one-stage, controlled study was performed on the basis of the Ryazan Regional Clinical Cardiology Dispensary. The study included 56 patients with hypertension who underwent inpatient treatment for hypertension. According to the results of daily monitoring of blood pressure (SMAD), patients were randomized into two groups: the first group – patients with controlled hypertension, whose blood pressure according to SMAD was <140/90; the second group – patients with uncontrolled hypertension, whose blood pressure according to SMAD was >140/90 . After randomization, venous blood was taken from patients of both groups on an empty stomach in the morning and 2 hours after taking medications to assess the concentration of lisinopril, amlodipine, valsartan and indapamide by high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric (HPLC MS/MS) detection using the Ultimate 3000 chromatograph and TSQ Fortis mass spectrometer (ThermoFisher, USA). The obtained results were processed using the program "StatSoft Statistica 13.0" (USA, license number JPZ811I521319AR25ACD-W) and Microsoft Excel for MAC ver. 16.24 (ID 02984-001-000001).

**Results and discussion.** The first group of patients with controlled hypertension included 39 people, the second group – patients with uncontrolled hypertension – 17 people. The average age of patients in the first group was 65.03±10.8 years, in the second group 63.5±8.31 (p=0.576 between groups). In the first group there were significantly more women (64.1%) than in the second (35.3%, p=0.047), but the body mass index (BMI) was 26.3±1.38 kg/m2 versus 32.2±4.15 kg/m2 (p=0.02). In patients with uncontrolled hypertension, the equilibrium concentration (before taking the drug) of lisinopril significantly exceeded the index of patients in the first group by 2.67 times (p=0.053), and the concentration of indapamide 2 hours after taking it by 1.83 times (p=0.084). After recalculation of these indicators for the taken dose of AGP (normalization per dose), significant differences were leveled (p>0.05). Concentrations of other AGPS (amlodipine and valsartan) both before and 2 hours after admission, there was no significant difference in patients of the first and second groups. In patients with uncontrolled hypertension, the concentrations of antihypertensive drugs are not only not less than in patients with controlled hypertension, but even higher for indapamide and lisinopril.

**Conclusions.** Serum concentrations of antihypertensive drugs (amlodipine, valsartan) do not significantly differ in patients with controlled and uncontrolled hypertension. The steady-state concentration of lisinopril in the blood serum and the concentration of indapamide 2 hours after taking the drug in patients with uncontrolled hypertension exceed the indicators of patients with blood pressure control. After recalculation of the concentrations of antihypertensive substances for the dose taken, significant differences are leveled.

**Keywords:** arterial hypertension; antihypertensive drugs; HPLC MS/MS

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:**

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ЧСС – частота сердечных сокращений

ВЭЖХ МС/МС - высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемным мас-спектрометрированием

ИМТ - индекс массы тела

САД - систолическое артериальное давление

ДАД - диастолическое артериальное давление

**ВВЕДЕНИЕ**

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

В последние годы, несмотря на сложившийся доказательный и системный подход к лечению АГ, включающий модификацию образа жизни и 5 основных групп антигипертензивные препараты (АГП), а также стартовую комбинированную терапию, далеко не во всех случаях удается достичь целевых показателей артериального давления (АД).

При этом, при изучении механизмов неэффективности проводимой терапии основное внимание уделяется изменениям в организме пациентов, например, гиперактивации ренин-ангиотензин альдостероновой системы [3], симпатоадреналовой системы [4], модификации мишеней ангипертензивных препаратов [5].

В то же время фармакокинетика антигипертензивных препаратов 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 антигипертензивных препаратов 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** – изучить концентрацию антигипертензивных лекарственных препаратов в плазме крови пациентов с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Выполнено *клиническое, одномоментное, контролируемое* исследование на базе Рязанского областного клинического кардиологического диспансера (г. Рязань). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, номер выписки № .

*Критерии включения* были следующими:

* **Возраст старше 18 лет;**
* **Подписанная форма информированного согласия;**
* **Установленный диагноз АГ на основании Клинических рекомендаций «Артериальная гипертензия у взрослых, одобренных Научно-практическим Советом Минздрава РФ, 2020 г.;**
* **Регулярный прием в течение месяца любых двух АГП (лизиноприл, амлодипин, валсартан), а также индапамида, возможно в виде фиксированных комбинаций в стабильных дозировках;**
* **Пациенты женского пола, способные к деторождению, должны соблюдать адекватные методы контрацепции на протяжении всего периода исследования.**

*Критерии невключения*:

* Пациент, косвенно или прямо связанный с проведением исследования
* Пациенты, которые по состоянию здоровья не могут самостоятельно заполнить опросный лист.

