Приверженность к антигипертензивной терапии: систематический обзор российских проспективных исследований с 2000 по 2019 гг.

Елена Викторовна Бочкарева, Екатерина Кронидовна Бутина*,
Ирина Витальевна Ким, Анна Васильевна Концевая, Оксана Михайловна Драпкина

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10 стр. 3

Россия относится к странам с высокой распространенностью артериальной гипертонии (АГ), являющейся основной причиной преждевременной смертности в российской популяции. Несмотря на принимаемые меры, уровень артериального давления (АД) контролируют менее трети больных, что может быть обусловлено плохой приверженностью к врачебным рекомендациям и нерегулярным приемом лекарственных препаратов. В статье представлен обзор исследований по оценке/изучению эффективности мероприятий по улучшению приверженности к антигипертензивной терапии (АГТ).

Цель. Подготовить систематический обзор российских исследований по оценке эффективности мероприятий по повышению приверженности к АГТ, определить/охарактеризовать основные направления проводимого вмешательства и методический уровень.

Материал и методы. Поиск полнотекстовых статей по приверженности к АГТ, опубликованных на русском языке в период с 2000 по 2019 гг., проводился в основных российских и международных электронных базах данных eLIBRARY.ru, Embase, Russian Medicine (ЦНМБ), MEDLINE. Из 563 найденных публикаций в обзор было включено 20.

Результаты. В 14 исследованиях приверженность оценивали с помощью 4-балльной шкалы Мориски-Грина (МГ-4), в остальных исследованиях – разработанные вопросники или подсчет таблеток. В 2 исследованиях изучали факторы, ассоциированные с приверженностью. Длительность наблюдения составила от 6 нед до 12 мес, численность участников 30-2435 чел. Более высокая приверженность отмечена у женщин, лиц старше 50 лет, с высшим образованием, работающих, с сопутствующим сахарным диабетом и инфарктом миокарда в анамнезе. Эффективными мероприятиями по улучшению приверженности являлись обучение пациентов (в частности, в исследованиях, улучшение по шкале МГ-4 с 1,8 до 3,9 балла, p=0,0002 или от 2,80 до 3,79 балла, p<0,0001), телефонные напоминания (p<0,0001), обучение самостоятельному измерению АД (p<0,05) и фиксированные комбинации лекарственных препаратов (p<0,05).

Заключение. Наиболее эффективные способы улучшения приверженности – обучение пациентов и использование фиксированных комбинаций лекарственных препаратов. В большинстве исследований применялись субъективные методы оценки приверженности.

Ключевые слова: артериальная гипертония, приверженность к лечению, систематический обзор.

Для цитирования: Бочкарева Е.В., Бутина Е.К., Ким И.В., Концевая А.В., Драпкина О.М. Приверженность к антигипертензивной терапии: систематический обзор российских проспективных исследований с 2000 по 2019 год. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(5):770-779. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-20

Adherence to Antihypertensive Therapy: A Systematic Review of Russian Prospective Studies from 2000 to 2019

Elena V. Bochkareva E.V., Ekaterina K. Butina*, Irina V. Kim, Anna V. Kontsevaya, Oxana M. Drapkina
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Russia belongs to countries with a high prevalence of arterial hypertension (AH), which is the main cause of premature death in the Russian population. The level of blood pressure (BP) is controlled in less than a third of patients, which may be due to poor adherence to medical recommendations and irregular medication. The manuscript provides a review of studies evaluating the effectiveness of measures to improve adherence to antihypertensive therapy (AHT).

Aim. To prepare a systematic review of Russian studies to assess the effectiveness of measures to increase adherence to AHT, to determine/describe the main directions of the intervention and the methodological level.

Material and methods. The search for full-text articles on adherence to AHT published in Russian in the period from 2000 to 2019 was carried out in the main Russian and international electronic databases eLIBRARY.ru, Embase, Russian Medicine, MEDLINE. Of the 563 publications found, 20 were included in the review.

Results. In 14 studies, adherence was assessed using the 4-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4), other studies used bespoke questionnaires or pill counts. Two studies examined factors associated with adherence. The observation period was up 6 weeks to 12 months, the number of participants is 30-2435 people. A higher adherence was noted in women, people over 50 years old, with higher education, working, with concomitant diabetes mellitus and a history of myocardial infarction. Patient education was effective interventions to improve adherence (in particular, in studies, improvement on the MMAS-4 from 1.8 to 3.9 points, p=0.0002 or from 2.80 to 3.79 points, p<0.0001), telephone reminders (p<0.0001), training in self-measurement of blood pressure (p<0.05) and fixed combinations of drugs (p<0.05).

Conclusion. The most effective ways to improve adherence are patient education and the use of drugs fixed combinations. In most studies, subjective methods of adherence assessing were used.

Keywords: arterial hypertension, adherence to treatment, systematic review.

For citation: Bochkareva E.V., Butina E.K., Kim I.V., Kontsevaya A.V., Drapkina O.M. Adherence to Antihypertensive Therapy: A Systematic Review of Russian Prospective Studies from 2000 to 2019. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):770-779. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-20

Received/Поступила: 16.07.2020
Accepted/Принята в печать: 17.08.2020

* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ebutina@gnicpm.ru

Введение

Россия относится к числу стран с высокой распространенностью артериальной гипертонии (АГ), частота которой в популяции взрослого населения составляет 44% [1]. Гипертония является основной причиной преждевременной смертности в российской популяции, несмотря на существование большого числа эффективных антигипертензивных препаратов, менее трети больных контролируют артериальное давление (АД) [1].

Одна из причин неудовлетворительного контроля АД – недостаточная приверженность больных врачебным рекомендациям и нерегулярный прием лекарственных препаратов [2]. Приверженность к антигипертензивной терапии (АГТ) со временем постепенно снижается, это приводит к тому, что примерно 10% пациентов периодически пропускают прием очередной дозы препарата, и около половины пациентов через 1 год прекращают лечение [3]. Плохая приверженность к АГТ ассоциируется с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями и служит основной причиной неэффективности лечения и повторных госпитализаций [4]. В противоположность этому хорошая приверженность сопровождается снижением числа неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Клиническая значимость проблемы побуждает к разработке эффективных стратегий, направленных на повышение приверженности больных АГ к рекомендованному лечению и, прежде всего – АГТ. В настоящее время в мире опубликовано значительное количество работ, посвященных факторам, связанным с плохой приверженностью, и разработке подходов к ее улучшению. Однако не все результаты зарубежных исследований могут быть применимы в российских условиях из-за имеющихся отличий в условиях оказания медицинской помощи между национальными системами здравоохранения, в представлениях населения о здоровье и необходимости длительного приема лекарств при асимптомном и малосимптомном течении заболевания.

