

# Прихильність до лікування в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією

О.Л. Рековець, Ю.М. Сіренко

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ

**Мета роботи** – виявити пацієнтів з істинною резистентною артеріальною гіпертензією та оцінити їхню прихильність до лікування із застосуванням фіксованої комбінації антигіпертензивних препаратів.

**Матеріали і методи.** У дослідження залучено 1146 пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією. Критеріями залучення були вік понад 18 років, середній рівень офісного артеріального тиску (АТ) більш як 140/90 мм рт. ст. за умови застосування трьох і більш як трьох антигіпертензивних препаратів. Використовували опитувальник Моріскі – Гріна (у модифікованій шкалі) (ММАС-8) щодо прихильності пацієнтів до лікування. Для визначення прихильності до лікування в частини пацієнтів визначали наявність препаратів у сечі в центральній лабораторії за методом хроматографії. Усім пацієнтам на початку проводили такі дослідження: вимірювання офісного систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) АТ і частоти скорочень серця, добове моніторування АТ, біохімічне дослідження крові.

**Результати та обговорення.** За кількістю призначених антигіпертензивних препаратів пацієнти розподілялися так: 51,4 % хворих приймали три препарати; 48,6 % – 4–6 препаратів (чотири препарати – 37,1 %, п'ять – 9,1 %, шість – 2,4 %). Ступінь зниження офісного САТ і пацієнтів, що приймали 3 і більш як 3 препарати, становив (43,47±0,65) мм рт. ст., ДАТ – (20,33±0,74) мм рт. ст. ( $p < 0,001$  для обох значень). У 355 (31 %) пацієнтів не вдалося досягти цільового рівня офісного АТ. Тобто в них була істинна резистентна артеріальна гіпертензія. За даними опитувальника прихильності до лікування Моріскі – Гріна на тлі фіксованої потрібної комбінації валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид статистично значуще поліпшувалася прихильність до лікування за всіма питаннями анкети. Пацієнти набагато менше стали забувати прийняти таблетки, терапія стала стабільною та регулярною, значно менше стало випадків припинення прийому препаратів через погіршення стану пацієнта після їхнього прийому, усі 100 % пацієнтів напередодні візиту до лікаря приймали антигіпертензивні препарати, пацієнти припинили самі відмінити собі терапію, оскільки добре почувалися, набагато менше пацієнтів турбував незручний режим прийому препаратів. Розмір таблетки для пацієнтів мав значення тільки в 11,4 % пацієнтів на початку дослідження, та значуще не змінився через 3 місяці лікування фіксованою потрібною комбінацією. Але якби в пацієнтів був вибір, то 60 % із них вибрали б таблетку меншого розміру. За визначенням препаратів у сечі у 12 пацієнтів ми виявили, що 3 (25 %) пацієнти взагалі не приймали препарати.

**Висновки.** Резистентну артеріальну гіпертензію виявлено у 31 % пацієнтів, що приймали три і більш як три антигіпертензивних препарати. При визначенні прихильності до лікування за виявленням препаратів у сечі 25 % пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією не приймали взагалі призначені препарати, тобто у них була псевдорезистентність.

**Ключові слова:** резистентна артеріальна гіпертензія, прихильність до лікування, псевдорезистентність.

**П**роблеми, пов'язані з контролем артеріального тиску (АТ), належать до тих, що найчастіше обговорюються в кардіології. Упродовж останніх 20 років ситуація в цій галузі поліпшилася, здебільшого завдяки появі великої кількості антигіпертензивних засобів, вибір яких щороку зростає. Утім, як свідчать результати популяційних обстежень, до сьогодні досягнення цільових рівнів АТ залишається актуальною проблемою для багатьох категорій пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) навіть у розвинених країнах [1, 14].