Всего в исследование было включено 56 пациентов с АГ, которые проходили стационарное лечение по поводу артериальной гипертензии.

Пациентам было выполнено рутинное обследование, которое включало антропометрию, измерение АД, ЧСС, обще клинический и биохимический анализ крови, анализ мочи, Эхо-кардиографическое исследование сердца.

Дополнительно у каждого пациента выполняли суточное мониторирование АД (СМАД). По результатам которого пациентов рандомизировали на две группы:

*Первая группа* – пациенты с контролируемой артериальной гипертензией, у которых АД по данным СМАД составило <140/90 мм рт ст.

*Вторая группа* – пациенты с неконтролируемой артериальной гипертензией, у которых АД по данным СМАД составило >140/90 мм рт ст.

После рандомизации у пациентов обеих групп забирали венозную кровь натощак утром и через 2 ч после приема лекарственных препаратов для оценки концентрации лизиноприла, амлодипина, валсартана и индапамида методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным мас-спектрометрическим (ВЭЖХ МС/МС) детектированием с помощью хроматографа Ultimate 3000 и масс-спектрометра TSQ Fortis (ThermoFisher, США).

Для пробоподготовки использовали ацетонитрил с добавлением в качестве внутреннего стандартов фексофенадина в концентрации 1 нг/мл, который добавляли к образцам плазмы в соотношении 3:1 (600 мкл ацетонитрила с фексофенадином и 200 мкл плазмы). Полученную смесь встряхивали на шейкере в течение 1 минуты, затем центрифугировали при 19 000 g (Avanti JXN-3 «Beckman Coulter», США) в течение 10 минут при 40С по Цельсию. 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 mm×100 mm, 3um, 100A с предколонкой Selectra C18 Guard Cartridges SLC-18GDC46-3UM при температуре 35°С, 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, температуру испарителя 350 °С, ион-транспортирующей трубки - 300 °С, с использованием режима мониторинга множественных реакций (MRM) 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 в 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 «StatSoft Statistica 13.0» (США, номер лицензии JPZ811I521319AR25ACD-W) и Microsoft Excel for MAC ver. 16.24 (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 Хи-квадрат.

Полученные результаты в таблицах и графиках представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M±SD) при нормальном распределении данных или медианы, минимального и максимального значений при распределении отличном от нормального (Me (min; max)) [7].

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Характеристика пациентов, включенных в исследование представлена в таблице 1.

В первую группу пациентов с контролируемой АГ вошло 39 человек, во вторую группу – пациенты с неконтролируемой АГ – 17 человек.

Средний возраст пациентов в первой группе составил 65,03±10,8 лет, во второй группе 63,5±8,31 (р=0,576 между группами).

В первой группе было достоверно больше женщин (64,1%), чем во второй (35,3%, р=0,047), однако меньше индекс массы тела (ИМТ) 26,3±1,38 кг/м2 против 32,2±4,15 кг/м2 (р=0,02).

Систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) в группе пациентов с неконтролируемой АГ существенно превосходили показатели пациентов с контролируемым АД.

Пациенты обоих групп были сопоставимы по сопутствующим заболеваниям, длительности АГ и принимаемой терапии, а также по медианам доз исследуемых антигипертензивных лекарственных препаратов (табл. 1).

**Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Контролируемая  АГ | Неконтролируемая  АГ | p |
| N | 39 | 17 |  |
| Возраст, лет (M±SD) | 65,03±10,8 | 63,5±8,31 | 0,576 |
| ИМТ, кг/м2 (M±SD) | 26,3±1,38 | 32,2±4,15 | 0,02 |
| Пол | Ж-25, М-14 | Ж-6, М-11 | 0,047 |
| САД мм рт. ст. (M±SD) | 124,0±10,1 | 153,0±11,4 | <0,001 |
| ДАД мм рт. ст. (M±SD) | 70,3±9,6 | 87,5±10,8 | <0,001 |
| Лизиноприл доза, мг (Me (min; max)) | 20,0 (5,0; 40,0) | 20,0 (10,0; 40,0) | 0,12 |
| Амлодипин доза, мг (Me (min; max)) | 5,0 (2,5; 10,0) | 10,0 (5,0; 10,0) | 0,28 |
| Индапамид доза, мг (Me (min; max)) | 2,5 (1,5; 2,5) | 2,5 (1,5; 2,5) | 0,578 |
| Валсартан доза, мг (Me (min; max)) | 160,0 (160,0; 160,0) | 160,0 (160,0; 160,0) | 1,0 |

При изучении концентраций АГП в сыворотке крови были получены следующие результаты.