Цель: подготовить систематический обзор российских исследований по оценке эффективности мероприятий по повышению приверженности к АГТ, определить/охарактеризовать основные направления проводимого вмешательства и методический уровень.

Материал и методы

Систематический обзор подготовлен в соответствии с руководством по представлению отчетности (PRISMA) [6].

Характеристика исследований. В обзор включали проспективные исследования, выполненные российскими исследователями на российской популяции среди лиц старше 18 лет с диагнозом АГ 1-3 степени, принимающих АГТ. Ограничений по объему выборки, характеру вмешательств, направленных на повышение приверженности, продолжительности наблюдения, лекарственным препаратам в группе сравнения и исходам не было.

Характеристика публикаций. Включались опубликованные полнотекстовые оригинальные статьи в журналах, сборниках трудов/материалах конференций, на русском языке. Поиск проводился среди работ, опубликованных в период с 2000 по 2019 гг.

Источники информации. Поиск исследований проводился в период с 22.10.2019 г. по 14.11.2019 г. (дата последнего поиска) в крупных российских и зарубежных электронных базах данных (БД). Проведены систематические поиски следующих электронных БД:

1. Российская научная электронная библиотека «eLIBRARY.ru», к 22.10.2019 г. было получено 364 публикации;
2. Центральная научная медицинская библиотека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (ЦНМБ), к 25.10. 2019 г. было получено 72 публикаций;
3. MEDLINE (PubMed), к 14.11.2019 г. было получено 37 публикаций;
4. Embase, к 10.11.2017 г. было получено 88 публикаций.

Стратегия поиска. Поиск в eLIBRARY.ru выполнялся в несколько этапов. На 1 этапе выполнялся поиск результатов по следующей формуле:

«Что искать» (формула поиска): комплае* OR комплай* OR приверженност* OR complianc* OR noncomplianc*.

«Где искать»: в названии публикации, в аннотации, в ключевых словах.

«Тип публикации»: статьи в журналах, книги, материалы конференции, депонированные рукописи, диссертации, отчеты, патенты.

На 2 этапе проводился поиск среди найденных результатов по следующей формуле:

«Что искать»: антигипертенз* OR гипертенз* OR гипертон* OR гипотензивн*.

«Где искать»: в названии публикации, в аннотации, в ключевых словах.

«Тип публикации»: статьи в журналах, книги, материалы конференции, депонированные рукописи, диссертации, отчеты, патенты.

«Параметры»: искать в результатах предыдущего запроса.

2. Поиск в ЦНМБ проводился с помощью Электронного каталога «Российская медицина» (http://www.scsml.rssi.ru/entermma.html?n=0).

Применялось следующее «поисковое выражение»: [[[FT *комплае*] OR [FT *комплай*] OR [FT *приверженност*] OR [FT *COMPLIANC*] OR [FT *NONCOMPLIANC*] OR [FT *COMPLIANT*] OR [FT *NONCOMPLIANT*] OR [FT * ADHERENCE *] OR [FT * NONADHERENCE *] OR [FT * ADHERENT*] OR [FT * NONADHERENT *] OR [FT * ADHERENCE *]]] AND [[[FT антигипертенз*] OR [FT гипертенз*] OR [FT гипертон*]]].

3. Поиск в «Embase» проводился с помощью Библиографического ресурса на базе ЦНМБ (https://www.embase.com/).

Поисковое выражение было представлено следующим образом: antihypertens* AND russia* AND `patient compliance` OR adherence OR `russia:ca.

4. Поиск в MEDLINE проводился на платформе PubMed: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.

Поисковая формула: drugs AND increase OR decrease AND compliance OR adherence AND hypertension AND Russia - ["pharmaceutical preparations"[MeSH Terms] OR ["pharmaceutical"[All Fields] AND "preparations"[All Fields]] OR "pharmaceutical preparations"[All Fields] OR "drugs"[All Fields]] AND increase[All Fields] OR decrease[All Fields] AND ["patient compliance"[MeSH Terms] OR ["patient"[All Fields] AND "compliance"[All Fields]] OR "patient compliance"[All Fields] OR "compliance"[All Fields] OR "compliance"[MeSH Terms]] OR adherence[All Fields] AND ["hypertension"[MeSH Terms] OR "hypertension"[All Fields]] AND ["russia"[MeSH Terms] OR "russia"[All Fields]]

Отбор исследований для последующей оценки осуществлялся следующим образом:

Работа с БД осуществлялась тремя членами рабочей группы. Производился отбор подходящих исследований из указанных БД по заголовку (идентификация), затем были загружены и изучены резюме всех выбранных публикаций, после чего выбраны необходимые полнотекстовые публикации (скрининг). Полнотекстовые работы, объединялись, дубликаты – исключались (рис. 1).

Извлечение данных. Разработана специальная матрица – электронная таблица Excel для извлечения данных. Каждый член группы осуществлял извлечение данных из 1/3 отобранных работ. В случае возникновения спорных вопросов проводилось обсуждение между участниками группы и принималось согласованное решение.

Извлекались следующие данные:

1. Характеристика публикации: название статьи, авторы, дата публикации/год выпуска статьи или проведения исследования, регион РФ, тип медицинской организации;
2. Характеристика больных АГ, включенных в исследование: численность группы, социально – демографическая характеристика: пол, возраст, образование, семейное положение, уровень дохода, трудовой статус (работает/не работает/инвалидность);
3. Клиническая характеристика пациентов: факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), стадия, степень и длительность АГ, наличие ассоциированных клинических состояний, имеющиеся сопутствующие заболевания, данные инструментальных методов обследования;
4. Медикаментозная терапия: группа, конкретное наименование препарата (МНН и торговое), режим приема, доза, лекарственная форма;
5. Тип исследования (дизайн) – рандомизированное или нерандомизированное, ослепление – слепой или открытый способ отнесения участников испытания к той или иной группе;
6. Цель исследования;
7. Продолжительность исследования;
8. Способ/метод оценки приверженности: тест Мориски-Грина, разработанный авторами или модифицированный опросник, подсчет таблеток, другие;
9. Способы повышения приверженности: оптимизация режима приема препаратов; количество назначенных препаратов; улучшение коммуникаций медработника с пациентом, в том числе, более частые визиты к врачу; мотивационные беседы с пациентом; проведение «школ здоровья»; самоконтроль АД; письменные инструкции для пациента и другие;
10. Условия проведения вмешательства, длительность вмешательства;
11. Факторы, потенциально влияющие на приверженность;
12. Основные результаты исследования, показатели приверженности, динамика АД, достижение целевых показателей АД;
13. Детали статистического анализа, достоверность;
14. Основные положения авторского резюме и выводов;
15. Причина исключения статьи.