Навіть за умови проведення адекватної антигіпертензивної терапії досягнення цільового рівня АТ у деяких випадках залишається складним завданням, зокрема, при резистентній АГ. До того ж значна частка припадає на псевдорезистентність. Резистентну АГ визначають як стійке підвищення АТ вище цільового рівня попри застосування одночасно трьох і більш як трьох антигіпертензивних препаратів різних класів в адекватних дозах, серед яких є зокрема діуретик [29]. Поширеність резистентної АГ становить 5–30 % [6]. Навіть незначне зниження АТ супроводжується зменшенням серцево-судинної захворюваності та смертності [9].

У лікарській практиці недостатня прихильність до лікування є однією з основних причин недосягнення цільового рівня АТ. За даними метааналізу, серед 19,5 тис. хворих протягом 12 міс припинили антигіпертензивне лікування 23 %, перервали – 31 %, змінили препарат – 35 % і лише 27 % хворих не змінювали лікування [4]. За таких умов втрату контролю АТ спостерігали у 41 % пацієнтів, розвиток інфаркту міокарда – у 15 %, інсульту – у 22 %, витрати на лікування збільшилися – у 44 % [13, 19]. Відомо, що неадекватний вибір препарату (групи лікарських засобів) – одна з основних причин недостатнього комплаєнсу. До того ж мають важливе значення такі характеристики препарату, як ефективний контроль над усіма параметрами добового моніторингу АТ, 24-годинна тривалість дії, одноразовий прийом упродовж доби, переносимість (відсутність/прийнятність профілю побічних ефектів) [8, 30].

Більшість пацієнтів з АГ для досягнення цільового рівня АТ потребують лікування більш ніж одним препаратом [7]. Метою усіх стратегій лікування АГ є зниження систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) АТ як спосіб запобігання ураженню органів-мішеней та серцево-судинним захворюванням, інсульту, захворюванню нирок та іншим небезпечним для життя захворюванням.

Фіксована комбінація зменшує кількість таблеток, які пацієнт повинен приймати, і тим самим поліпшує його прихильність до лікування. Метааналіз 9 досліджень щодо порівняння фіксованої комбінації з монотерапією в лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом, АГ, туберкульозом показав, що прихильність до лікування фіксованою комбінацією була більшою на 26 % [17, 18]. Субаналіз досліджень з АГ показав збільшення на 24 % прихильності до лікування на тлі фіксованої комбінації порівняно з вільною комбінацією [10].

**Мета роботи** – виявити пацієнтів з істинною резистентною артеріальною гіпертензією та оцінити їхню прихильність до лікування із застосуванням фіксованої комбінації антигіпертензивних препаратів.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження було залучено 1146 пацієнтів з резистентною АГ. Рівень офісного АТ при прийомі 3 і більш як 3 антигіпертензивних препаратів становив  $\geq 140/90$  мм рт. ст. (середній рівень САТ/ДАТ при надходженні у відділення симптоматичних гіпертензій становив  $(174,60/100,50 \pm 0,64/0,38)$  мм рт. ст.).

Обстеження пацієнтів та діагностику АГ здійснювали відповідно до Настанови та Уніфікованого клінічного протоколу надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», затверджених Наказом МОЗ № 384 від 24.05.2012 р. [1].

**Критерії залучення.** У дослідження залучали чоловіків та жінок віком понад 18 років за умови, що середній рівень офісного АТ був більшим за  $140/90$  мм рт. ст., виміряного в першій половині дня в положенні сидячи, за умов прийому 3 і більш як 3 антигіпертензивних препаратів.

**Критерії незалучення.** У дослідження не залучали вагітних жінок, пацієнтів із некомпенсованими захворюваннями печінки (рівні АСТ, АЛТ більш у три рази за верхню межу норми), серцевою недостатністю вище II функціонального класу (за Нью-Йоркською класифікацією), перенесеним інфарктом міокарда або гострим порушенням мозкового кровообігу менше ніж 3 місяці тому, декомпенсованим цукровим діабетом, після хірургічних втручань менше ніж 3 місяці тому, пацієнтів з вираженими ментальними порушеннями, набутими або вродженими вадами серця, нестабільною стенокардією, гострою серцевою недостатністю, а також пацієнтів, які брали участь в іншому дослідженні.