У пациентов с неконтролируемой АГ равновесная концентрация (до приема лекарственного препарата) лизиноприла достоверно превосходила показатель пациентов первой группы в 2,67 раза (p=0,053), а концентрация индапамида через 2 ч после его приема в 1,83 раза (р=0,084). После пересчета данных показателей на принимаемую дозу АГП (нормировании на дозу) достоверные различия нивелировались (p>0,05) (табл. 2).

Концентрации остальных антигипертензивных препаратов (амлодипина и валсартана) как до, так и через 2 ч после приема достоверно у пациентов первой и второй групп не различались.

**Таблица 2. Концентрации антигипертензивных лекарственных препаратов в сыворотке крови (нг/мл) (Me (min; max))**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Контролируемая  АГ | Неконтролируемая  АГ | p |
| Лизиноприл 0 ч | 47,0 (0,0; 473,6) | 125,8 (0,0; 557,9) | 0,053 |
| Лизиноприл 2 ч | 100,3 (0,0; 474,9) | 169,9 (0,0; 1112,8) | 0,177 |
| Лизиноприл 0 ч в пересчете на дозу | 1,89 (0,0; 36,3) | 4,2 (0,0; 15,8) | 0,1 |
| Лизиноприл 2 ч в пересчете на дозу | 5,69 (0,0; 47,49) | 7,0 (0,0; 29,1) | 0,297 |
| Амлодипин 0 ч | 6,97 (0,0; 26,55) | 7,9 (0,0; 19,9) | 0,781 |
| Амлодипин 2 ч | 8,4 (0,0; 23,4) | 9,47 (0,0; 16,5) | 0,797 |
| Амлодипин 0 ч в пересчете на дозу | 1,02 (0,0; 5,31) | 0,97 (0,0; 2,37) | 0,934 |
| Амлодипин 2 ч в пересчете на дозу | 1,12 (0,0; 4,69) | 1,15 (0,0; 3,17) | 0,724 |
| Индапамид 0 ч | 8,39 (0,0; 38,7) | 9,59 (0,0; 17,6) | 0,64 |
| Индапамид 2 ч | 12,4 (0,0; 77,85) | 22,72 (0,0; 39,18) | 0,084 |
| Индапамид 0 ч в пересчете на дозу | 5,05 (0,0; 21,4) | 3,89 (0,0; 10,97) | 0,42 |
| Индапамид 2 ч в пересчете на дозу | 7,07 (0,0; 39,3) | 11,63 (0,0; 15,67) | 0,11 |
| Валсартан 0 ч | 175,48 (0,0; 521,3) | 611,9 (488,12; 735,77) | 0,19 |
| Валсартан 2 ч | 608,63 (174,1; 1353,9) | 1463,5 (1317,7; 1609,4) | 0,267 |

Оптимальное (фармакологическое) лечение гипертензии имеет большое значение для снижения частоты сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний почек [8, 9]. Неспособность достичь целевых показателей артериального давления (АД), несмотря на применение ≥3 антигипертензивных препаратов, определяется как резистентная гипертензия, патогенез которой является многофакторным [10].

В рамках настоящего исследования оценивался вклад изменения фармакокинетики антигипертензивных веществ в развитии неэффективности проводимой терапии АГ.

В ходе исследования было показано, что у пациентов с неконтролируемой АГ концентрации антигипертензивных препаратов не только не меньше, чем у пациентов с контролируемой гипертензией, но для индапамида и лизиноприла даже выше. Выявленные различия, скорее всего, связаны с более высокой дозой антигипертензивных препаратов, принимаемой пациентами с неконтролируемой АГ, о чем свидетельствует нивелирование различий при пересчете концентрации антигипертензивных препаратов на принимаемую дозу.