Результаты

В указанный период при первичном поиске было найдено 563 источника, среди которых только 20 статей соответствовали заявленной теме и критериям отбора, в этих работах отражены материалы 19 исследований. Схема последовательности отбора исследований по приверженности к АГТ у взрослого населения отражена на рис. 1.

Характеристики исследований представлены в табл.1. Всего включено 8 рандомизированных и 11 проспективных интервенционных исследований (в том числе, 5 многоцентровых исследований).

Общее количество пациентов в анализируемых исследованиях составило 10920, при этом количество пациентов, включенных в исследования, варьировалось от 30 до 2435 участников.

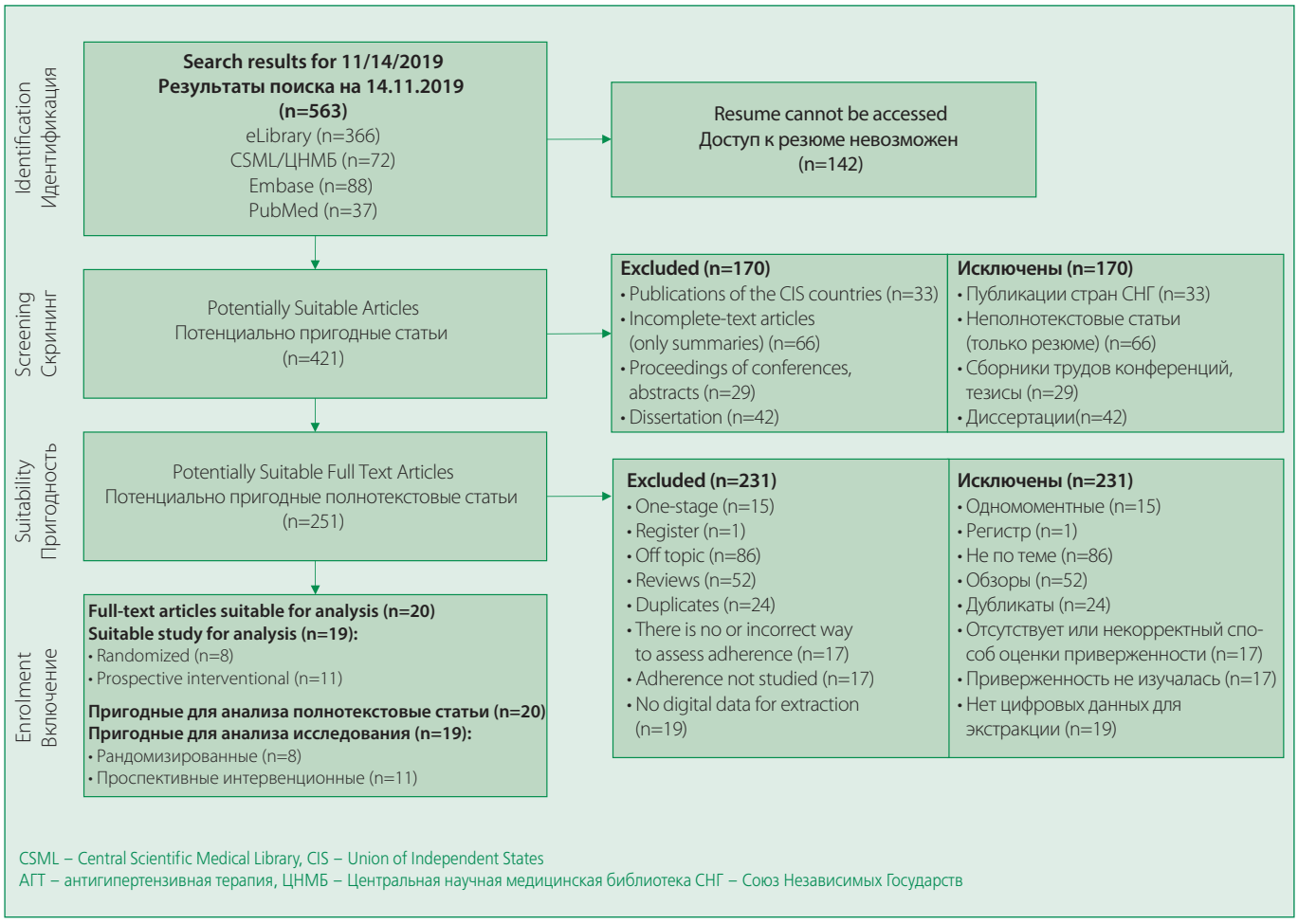

Figure 1. Selection scheme for Russian prospective studies on adherence to antihypertensive therapy in the adult population from 2000 to 2019

Рисунок 1. Схема последовательности отбора российских проспективных исследований по приверженности к АГТ у взрослого населения с 2000 по 2019 гг.

Продолжительность наблюдения варьировала от 6 нед до 12 мес.

Способы оценки приверженности

В 14 из 19 исследований приверженность АГТ оценивали с использованием вопросника МГ-4, при этом в одном из них МГ-4 был модифицирован 2 дополнительными вопросами. В 4 исследованиях использовался разработанный авторами оригинальный опросник, или один вопрос о регулярности приема лекарств. Однако не было никакой информации о валидации разработанных вопросников.

Оценка приверженности с помощью подсчета таблеток осуществлялась в 4 исследованиях, в 3 исследованиях использовалось более одного метода.

Ни в одном из исследований не использовались объективные методы оценки приверженности, например, определение препаратов в биологических жидкостях (моча, кровь, слюна), или электронные дозаторы терапевтических единиц/таблеток.

Факторы, ассоциированные с приверженностью к антигипертензивной терапии

В 2 исследованиях, была изучена связь между приверженностью и некоторыми социально-демографическими и клиническими факторами. Отмечена более высокая приверженность у женщин [7,8], лиц в возрасте >50 лет [7], работающих [7], с высшим образованием [7]. Более высокая приверженность отмечена при наличии сахарного диабета [8] и перенесенного инфаркта миокарда [7]. Прием нескольких антигипертензивных препаратов (2 и более) сопровождался снижением приверженности [8].

Виды вмешательства, направленные на повышение приверженности

Для повышения приверженности применялись различные формы обучения пациентов в 6 исследованиях [9-15], либо оптимизация схемы назначения препарата в 11 исследованиях [7-11,16-22], в 9 из них использовали ФК антигипертензивных препаратов

Table 1. The effectiveness of interventions to increase adherence to antihypertensive therapy in hypertensive patients according to Russian studies in 2000-2019

Таблица 1. Эффективность вмешательств по повышению приверженности к АГТ у больных АГ по данным российских исследований 2000-2019 гг.