Це клінічне дослідження проводили відповідно до Закону України «Про клінічні засоби» та за етичними принципами, викладеними в Гельсінській декларації, а також згідно з «Інструкцією з проведення клінічних досліджень та експертизою матеріалів при клінічних дослідженнях», затверджених наказом МОЗ України від 01.11.2000 р.

Усім пацієнтам на початку проводили такі дослідження: вимірювання маси тіла та зросту, розрахунок індексу маси тіла (ІМТ), вимірювання офісного САТ, ДАТ та частоти скорочень серця (ЧСС), добове моніторування АТ, біохімічне дослідження крові: визначення рівнів калію, натрію, креатиніну, сечової кислоти, АЛТ, АСТ, білірубину, глюкози, ліпідного обміну крові, зокрема вмісту загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів високої щільності, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності, індексу атерогенності; частині пацієнтів визначали рівні тиреоїдного гормону, трийодтироніну, тироксину, реніну, альдостерону, відношення ренін/альдостерон, вміст метанефринів у добовій сечі; частині пацієнтів визначали швидкість поширення пульсової хвилі артеріями еластичного та м'язового типів, визначали центральний САТ; частині пацієнтів проводили комп'ютерну томографію з внутрішньовенним контрастуванням або без нього для заперечення вторинної АГ та визначення структури ниркових артерій. Прихильність до лікування визначали за допомогою опитувальника Моріскі – Гріна [8].

**Опитувальник Моріскі – Гріна  
(у модифікованій шкалі) (ММАС-8)  
щодо прихильності пацієнтів до лікування**

1. Забували Ви коли-небудь випити таблетки для зниження тиску? (Так / Ні)
2. За останні 2 тижні чи бували у Вас дні, коли Ви не приймали ніяких антигіпертензивних препаратів? (Так / Ні)
3. Чи припиняєте прийом препаратів через погіршення Вашого стану після їхнього прийому? (Так / Ні)
4. Коли Ви подорожували або залишали свій будинок, забували Ви іноді взяти свої таблетки? (Так / Ні)
5. Чи приймали Ви таблетки вчора? (Так / Ні)
6. Коли Ви почувалися добре і АТ був у межах норми, чи припиняли Ви прийом препаратів? (Так / Ні)
7. Чи турбує Вас план прийому антигіпертензивних препаратів? (Так / Ні)
8. Як часто Вам важко згадати про прийом усіх антигіпертензивних препаратів: а) ніколи/рідко; б) рідко; в) іноді; г) зазвичай; д) завжди?

Ми додали в опитувальник такі запитання:

9. Чи впливає на прийом Вами препаратів розмір таблетки? (Так / Ні)
10. Якби у Вас був вибір, яку таблетку Ви б узяли: а) меншого розміру; б) більшого розміру; в) немає значення?

САТ і ДАТ вимірювали на початку дослідження, після семиденної (в разі необхідності) відміни

всіх антигіпертензивних препаратів та в кінці лікування. АТ вимірювали в кабінеті лікаря в положенні сидячи тричі з інтервалом 1–2 хвилини за допомогою апарата Omron HEM 705IT (OmronHealth Care), визначали середнє з трьох вимірювань. ЧСС визначали після другого вимірювання.

ІМТ визначали за формулою:  $ІМТ = \text{маса тіла} / (\text{зріст})^2$  (кг/м<sup>2</sup>). Діагноз надмірної маси тіла або ожиріння встановлювали відповідно до критеріїв ВООЗ (1997). Надмірну масу тіла встановлювали при значенні ІМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>, ожиріння І ступеня – 30–34,9 кг/м<sup>2</sup>, ожиріння II ступеня – 35–39,9 кг/м<sup>2</sup>, ожиріння III ступеня – більш ніж 40,0 кг/м<sup>2</sup>.