То есть фармакокинетика антигипертензивных препаратов, видимо, не играет существенной роли в развитии неэффективности проводимой терапии АГ.

Интересно отметить, что у 17 из 39 пациентов (43%) с контролируемой АГ концентрация хотя бы одного из принятых антигипертензивных препаратов была ниже предела количественного определения, в группе пациентов с неконтролируемой АГ данный показатель составил 5 из 17 пациентов 29% (р=0,318 – различия между группами не достоверны). Данные результаты свидетельствуют о том, что вне зависимости от контроля АД, не менее трети пациентов с АГ принимая антигипертензивные препараты (лизиноприл, амлодипин., валсартан, индапамид) не достигают терапевтических концентраций, что является потенциальной возможностью для повышения эффективности проводимой терапии.

Рис. 1. Доля пациентов с концентрацией в сыворотке крови хотя бы одного из принятых антигипертензивных препаратов ниже предела количественного определения

Согласно данным литературы до 50% пациентов с резистентной АГ не соблюдают режим лечения [11].

Также в ходе исследования было выявлено, что у 3 пациентов с контролем АД в сыворотке крови детектировались антигипертензивные препараты, которые пациентам не назначались, в группе пациентов с неконтролируемой АГ таких пациентов был 1.

**Заключение**

* Концентрации антигипертензивных препаратов (амлодипина, валсартана) в сыворотке крови достоверно не различаются у пациентов с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией.
* Равновесная концентрация лизиноприла в сыворотке крови и концентрация индапамида через 2 ч после приема препарата у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией превышают показатели пациентов с контролем АД. После пересчета концентраций антигипертензивных веществ на принятую дозу достоверные различия нивелируются.
* Как в группе пациентов с контролируемой артериальной гипертензией, так и в группе пациентов с неконтролируемой гипертензией фиксируются пациенты, в сыворотке крови которых исследуемые лекарственные препараты находятся ниже предела количественного определения.

**ДОПОЛНИТЕЛЬНО**

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

**Конфликт интересов.** Авторы статьи сообщают, что реальный или потенциальный конфликт интересов отсутствует.

**Вклад авторов.** Селезнев С. В. – сбор и обработка материала; Никулина Н. Н. –проверка и редактирование статьи; Якушин С. С. – концепция исследования, написание статьи; Мыльников П. Ю. – проведение исследований ВЭЖХ МС/МС; Транова Ю. – проведение исследований ВЭЖХ МС/МС; Щулькин А. В. – оценка интерпретации данных; Якушева Е. Н. – дизайн исследования, написание статьи. 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).

**Financing.** 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 of the article report that there is no real or potential conflict of interest.

**Contribution of authors.** S. V. Seleznev – collection and processing of material; N. N. Nikulina – verification and editing of the article; S. S. Yakushin– research concept, writing the article; P. Yu. Mylnikov– conducting HPLC MS/MS studies; Yu. Tranova – conducting HPLC MS/MS studies; A.V. Shchulkin – evaluation of data interpretation; E. N. Yakusheva– research design, article writing.

All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

**СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Mills K.T., Bundy J. D., Kelly T. N., Reed J. E., Kearney P. M., Reynolds K., Chen J., He J. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. // Circulation. 2016. Vol. 134. № 6. Р. 441-50.

2. Баланова Ю.А., Шальнова С. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Евстифеева, В. И. Тарасов, А. Н. Редько, И. А. Викторова, Н. Н. Прищепа, С. C. Якушин, С. А. Бойцов С. Е., Драпкина О. М. 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.

3. 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.

4. Гусакова Е.А., Городецкая И.В. Ограничение активности симпатоадреналовой системы и устойчивость организма к стрессу // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2020. Т. 19. № 6. С. 42-53.

5. Попов В.В., Буланова Н.А., Иванов Г.Г. Современные мишени антигипертензивной терапии. Данные клинических исследований. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012. Т. 8. № 1. С. 88-94

6. Peeters L.E. J., Feyz L., Boersma E., Daemen J., Gelder T., Koch B.C. P., Versmissen J. Clinical Applicability of Monitoring Antihypertensive Drug Levels in Blood. // Hypertension. 2020. Vol. 76. № 1. Р. 80-86.

7. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.Москва. «МедиаСфера» - 2000. - 312 с.