Исследования	Дизайн	n n	Возраст пациентов (лет)	Степень повышения АД	Длительность наблюдения	Характер вмешательства	Способы определения приверженности	Основные результаты, (баллы по шкале МГ-4, % приверженных)
Чеснокова И.В., 2019 [26]	рандомизированное	92	45-65	2-3	12 мес	ФК амлодипин/ периндоприл	МГ-4	Увеличение показателя приверженности с 2,65±1,19 до 3,57±0,71 балла; p<0,05
Вологдина И. В. и соавт. [32]	рандомизированное	70	80,7±2,7 (жен) 80,3±2,5 (муж)	1-2	3 мес	ФК амлодипин/ лизиноприл	подсчет таблеток	Увеличение приверженных к терапии с 43% до 84%, p<0,0001
Смирнова М.Д. и соавт. [31]	рандомизированное	60	45-75	1-2	3 мес	Обеспечение домашним тонометром	МГ-4, подсчет таблеток	Увеличение показателя приверженности в группе вмешательства по МГ-4: с 1,7±1,2 до 3,0±1,1 баллов, p=0,000; По подсчету таблеток: с 5% до 96,4%, p<0,001
Ощепкова Е.В. и соавт. [37]	рандомизированное	30	30-71	1-2	12 мес	Самоконтроль АД, обучение пациентов	Разработанный опросник	Приверженность в основной группе составила – 84% , в контрольной группе - 27%, p<0,05
Агеев Ф.Т. и соавт. [11]	рандомизированное	60	62,5±2,2	1-2	6 мес	ФК эналаприл/ гидрохортиазид	МГ-4	Увеличение показателя приверженности в основной группе с 1,62±0,27 до 3,53±0,21 балла, p=0,00001. Статистически значимых различий между основной и контрольной группами не получено.
Кобалава Ж.Д. и соавт. [12, 13]	рандомизированное, многоцентровое	906	56,2±10,6 (жен) 54,9±10,9 (муж)	Неконтролируемая АГ	12 мес	Первая упаковка периндоприла бесплатно+обучение пациентов+телефонные напоминания	МГ-4	Соотношение приверженных пациентов в основной и контрольной группах: 52,2% и 71,7% соответственно, p<0,0001
Сарычева А.А. и соавт. [14]	рандомизированное	150	40-65	нет данных	12 мес	Электронная версия SCORE	МГ-4	Через 6 мес: показатели приверженности в основной и контрольной группах: 2,75 и 1,88 балла соответственно, p<0,001; Через 12 мес: основная группа: 2,14 балла, контрольная – 1,27 балла, p<0,001
Фофанова Т.В. и соавт. [15]	рандомизированное	60	61,2±1,8 (жен) 61,8 ±2,1 (муж)	1-2	6 мес	ФК эналаприл /индапамид в одном блистере	МГ-4	Увеличение показателя приверженности в основной группе с 2,11±0,22 до 3,37±0,19, p=0,00006 Увеличение % пациентов получивших 4 балла по шкале МГ-4 в основной группе с 11,1 до 59,3, p=0,0003
Котовская Ю.В. и соавт. [35]	Проспективное наблюдательное	2435	59,3±11,2	Неконтролируемая АГ	3 мес	ФК периндоприл/ амлодипин	МГ модифицирован	Увеличение показателя приверженности в основной группе с 3,12±0,86 до 3,6±0,74 баллов, p<0,05. Увеличение % пациентов получивших 4 балла по шкале МГ-4 с 44,2% до 82,8%, p – уровень значимости не укаазан.
Карпов Ю.А. и соавт. [16]	Проспективное наблюдательное многоцентровое	2120	22-88 лет	2-3	3 мес	ФК периндоприл/ индапамид+ более частые визиты к врачу	МГ-4	Увеличение показателя приверженности по МГ-4: с 2,78±1,39 до 3,61±0,77 балла, p=0,00001

Table 1. The effectiveness of interventions to increase adherence to antihypertensive therapy in hypertensive patients according to Russian studies in 2000-2019

Таблица 1. Эффективность вмешательств по повышению приверженности к АГТ у больных АГ по данным российских исследований 2000-2019 гг. (Продолжение)

Исследования	Дизайн	n n	Возраст пациентов (лет)	Степень повышения АД	Длительность наблюдения	Характер вмешательства	Способы определения приверженности	Основные результаты, (баллы по шкале МГ-4, % приверженных)
Глезер М.Г. и соавт. [17]	Проспективное наблюдательное многоцентровое	957	56,5±11,5	1-2	3 мес	Новая лекарственная форма: перорально распадающаяся таблетка периндоприла аргинина	МГ-4	Увеличение показателя приверженности по МГ-4: с 2,76±1,25 до 3,57±0,89 балла, p<0,00001
Глезер М.Г. и соавт. [18]	Проспективное наблюдательное многоцентровое	1351	59,4±11,1	эссенциальная	3 мес	ФК периндоприл/амлодипин	МГ-4	Увеличение показателя приверженности по МГ-4: с 2,95±1,22 до 3,59±0,94 балла, p<0,05
Глезер М.Г. и соавт. [19]	Проспективное наблюдательное многоцентровое	1969	60,1±0,3	Нет данных	3 мес	ФК эналаприл/индапамид+ обучение пациентов	МГ-4	Увеличение показателя приверженности по МГ-4: с 2,80 до 3,79, p<0,0001
Свиряев Ю.В. и соавт. [33]	Проспективное наблюдательное	115	51,3±9,6	1-2	6 мес	ФК эналаприл/индапамид в одном блистере+первая упаковка препарата бесплатно	МГ-4, подсчет таблеток	Увеличение % пациентов получивших 4 балла по шкале МГ-4 с 38% до 90%, p<0,001; Увеличение приверженных пациентов до 97%
Каграманян И.Н. [20]	Проспективное наблюдательное	50	64,06±0,49 (жен) 61,88±1,28 (муж)	1-3	6 мес	Обучение пациентов	Разработанный опросник	Увеличение % приверженных к терапии с 27% до 67%, p<0,05
Каскаева Д.С. и соавт. [21]	Проспективное наблюдательное	250	20-64 (муж)	1-3	6 мес	Обучение пациентов	МГ-4	Увеличения приверженных к терапии пациентов с 38,6±5,2% до 57,7±5,3%, p=0,04
Панов А.В. и соавт. [36]	Проспективное наблюдательное	60	57,65±1,59	1-2	12 мес	ФК амлодипин/лизиноприл+ бесплатная упаковка препарата +более частые визиты к врачу	Разработанный опросник, Подсчет таблеток	Соотношение приверженных к терапии пациентов в основной и контрольной группах: 93% и 80% соответственно, p - уровень значимости не указан; По подсчету таблеток – нет данных
Ушакова С.Е. и соавт. [22]	Проспективное наблюдательное	52	50,08±7,25	2	6 мес	Обучение пациентов	Разработанный опросник	Увеличение доли пациентов ежедневно принимающих лекарства с 38,5% до 82,7%, p<0,05. Повышение готовности пациентов платить деньги за гипотензивные препараты с 230±199,6 до 327±272 руб, p<0,05.
Чазова И.Е. и соавт. [23]	Проспективное наблюдательное	193	60,3±8,0	нет данных	6 недель	Обучение пациентов	МГ-4	Увеличение показателя приверженности в основной группе: с 1,8±0,9 до 3,9±0,1 баллов, p=0,0002