Для визначення прихильності до лікування в частині пацієнтів проводили визначення препаратів у сечі в центральній лабораторії за методом хроматографії [24, 26]. Усі пацієнти, вибрані для визначення препаратів у сечі, приймали фіксовану комбінацію валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид у максимально переносимій дозі.

Біохімічне дослідження крові виконували на автоматичному біохімічному аналізаторі А25 (BioSystems, Іспанія) в лабораторії ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. За рівнем креатиніну розраховували швидкість клубочкової фільтрації з використанням формули СКД-ЕРІ, затвердженої рекомендаціями Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2020 р. [11].

Ехокардіографію (ЕхоКГ) виконували за допомогою ультразвукового діагностичного апарату Imagic Agile (Kontron Medical, Франція) в М- та В-режимі за стандартним протоколом [16]. Визначали: розмір аорти, лівого передсердя, кінцеводіастолічний та кінцевосистолічний розміри лівого шлуночка (ЛШ), кінцевосистолічний і кінцеводіастолічний об'єми ЛШ, фракцію викиду ЛШ. Масу міокарда ЛШ розраховували за формулою Американського товариства ехокардіографії (American Society of Echocardiography), використання якої рекомендовано Європейським товариством гіпертензії (European Society of Hypertension) та Європейським товариством кардіологів (European Society of Cardiology) [16].

Усі пацієнти приймали стандартизовану медикаментозну антигіпертензивну терапію, що містила групи антигіпертензивних препаратів, рекомендовані Європейським товариством гіпертензії для лікування хворих з АГ [29]. Препарати призначали відповідно до клінічних показань у кожного пацієнта та з урахуванням індивідуальної переносимості кожного препарату.

Лікування відбувалося в режимі «реальної практики»: після призначення терапії хворі продо-

вжували амбулаторний прийом антигіпертензивних препаратів під наглядом лікаря за місцем проживання, їм не коригували терапію впродовж періоду між обстеженнями.

Для аналізу прихильності пацієнтів до лікування було відібрано 12 пацієнтів з істинною резистентною АГ, у яких не фіксували досягнення цільового рівня АТ за умов призначення 3 препаратів. Цим хворим визначали наявність препаратів у сечі. Термін спостереження за такими пацієнтами становив 12 місяців.

На основі отриманих показників було створено базу даних у системі програми IBM SPSS Statistics 21. Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою програмного забезпечення IBM Statistics SPSS 21. Оскільки вибірка підлягала нормальному розподілу, для аналізу даних використовували стандартні методи описової статистики з розрахунком таких показників:  $M$  – середня арифметична величина,  $m$  – похибка стандартного відхилення від середньої арифметичної величини, мода, медіана, розмах вибірки, максимальне та мінімальне значення величини,  $p$  – коефіцієнт статистичної значущості. Статистично значущою вважали відмінність  $p < 0,05$ . Статистичну значущість результатів визначали за допомогою парного двовибіркового тесту з використанням  $t$ -критерію Стьюдента для середніх величин, кореляційний аналіз для незалежних варіант, парний факторний кореляційний аналіз з розрахунком  $r$  – коефіцієнта кореляції за Спірменом та багатофакторний регресійний аналіз, критерій  $\chi^2$  (хі-квадрат). Статистично значущою вважали кореляцію між двома варіантами за умов  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ

Структуру пацієнтів із резистентною АГ ми представили в публікації [31], в якій оцінювали поширеність основних клінічних станів серед пацієнтів із резистентною АГ. Середній вік хворих становив ( $57,9 \pm 0,37$ ) року. Жінок порівняно з чоловіками було більше – 62,7 і 36,7 %. У 95,1 % пацієнтів виявлено есенціальну АГ: II ступеня – 72,4 %, III ступеня – 21,7 %, I ступеня – 1,0 %. У 4,9 % пацієнтів виявлено вторинну артеріальну гіпертензію, в структурі якої найбільшу частку мали ренопаренхіматозна гіпертензія та аденома наднирникової залози з гіперальдостеронізмом. Дисліпідемію виявлено у 64,8 % пацієнтів. Ожиріння спостерігали майже у 40 % хворих. Ішемічну хворобу серця виявляли у 42 % хворих, без перенесеного інфаркту міокарда в анамнезі. Порушення мозкового кровообігу в анамнезі або транзиторна ішемічна атака

були зареєстровані в 15,8 % пацієнтів. Фібриляцію передсердь відзначали у 8,1 % пацієнтів з резистентною АГ, що значно частіше, ніж у загальній популяції за даними епідеміологічних досліджень [1]. Цукровий діабет 2-го типу був у 16,6 % хворих. Патологію щитоподібної залози спостерігали у 10,4 % пацієнтів, серед порушень її функції найчастіше траплявся гіпотиреоз.

У роботі ми ставили за мету оцінити саме ступінь прихильності пацієнтів з резистентною АГ до лікування антигіпертензивними препаратами за даними визначення препаратів у сечі.

За кількістю антигіпертензивних препаратів пацієнти розподілялися так: 51,4 % пацієнтів приймали 3 антигіпертензивні препарати; 48,6 % – 4-6 препаратів, з-поміж них 37,1 % пацієнтів приймали 4 препарати, 9,1 % – 5 препаратів, 2,4 % – 6 препаратів. Загалом ступінь зниження офісного АТ у пацієнтів, що приймали 3 антигіпертензивних препарати і більше, становив для САТ ( $43,47 \pm 0,65$ ) мм рт. ст., для ДАТ – ( $20,33 \pm 0,74$ ) мм рт. ст. ( $p < 0,001$  для обох значень).

Аналіз ступеня зниження АТ залежно від кількості препаратів показав, що зниження ДАТ у пацієнтів, що приймали 3 препарати, статистично значуще не відрізнявся від такого в пацієнтів, що приймали 4 і більше препаратів, і становило відповідно 19,88 та 20,81 мм рт. ст.; офісний САТ статистично значуще більше знизився в пацієнтів, що приймали 4 та більше препаратів, порівняно з таким у пацієнтів, що приймали 3 препарати, – відповідно на 45,78 і 41,3 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ).

Частота призначення фіксованих комбінацій у пацієнтів, що досягли цільового рівня АТ, була майже 80 %, що було статистично значуще більше порівняно з групою хворих, які не досягли цільового рівня АТ (67 %), тобто можна стверджувати, що пацієнти, які приймали фіксовані комбінації антигіпертензивних препаратів, частіше досягали цільового рівня АТ, ніж пацієнти, що приймали вільні комбінації (табл. 1).

У 355 (31 %) пацієнтів не вдалося досягти цільового рівня офісного АТ. Тобто в них була істинна резистентна АГ. Чим вищий був ступінь АГ, тим гірше знижувався САТ. У пацієнтів із порушеною толерантністю до вуглеводів гірше знижувався САТ. У пацієнтів із гіпертензивним серцем гірше знижувався як САТ, так і ДАТ. У пацієнтів із хронічною хворобою нирок гірше знижувався ДАТ. У пацієнтів з нефропатією гірше знижувався САТ. Чим вищий рівень креатиніну в пацієнтів, тим гірше знижувався САТ. Підвищений індекс атерогенності сприяв гіршому зниженню ДАТ. При вищому рівні калію крові гірше знижувався ДАТ. Чим більший був ІММ ЛШ, тим більше знижувався САТ (табл. 2).