8. Carey R. M., Calhoun D. A., Bakris G. L., Brook R. D., Daugherty S. L. et al Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific state- ment from the American Heart Association. // Hypertension. 2018. Vol. 72. e53– e90.

9. Chowdhury R., Khan H., Heydon E., Shroufi A., Fahimi S., Moore C., Stricker B., Mendis S., Hofman A., Mant J., et al. Adherence to cardiovas- cular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. // Eur Heart J. 2013. Vol. 34. P. 2940–2948.

10. Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J., Tavel H.M., Masoudi F.A., Margolis K.L., O’Connor P.J., Selby J.V., Ho P.M. Incidence and prog- nosis of resistant hypertension in hypertensive patients.// Circulation. 2012. Vol. 125. P. 1635–1642.

11. Vrijens B., Antoniou S., Burnier M., de la Sierra A., Volpe M. Current situation of medication adherence in hypertension. // Front Pharmacol. 2017. Vol. 8. № 100.

REFERENCES

1. Mills K.T., Bundy J. D., Kelly T. N., Reed J. E., Kearney P. M., Reynolds K., Chen J., He J. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. // Circulation. 2016. Vol. 134. № 6. Р. 441-50.

2.Balanova Yu.A., Shalnova S. A., Imaeva A. E., Kapustina A.V., Muromtseva G. A., Evstifeeva, V. I. Tarasov, A. N. Redko, I. A. Viktorova, N. N. Prishchepa, S. C. Yakushin, S. A. Boytsov S. E., Drapkina O. M. Prevalence of arterial hypertension, treatment coverage and its effectiveness in the Russian Federation (data from the observational study ESSAY-RF-. 2) // Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019. Vol. 15. No. 4. pp. 450-466. (In Russ)

3. Barsukov A.V., Korneychuk N.N., Shustov S.B. High-grade arterial hypertension: from symptom to diagnosis // Bulletin of the I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University. 2017. Vol. 9. No. 2. pp. 7-18. (In Russ)

4. Gusakova E.A., Gorodetskaya I.V. Limitation of the activity of the sympathoadrenal system and the body's resistance to stress // Bulletin of the Vitebsk State Medical University. 2020. Vol. 19. No. 6. pp. 42-53. (In Russ)

5. Popov V.V., Bulanova N.A., Ivanov G.G. Modern targets of antihypertensive therapy. Clinical research data. // Rational pharmacotherapy in cardiology. 2012. vol. 8. No. 1. pp. 88-94Peeters L.E. J., Feyz L., Boersma E., Daemen J., Gelder T., Koch B.C. P., Versmissen J. Clinical Applicability of Monitoring Antihypertensive Drug Levels in Blood. // Hypertension. 2020. Vol. 76. № 1. Р. 80-86. (In Russ)

6. Peeters L.E. J., Feyz L., Boersma E., Daemen J., Gelder T., Koch B.C. P., Versmissen J. Clinical Applicability of Monitoring Antihypertensive Drug Levels in Blood. // Hypertension. 2020. Vol. 76. № 1. Р. 80-86.

7. Rebrova O. Yu. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application software package.Moscow. "Mediasphere" - 2000. - 312 p. (In Russ)

7. Carey R. M., Calhoun D. A., Bakris G. L., Brook R. D., Daugherty S. L. et al Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific state- ment from the American Heart Association. // Hypertension. 2018. Vol. 72. e53– e90.

8. Chowdhury R., Khan H., Heydon E., Shroufi A., Fahimi S., Moore C., Stricker B., Mendis S., Hofman A., Mant J., et al. Adherence to cardiovas- cular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. // Eur Heart J. 2013. Vol. 34. P. 2940–2948.

9. Chowdhury R., Khan H., Heydon E., Shroufi A., Fahimi S., Moore C., Stricker B., Mendis S., Hofman A., Mant J., et al. Adherence to cardiovas- cular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. // Eur Heart J. 2013. Vol. 34. P. 2940–2948.

10. Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J., Tavel H.M., Masoudi F.A., Margolis K.L., O’Connor P.J., Selby J.V., Ho P.M. Incidence and prog- nosis of resistant hypertension in hypertensive patients.// Circulation. 2012. Vol. 125. P. 1635–1642.

11. Vrijens B., Antoniou S., Burnier M., de la Sierra A., Volpe M. Current situation of medication adherence in hypertension. // Front Pharmacol. 2017. Vol. 8. № 100.