АГТ – антигипертензивная терапия, АГ – артериальная гипертензия, ФК – фиксированная комбинация,
МГ-4 – опросник Мориски-Грина по приверженности, состоящий из 4-х вопросов

[7,8,11,16-18,20-22]. В одном исследовании применяли мотивационную технологию: пациентам демонстрировали электронную версию шкалы SCORE, при этом врач показывал пациенту возможность снижения сердечно-сосудистого риска при выполнении рекомендаций по отказу от курения, контролю АД и снижению уровня холестерина [23]. В двух исследованиях [24,25] пациенты обучались мониторингу АД в домашних условиях. В 6 исследованиях использовали более одного метода повышения приверженности.

Эффективность вмешательства по данным рандомизированных исследований

В 2-х исследованиях [9,10] проводилось многоплановое вмешательство, включавшее повышение информированности пациентов в рамках образовательной программы, бесплатную выдачу первой упаковки антигипертензивного препарата, регулярные визиты к врачу и телефонные напоминания, что способствовало значительному улучшению приверженности. Через 12 мес доля приверженных пациентов с показателем 4 балла по шкале МГ-4 в группе вмешательства составила 71,7%, в контрольной группе – 52,2% (p<0,0001) (табл. 1). Демонстрация электронной версии шкалы SCORE позволяла достичь более высокой приверженности в основной группе, чем в контрольной группе, с показателем среднего балла по шкале МГ-4 через 6 мес 2,75 и 1,88 балла, соответственно (p<0,001), а через 12 мес 2,14 и 1,27 балла, соответственно (p<0,001) [23].

Обучение пациентов домашнему мониторингу АД приводило к значительному улучшению приверженности, с сохранением эффекта в течение 1 года [25].

Предоставление пациенту автоматического тонометра для измерения АД в домашних условиях также позволяло значительно увеличить приверженность к АГТ, при этом в группе вмешательства показатель по шкале МГ-4 увеличивался с 1,7±1,2 до 3,0±1,1 балла (p<0,000), а доля приверженных больных – с 5 до 96,4%, соответственно (p< 0,001) [24].

При назначении ФК в рандомизированных исследованиях наблюдалась лучшая приверженность к АГТ по данным шкалы МГ-4 [16,17] и подсчета таблеток [21].

В двух исследованиях [16,17] авторы делают вывод о преимуществе ФК, но данные, представленные в публикациях, это заключение не подтверждают.

Нерандомизированные интервенционные исследования

В пяти исследованиях оценивались обучающие программы, позволяющие повысить информированность пациентов [11-15]. При этом приверженность к терапии по шкале МГ-4 повышалась, в частности, с 2,80 до 3,79 баллов (p<0,0001) [11], или с 1,8 до 3,9 баллов (p=0,0002) [15], а доля приверженных пациентов с показателем 4 балла увеличилась с 38,6 до 57,9% (p=0,04) [13]. Приверженность, оцениваемая по разработанному оригинальному опроснику, увеличилась с 27 до 67% (p<0,05) [12]. Доля пациентов, ежедневно измеряющих АД, увеличилась с 28,8 до 65,4% (p<0,05), ежедневно принимающих антигипертензивные препараты – с 38,5 до 82,7% (p<0,05) [14].

Влияние приема ФК антигипертензивных препаратов на приверженность оценивалось в 7 нерандомизированных исследованиях [7,8,11,18-20,22]. Применение ФК ассоциировалось со значительным увеличением приверженности, измеренной по шкале МГ-4, по сравнению с исходным уровнем [7, 8, 11,18-20].

При использовании разработанного опросника также была показана стабильно высокая приверженность при лечении ФК (ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и блокатора кальциевых каналов) у 97 и 93% больных через 6 и 12 мес наблюдения, соответственно [22].

Связь показателей приверженности с антигипертензивным эффектом

Улучшение приверженности к приему препаратов сопровождалось достоверным снижением уровня АД [15,17,19,24,26]. Наблюдалось снижение как средних показателей/значений АД [17,19,26], так и увеличение доли больных, достигших целевого уровня АД [15, 24,26].

Критическая оценка качества исследований

Имеется весьма небольшое количество рандомизированных исследований, ни одно из которых не было слепым. Нерандомизированные исследования характеризуются гетерогенностью групп пациентов, высокой частотой сопутствующей патологии, используются только субъективные методы оценки приверженности (вопросники), встречается неполное или выборочное представление результатов.

Обсуждение

Данное исследование является первым систематическим обзором российских проспективных исследований по проблеме приверженности к АГТ.

Включенные в анализ исследования существенно различались по размерам выборки: некоторые включали от нескольких сотен до нескольких тысяч человек [8-11,18-20], другие – намного меньше, от 30 до 70 человек [12,14,16,17,21,22,24,25]. Период наблюдения также значительно варьировал – от 6 нед

[15] до 12 мес [9,10, 22, 25]. Одно исследование имело общую продолжительность 4 года [18], но для анализа были доступны только данные за 3 мес наблюдения.

Для оценки эффекта вмешательства наиболее часто – в 14 исследованиях использовали шкалу МГ-4, значительно реже – разработанный опросник или подсчет таблеток (табл. 1).

Практически во всех исследованиях были получены статистически значимые положительные результаты проведенного вмешательства, что, возможно, обусловлено тенденцией к опубликованию более успешных работ, и может являться причиной системной ошибки (publication bias).

Наиболее часто для повышения приверженности применялась оптимизация режима приема лекарств, которая заключалась в назначении ФК вместо приема нескольких лекарственных препаратов [7,8,11,16-18,20-22,26]. Показана эффективность данного подхода – увеличение среднего балла по шкале МГ-4, доли приверженных пациентов по шкале МГ-4 и по данным оригинального опросника, повышение комплаентности при подсчете таблеток, что согласуется результатами аналогичных зарубежных исследований [27].