Таблиця 1

**Частота лікарських призначень препаратів у пацієнтів із досягненням та недосягненням цільового САТ**

Препарат	Частота призначення в групах	
	Досягнуто цільового САТ (n=791)	Не досягнуто цільового САТ (n=355)
ІАПФ	65,7	66,1
Антагоністи кальцію	67,7	79,7*
Бета-адреноблокатори	76,7	75,7
Діуретики	92,9	91,0
Блокатори рецепторів ангіотензину II	33,7	34,6
Препарати центральної дії	12,4	27,6*
Альфа-адреноблокатори	2,1	3,3
Препарати у вигляді фіксованих комбінацій	79,5	67,1*
Ацетилсаліцилова кислота	75,7	60,8*
Статини	69,3	63,5
Блокатори рецепторів альдостерону	10,9	18,3**

Показник статистично значуще відрізняється від такого у хворих, які досягли цільового рівня САТ: \*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p = 0,002$ . ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту.

Пацієнтам із недосягненням цільового рівня АТ (n=355) було проведено анкетування за опитувальником Моріскі – Гріна. Для аналізу впливу фіксованої комбінації на прихильність до лікування ми використали дані дослідження ТРИМАРАН. За даними опитувальника прихильності до лікування Моріскі – Гріна, в групі терапії фіксованою комбінацією у 50 пацієнтів з резистентною АГ на тлі фіксованої потрібної комбінації валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид прихильність до лікування статистично значуще поліпшувалася за всіма питаннями анкети. Дані були представлені в рамках дослідження ТРИМАРАН, результати опубліковані нами раніше [32].

Пацієнти статистично значуще менше стали забувати приймати таблетки, терапія стала стабільною та регулярною, набагато менше стало випадків припинення прийому препаратів через погіршення стану пацієнта після їхнього прийому, усі 100 % пацієнтів напередодні візиту до лікаря приймали антигіпертензивні препарати, пацієнти припинили самі відмінити собі терапію, навіть якщо добре почувалися на тлі лікування, пацієнтів набагато менше турбував незручний режим прийому препаратів. Ми ввели до анкети два додаткових питання 9 та 10 щодо розміру таблетки. Розмір таблетки для пацієнтів мав значення тільки у 11,4 % пацієнтів на початку дослідження, та значуще не змінився через 3 місяці лікування. Але

якби в пацієнтів був вибір, то 60 % із них вибрали б таблетку меншого розміру.

Для оцінки прихильності до терапії за вмістом препаратів у сечі в пацієнтів з резистентною АГ проводили стандартизацію терапії фіксованою потрібною комбінацією валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид та визначали наявність препаратів (валсартан) у сечі в центральній лабораторії. Пацієнти були попереджені про визначення препаратів у сечі. Виявлено, що 25 % пацієнтів (n=3) не приймали препарати навіть тоді, коли їм не потрібно було їх купувати за власні кошти – вони їх отримували безкоштовно. Тобто економічний чинник неприхильності до лікування був вилучений відразу. За даними опитувальника Моріскі – Гріна ці пацієнти старанно та регулярно приймали препарат і в жодному разі не підтверджували той факт, що вони не приймали призначену антигіпертензивну терапію.

Надалі пацієнти зізналися в тому, що не приймають призначене лікування у вигляді фіксованої комбінації, тільки після повторного обговорення проблем прихильності до лікування і повторного надання доказів того, що препарат не виявлений у сечі. Логічно пояснити, чому вони не приймали препарати, пацієнти не могли. Після кількох бесід про необхідність прийому препаратів та ризику для здоров'я у вигляді розвитку ускладнень, зокрема гострого порушення мозкового кровообігу або