Достаточно часто мероприятия по повышению приверженности представляют собой обучение пациентов по специально разработанным образовательным программам [9-15]. Программы включают, как правило, несколько компонентов: информирование пациентов о заболевании и его лечении, обучение навыкам контроля АД и т.п., однако значимость различных элементов программы для достижения оптимального эффекта не изучалась.

Повышению приверженности к приему лекарств способствовало наличие у пациентов аппаратов для автоматического домашнего измерения АД [24,25], что является практически важным наблюдением, и должно учитываться врачами первичного звена здравоохранении, осуществляющими наблюдение за больными АГ.

Применение электронной версии шкалы SCORE с демонстрацией возможностей по снижению сердечно-сосудистого риска в результате коррекции АД, апробированное в исследовании [23], также может служить хорошим инструментом для практического врача, позволяющим мотивировать пациентов к регулярному приему антигипертензивных препаратов.

Вместе с тем в двух рандомизированных исследованиях было замечено отсутствие различий между основной и контрольной группой как по показателям приверженности, так и по степени снижения АД [21,24], при этом положительная динамика наблюдалась как в основной, так и в контрольной группе. Это могло быть связано с особенностями дизайна исследования, в результате чего тактика ведения пациентов была оптимизирована в обеих группах (более частые визиты к врачу, выдача дневников самоконтроля, памяток по изменению образа жизни и т.п.), а также с недостаточной численностью групп больных (60 и 70 человек).

Антигипертензивный эффект оценивали по динамике средних показателей АД, либо по частоте достижения целевых показателей. Параметры суточного мониторирования АД оценивали только в одном исследовании [26].

Ограничения

Ни одно из рандомизированных исследований не было слепым. Для оценки приверженности практически во всех работах использовались вопросники, т.е. субъективные методики, в том числе, разработанные самими авторами, сведения о тестировании или валидации которых не приводятся. Численность пациентов в группах вмешательства и контроля могла различаться [25], в некоторые исследования включали только неприверженных пациентов [9,10], в двух рандомизированных не слепых контролируемых исследованиях не сообщались исходные показатели приверженности (неполное представление данных) [23,25]. Единственный объективный метод, используемый для оценки приверженности, был косвенным, и заключался в подсчете таблеток [7,21,22,24].

Субъективные методы оценки приверженности, основанные на оценке пациента (вопросники), следует использовать с осторожностью, поскольку показатели приверженности при этом завышены на 20% по сравнению с объективной оценкой [28]. К объективным косвенным методам оценки приверженности относятся подсчет таблеток, а также различные электронные дозаторы [29]. В российских условиях, к сожалению, пока невозможно использовать для оценки приверженности электронные базы данных о выписанных рецептах и приобретении препаратов в аптеках, что является одним из методов оценки приверженности за рубежом [30-32]. «Золотым стандартом» для оценки приверженности является измерение концентрации лекарственных препаратов в биологических жидкостях, например, в крови или моче [33], что не было использовано ни в одном из исследований, представленных в настоящем обзоре.

Однако проблема качества проведения исследований по приверженности к АГТ является актуальной не только для России, но и за рубежом. В Кохрейновском обзоре исследований по улучшению приверженности 2014 г. [34] было найдено только 13 исследований по АГТ, которые были пригодны для включения. Был отмечен неудовлетворительный (плохой) общий уровень (качество) таких исследований, и подчеркнута

необходимость использования объективных показателей приверженности. Для этой цели был разработан проект «Accelerating Barriers for Compliance» [35], а также рекомендации Emerge для решения проблемы использования стандартных методов оценки приверженности [36].

Анализ публикаций показывает, что интерес к вопросам приверженности к АГТ среди российских исследователей возрастает. В период с 2013 по 2019 гг. публикаций по данной проблеме было на 85% больше, чем за предыдущие 5 лет.

Заключение

Таким образом, в целом опубликованные работы дают объективную картину неудовлетворительной приверженности медикаментозному лечению АГ, что, безусловно, является серьезной проблемой, учитывая существенное экономическое бремя для пациентов и системы здравоохранения, связанное с этим заболеванием. Очевидна необходимость внедрения новых для нашей страны типов вмешательства по улучшению приверженности, признанных перспективными и хорошо зарекомендовавших в зарубежных исследованиях [37-39].