Таблиця 2

**Кореляційний аналіз за Спірменом залежно від ступеня зниження офісного АТ**

Показник	Зниження САТ	Зниження ДАТ
Гіпертонічна хвороба II стадії	$r=-0,071, p=0,028$	
Порушення толерантності до вуглеводів	$r=-0,068, p=0,036$	
Гіпертензивне серце	$r=-0,079, p=0,014$	$r=-0,112, p<0,001$
Хронічна хвороба нирок		$r=-0,075, p=0,02$
Нефропатія	$r=-0,084, p=0,009$	
Індекс атерогенності		$r=-0,142, p=0,032$
Калій сироватки крові		$r=-0,072, p=0,027$
Креатинін сироватки крові	$r=-0,078, p=0,016$	
Товщина міжшлуночкової перегородки за даними ЕхоКГ	$r=0,174, p<0,001$	
Товщина задньої стінки ЛШ за даними ЕхоКГ	$r=0,162, p<0,001$	$r=0,076, p=0,025$
ІММ ЛШ за даними ЕхоКГ	$r=0,206, p<0,001$	

Таблиця 3

**Динаміка офісного САТ, ДАТ та ЧСС ( $m \pm SD$ ) ( $n=12$ )**

Показник	Візит 1 (скринінг)	Візит 2 (через 4 тиж)	Візит 3 (через 8 тиж)	Візит 4 (через 12 тиж)	Візит 5 (через 6 міс)	Візит 6 (через 12 міс)
САТ, мм рт. ст.	172,60±17,28	154,60±15,27*	145,50±14,99*	138,10±13,62*	136,30±12,74*	137,10±11,59*
ДАТ, мм рт. ст.	104,00±12,01	95,30±10,07*	92,30±11,37*	89,50±12,27*	86,70±14,63*	87,30±12,27*
ЧСС за 1 хв	75,40±12,34	73,90±11,22	72,80±9,74	74,20±10,65	75,20±11,05	73,40±11,45

\* – Показник статистично значуще відрізняється від такого під час першого візиту ( $p<0,05$ ).

розвитку інфаркту міокарда, в разі відмови від регулярного прийому препаратів пацієнти змінили своє ставлення до призначеного лікування, відновили прийом препаратів на регулярній основі, у них стабілізувався АТ.

Зниження офісного АТ у пацієнтів, які отримували стандартизовану терапію валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид і які визначали рівень препаратів у сечі, представлено в *табл. 3*. Отже, досягнення цільових рівнів АТ спостерігали через 12 тижнів після початку лікування.

## ОБГОВОРЕННЯ

Дані дослідження зіставні з результатами інших досліджень. Так, D. Poldermans і співавтори [22] порівнювали ефективність та переносимість комбінації амлодипіну 5–10 мг і валсартану 160 мг

порівняно з комбінацією лізиноприлу 10–20 мг і гідрохлоротіазиду 12,5 мг у пацієнтів з АГ II стадії ( $n=130$ ) протягом 6 тижнів. Зниження офісного САТ/ДАТ в групі амлодипіну/валсартану становило – 35,8/28,6 мм рт. ст., в групі лізиноприлу/гідрохлоротіазиду – 31,8/27,6 мм рт. ст. Зниження ДАТ < 90 мм рт. ст. становило відповідно 79,7 % та 77,3 %. Досягнення цільових рівнів АТ < 140/90 мм рт. ст. становило 67,2 % та 56,1 % відповідно в групах амлодипіну/валсартану і лізиноприлу/гідрохлоротіазиду. Частота зафіксованих побічних реакцій статистично значуще не відрізнялася між групами: у 40,6 % пацієнтів у групі амлодипіну/валсартану та у 31,8 % в групі лізиноприлу/гідрохлоротіазиду. Найчастіше в групі амлодипіну/валсартану спостерігали головний біль (10,9 %) та периферійні набряки (7,8 %), у групі лізиноприлу/гідрохлоротіазиду – діарею (6,1 %) і фарингіт (6,1 %). У жодній із груп не було зареєстровано