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Balanova Yu.A., Kontsevaya A.V., Shalnova S.A., et al. Life quality of persons with arterial hypertension in Russia – is there relation to treatment? (by data from populational study ESSE-RF). Russ J Cardiol. 2016;9(137):7-13 (In Russ.) [Баланова Ю.А. Концевая А.В., Шальнова С.А., и др Качество жизни лиц с артериальной гипертензией в России - есть ли связь со статусом лечения? (по данным популяционного исследования ЭССЕ-РФ). Российский Кардиологический Журнал. 2016;9(137):7-13]. DOI:10.15829/1560-4 071-2016-9-7-13.
2. Burnier M. Managing 'resistance': is adherence a target for treatment? Curr Opin Nephrol Hypertens. 2014;23:439-43. DOI:10.1097/ MNH.0000000000000045.
3. Vrijens B., Vincze G., Kristanto P., et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. BMJ. 2008;336:1114-7. DOI:10.1136/bmj.39553.670231.25.
4. Kolandaivelu K., Leiden B.B., O'Gara P.T., Bhatt D.L. Non-adherence to cardiovascular medications. Eur Heart J. 2014;35:3267-76. DOI:10.1093/eurheartj/ehu364.
5. Chowdhury R., Khan H., Heydon E., et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. Eur Heart J. 2013;34:2940-8. DOI:10.1093/eurheartj/eht295.
6. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. J Clin Epidemiol. 2009;62:e1-34. DOI:10.1016/j.jclinepi.2009.06.006.
7. Sviryaev Y.V., Zvartau N.E., Rotari O.P., et al. New perspectives of improving of compliance - results of open study of adherence of patients to treatment with fixed in one blister combinations of enalapril and indapamide. Arterial Hypertension. 2006;12(3):262-7 (In Russ.) [Свиряев Ю.В., Звартау Н.Э., Ротарь О.П., и др. Новые возможности улучшения комплаентности -результаты открытого исследования приверженности больных к лечению фиксированной в одном блистере комбинаций эналаприла и индапамида. Артериальная Гипертензия. 2006;12(3):262-7].
8. Kotovskaya Yu. V., Villevalde S.V., Tigai Zh.G., Kobalava Zh.D., on behalf of physicians participating in the CONSTANTA program. Hypertensive patients' adherence, motivation, and awareness during fixed-dose perindopril A and amlodipine combination treatment (results of the CONSTANTA trial). Ter Arkhiv. 2015;87(2):64-9. DOI:10.17116/terarkh201587264-69 (In Russ.) [Котовская Ю.В., Виллевальде С.В., Тигай Ж.Г., Кобалава Ж.Д., от имени врачей-участников программы КОНСТАНТА. Приверженность, мотивация и осведомленность больных артериальной гипертонией при лечении фиксированной комбинацией периндоприла А и амлодипина (результаты исследования КОНСТАНТА). Терапевтический Архив. 2015;87(2):64-9].
9. Kobalava Z.D., Villevalde S.V., Isikova K.V. Impact of educational programs and rational use of perindopril on motivation and adherence in arterial hypertension. Results of the PRISMA study. Clin Pharmacol Ther. 2011;20(4):15-21 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Исикова Х.В. Эффективность структурированных образовательных программ и рационального применения ингибитора АПФ Престариума в отношении повышения приверженности и мотивации к антигипертензивной терапии. Результаты исследования ПРИЗМА. Клиническая Фармакология и Терапия. 2011;20(4):15-21].
10. Kobalava Z.D., Villevalde S.V., Isikova K.V. Elevation of compliance and motivation to antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension through educational programs and rational use of angiotensin converting enzyme perindopril. Results of the PRISMA study. Consilium Medicum. 2011;5:15-22 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Исикова Х.В. Повышение приверженности и мотивации антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертонией путем образовательных программ и рационального применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента Престариума. Результаты исследования ПРИЗМА. Consilium Medicum. 2011;(5):15-22].
11. Glezer M.G., Deev A.D., on behalf of the participants of the program FORSAZH. How to increase the effectiveness of antihypertensive therapy in clinical practice: results of the Russian observational program FORSAZH. Kardiologiia. 2016;1:18-24 (In Russ.) [Глезер М.Г., Деев А.Д., от имени участников программы ФОРСАЖ. Как увеличить эффективность антигипертензивной терапии в реальной клинической практике: результаты российской наблюдательной программы ФОРСАЖ. Кардиология. 2016;56:18-24]. DOI:10.18565/cardio.2016.1.13-24.
12. Kagramanyan I.N. The role of compliance in improving quality of medical care. Remedium. 2015;5:25-9 (In Russ.) [Каграманян И.Н., Значение комплаенса в повышении качества медицинской помощи. Ремедиум. 2015;5:25-9].
13. Kaskaeva D.S., Petrova M.M., Krylova E.J., et al. Assessment of compliance hypertensive patients at 6 months follow-up, dynamic railway workers. International Journal of Applied and Fundamental Research. 2015;4:50-2 (In Russ.) [Каскаева Д.С., Петрова М.М., Крылова Е.Ю., и др Оценка комплаентности больных артериальной гипертонией через 6 месяцев динамического наблюдения у работников железнодорожного транспорта. Международный Журнал Прикладных и Фундаментальных Исследований 2015;4:50-2].
14. Ushakova S.E., Kontsevaya A.V., Knyazhevskaya O.V., et al. Therapeutic education and treatment compliance in hypertensive patients. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2005;4(1):32-5 (In Russ.) [Ушакова С.Е., Концевая А.В., Княжевская О.В. и др. Эффект терапевтического обучения пациентов с артериальной гипертонией на приверженность лечению. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2005;4(1):32-5].
15. Chazova I.E., Ageev F.T., Fofanova T.V., et al. Education and self-education of the patients is an important step towards increasing patients acceptance of therapy. Systemic Hypertension. 2014;3:7-10 (In Russ.) [Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Фофанова Т.В., и др. Обучение и самообразование пациента – важный шаг на пути повышения приверженности пациента лечению. Системные Гипертензии. 2014;3:7-10].
16. Ageev F.T., Drobizhev M.B., Smirnova M.D., et al. Free or fixed combination of enalapril and hypothiazide in real ambulatory practice: what is better for a patient with arterial hypertension? Kardiologiia. 2008;5:10-5 (In Russ.) [Агеев Ф.Т., Дробижев М.Б., Смирнова М.Д., и др. Свободная или фиксированная комбинация эналаприла и гидрохлортиазида в реальной амбулаторной практике: что лучше для больного артериальной гипертонией? Сравнение эффективности и приверженности к лечению. Кардиология. 2008;5:10-5].
17. Fofanova T.V., Plisyuk A.G., Smirnova M.D., et al. Evaluation of treatment effectiveness and adherence to therapy of the combined Enziks preparation and a free combination of enalapril and indapamide in patients with arterial hypertension in the outpatient setting. Serdtse. 2008;5(7):298-302 (In Russ.) [Фофанова Т. В., Плисюк А. В., Смирнова М. Д., и др. Оценка эффективности лечения и приверженности к терапии гомбинированного препарата Энзикс и свободной комбинации эналаприла и индапамида у больных с артериальной гипертонией в амбулаторных условиях. Сердце. 2008;5(17);298-302].
18. Karpov Yu.A., on behalf of the FORTISSIMO program participants. The FORTISSIMO program: advantages of fixed full dose combination of perindopril arginine and Indapamide in the treatment of poorly controlled arterial hypertension. Kardiologiia. 2013;3:37-43 (In Russ.) [Карпов Ю.А., от имени участников программы ФОРТИССИМО. Программа ФОРТИССИМО: преимущества фиксированной полнодозовой комбинации периндоприла аргинина и индапамида в лечении плохо контролируемой артериальной гипертонии. Кардиология. 2013;3:37-43].
19. Glezer M.G., on behalf of the OPTIMUM program participants. Evaluation of antihypertensive efficacy and patient adherence to treatment with the new formulation Perindopril arginine (orally disintegrating tablet) in general clinical practice: OPTIMUM Program. Kardiologiia. 2016;56(4):36-41 (In Russ.) [Глезер М.Г. Оценка антигипертензивной эффективности и приверженности пациентовк лечению при использовании новой лекарственной формы периндоприла аргинина в общей клинической практике: программа ОПТИМУМ. От лица участников программы ОПТИМУМ. Кардиология. 2016;56:4:36-41]. DOI:10.18565/cardio.2016.4.36-41.
20. Glezer M.G., on behalf of program participants. The use of fixed Perindopril A/Amlodipine combination provides high compliance to therapy, effective and safe arterial pressure lowering in patients with previous ineffective therapy. The POTENTIAL Program. Kardiologiia. 2015;12:17-24 (In Russ.) [Глезер М.Г., от лица участников программы ПОТЕНЦИАЛ. Программа ПОТЕНЦИАЛ: использование фиксированной комбинации периндоприла А/амлодипина обеспечивает высокую

приверженность к терапии, эффективное и безопасное снижение артериального давления у пациентов с ранее неэффективной комбинированной терапией. Кардиология. 2015;12:17-24].
21. Vologdina I., Poroshina E., Rozov A., Simonova O. Combined therapy in old patients with coronary heart disease and arterial hypertension. Vrach. 2009;4:32-6 (In Russ.) [Вологдина И., Порошина Е., Розов А, Симонова О. Комбинированная терапия больных старческого возраста с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. Врач. 2009;4:32-6].
22. Panov A.V., Alugishvili M.Z., Abesadze I.T., et al. The antihypertensive effect of the fixed combination of Lisinopril and amlodipine in patients with coronary heart disease after coronary artery bypass grafting. Kardiologiia. 2015;6:27-33 (In Russ) [Панов А.В., Алугишвили М.З., Абесадзе И.Т. и др. Антигипертензивные эффекты фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. Кардиология. 2015;6:27-33].
23. Sarycheva A.A., Nebieridze D.V., Kamyshova T.V. Is it possible to improve the adherence to treatment of hypertension and dyslipidemia in patients without clinical manifestations of atherosclerosis? Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(5):602-8 (In Russ.) [Сарычева А.А., Небиеридзе Д.В., Камышова Т.В. Можно ли улучшить приверженность к лечению артериальной гипертонии и дислипидемий у пациентов без клинических проявлений атеросклероза? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(5):602-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-5-602-608.
24. Smirnova M.D., Cygareishvili E.V., Ageev F.T., et al. The availability of a home tonometer as a factor that increases therapy compliance in outpatients with arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2012;4:44-9 (In Russ.) [Смирнова М.Д., Цыгареишвили Е.В., Агеев Ф.Т., и др. Наличие домашнего тонометра как фактор, повышающий приверженность терапии больных артериальной гипертензией в амбулаторных условиях. Результаты исследования ВОПРОС. Системные Гипертензии. 2012;4:44-9].
25. Oschepkova E.V., Cagareishvili E.V., Rogoza A.N. Self-monitoring of blood pressure by patients increases adherence to the treatment of arterial hypertension (1 year observation). Systemic Hypertension. 2004;2:32-7 (In Russ.) [Ощепкова Е.В., Цагареишвили Е.В., Рогоза А.Н. Самоконтроль артериального давления пациентами повышает приверженность к лечению артериальной гипертонии (наблюдение 1 год). Системные Гипертензии. 2004;2:32-7].
26. Chesnokova I.V. Achieving target values of arterial pressure in hypertensive disease through fixed combination of amlodipine and perinopril arginine. International Research Journal 2019;1(79):138-14 (In Russ.) [Чеснокова И.В. Достижение целевых значений артериального давления при гипертонической болезни с помощью фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла аргинина. Международный Научно-Исследовательский Журнал. 2019;1(79):138-14. DOI:10.23670/IRJ.2019.79.1.027.
27. Tsioufisa K., Kreutzb R., Sykara G., et al. Impact of single-pill combination therapy on adherence, blood pressure control, and clinical outcomes: a rapid evidence assessment of recent literature. J Hypertens. 38:1016-28. DOI:10.1097/HJH.0000000000002381.
28. Nguyen T.M., Caze A.L., Cottrellet N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2014;77:427-45. DOI:10.1111/bcp.12194.
29. El Alili M., Vrijens B., Demonceau J., et al. A scoping review of studies comparing the medication event monitoring system [MEMS] with alternative methods for measuring medicationadherence. Br J Clin Pharmacol. 2016;82:268-79. DOI:10.1111/bcp.12942.
30. Forbes C.A., Deshpande S., Sorio-Vilela F., et al. A systematic literature review comparing methods for the measurement of patient persistence and adherence. Curr Med Res Opin. 2018;34(9):1613-25. DOI:10.1080/03007995.2018.1477747.
31. Despres F., Perreault S., Lalonde L., et al. Impact of drug plans on adherence to and the cost of antihypertensive medications among patients covered by a universal drug insurance program. Can J Cardiol. 2014;30(5):560-7. DOI:10.1016/j.cjca.2 013.11.032.
32. Corrao G., Zambon A., Parodi A., et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. J Hypertens. 2008;26:819-24. DOI:10.1097/HJH.0b013e3282f4edd7.
33. 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 (HPLC-MS/MS) urine analysis. Heart. 2014;100(11):855-61. DOI:10.1136/heartjnl-2013-305063.
34. Nieuwlaat R., Wilczynski N., Navarro T., et al. Interventions for enhancing medication adherence. Cochrane Database Syst Rev. 2014;11:CD000011. DOI:10.1002/14651858. CD000011.pub4.
35. Ascertaining Barriers for Compliance: policies for safe, effective and cost effective use of medicines in Europe. Final Report of the ABC project. June 2012 [cited by Jun 01, 2020]. Available from: http://abcproject.eu/img/ABC%20Final.pdf].
36. De Geest S., Zullig L.L., Dunbar-Jacob J., et al. ESPACOMP medication adherence reporting guideline (EMERGE). Ann Intern Med. 2018;169(1):30-5. DOI:10.7326/M18-0543.
37. Conn V.S., Ruppar T.M., Chase J.D., et al. Interventions to improve medication adherence in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. Curr Hypertens Rep. 2015;17(12):94. DOI:10.1 007/s11906-015-0606-5.
38. Conn V.S., Ruppar T.M. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: systematic review and meta-analysis. Prev Med. 2017;99:269-76. DOI:10.1016/j.ypmed.2017.03.008.
39. Xu R., Xiea X., Lia S., et al. Interventions to improve medication adherence among Chinese patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trails. Int J Pharm Pract. 2018;26(4):291-301. DOI:10.1111/ijpp.12452.

About the Authors:
Elena V. Bochkareva *– MD, PhD, Head of Laboratory of Drug Prevention in the Primary Care, Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Healthcare System, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine*
Ekaterina K. Butina *– MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Drug Prevention in the Primary Care, Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Healthcare System, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine*
Irina V. Kim *– MD, PhD, Researcher, Laboratory of Drug Prevention in the Primary Care, Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Healthcare System, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine*
Anna V. Kontsevaya *– MD, PhD, Deputy Director for Scientific and Analytical Work, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine*
Oxana M. Drapkina *– MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine*

Сведения об Авторах:
Бочкарева Елена Викторовна *– д.м.н., руководитель лаборатории медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения, отдел первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ТПМ*
Бутина Екатерина Кронидовна *– к.м.н., с.н.с., лаборатория медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения, отдел первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ТПМ*
Ким Ирина Витальевна *– к.м.н, н.с., лаборатория медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения, отдел первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ТПМ*
Концевая Анна Васильевна *– д.м.н, зам. директора по научной и аналитической работе, НМИЦ ТПМ*
Драпкина Оксана Михайловна *– д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, директор НМИЦ ТПМ*