запаморочення або колапсу. Так, периферійні набряки частіше відзначали в групі амлодипіну/валсартану порівняно з групою лізиноприлу/гідрохлоротіазиду – відповідно 7,8 та 1,5 % ( $p < 0,05$ ), кашель траплявся навпаки менше в групі амлодипіну/валсартану порівняно з групою лізиноприлу/гідрохлоротіазиду – 1,6 і 3,0 % ( $p < 0,05$ ). Середні показники офісного АТ у цьому дослідженні становили  $> 170/112$  мм рт. ст. Тяжка гіпертензія важко контролюється та потребує багатокомпонентної терапії. У пацієнтів віком понад 65 років переважала ізольована систолічна АГ. Це дослідження показало переваги прийому комбінації амлодипіну/валсартану у зниженні АТ порівняно з прийомом комбінації лізиноприлу/гідрохлоротіазиду в пацієнтів з тяжкою гіпертензією САТ  $\geq 180$  мм рт. ст. та в пацієнтів віком понад 65 років – відповідно 43,0/26,1 та 31,2/21,7 мм рт. ст. ( $p < 0,05$  для усіх значень) [4, 5, 11, 12, 52].

Важливим фактором для ефективності довготривалої терапії є її переносимість не тільки в короткостроковий, а й у довгостроковий період. У дослідженні D. Poldermans і співавторів побічних реакцій було відносно небагато в обох групах лікування та вони мали переважно м'який і помірний характер [22]. Профіль безпеки, однак, не можна переносити з короткострокових результатів на довгострокові. Довготривалий ризик комбінації ІАПФ/діуретик може мати довгострокові потенційні метаболічні ефекти, пов'язані з використанням діуретика або кашлю на тлі прийому ІАПФ [12, 15, 25]. Тому необхідно неодноразово аналізувати та зважувати ризики комбінації антагоніст кальцію /блокатор рецепторів до ангіотензину II у виникненні периферійних набряків у короткострокових дослідженнях [23].

Як відомо, прихильність пацієнтів до лікування зі збільшенням компонентів терапії пропорційно зменшується [26, 28, 29], тоді як фіксована комбінація поліпшує прихильність до лікування [21].

У дослідженні P. Trenkwalder і співавторів вивчали вплив комбінації амлодипіну 10 мг з валсартаном 160 мг на зниження АТ у пацієнтів з неконтрольованою АГ, які попередньо перебували на лікуванні комбінацією раміприл 5 мг / фелодипін 5 мг [27]. У цьому 10-тижневому дослідженні за участю 133 пацієнтів досягнення цільових рівнів АТ ( $< 140/90$  мм рт. ст.) на тлі комбінації амлодипіну 10 мг / валсартану 160 мг спостерігали у 63,8 % пацієнтів з помірною АГ. Загальне зниження АТ у дослідженні становило 30,7/14,3 мм рт. ст. У підгрупі пацієнтів віком понад 65 років зниження АТ становило 15,4/8,4 мм рт. ст. на тлі комбінації 10 мг амлодипіну та 160 мг валсартану.

За даними S. Opamil і співавторів у дослідженні EXTRA, які протягом 12 тижнів порівнювали вплив інтенсивного та помірного лікування комбінацією амлодипіну/валсартану – 5 мг/320 мг (зі збільшенням дози до 10 мг/320 мг у групі інтенсивного лікування) або 5 мг/160 мг – у пацієнтів з неконтрольованою АГ на тлі монотерапії блокаторами рецепторів до ангіотензину II (олмесартан 20 або 40 мг) [20]. У дослідженні рандомізовано 728 пацієнтів. За потреби додавали гідрохлоротіазид 12,5–25 мг. Середній офісний АТ на початку дослідження в групі інтенсивного лікування становив 163,9/95,5 мм рт. ст., у групі помірного лікування – 163,3/95,0 мм рт. ст. Інтенсивне лікування статистично значуще знижувало АТ порівняно з помірним лікуванням – відповідно 29,0/14,8 і 25,3/12,3 мм рт. ст. Побічні реакції спостерігали в 36,3 % випадків та у 37,6 % випадків у групах інтенсивного та помірного лікування відповідно. Периферійні набряки відзначали частіше в групі інтенсивного лікування (8,7 %) порівняно з групою помірного лікування (4,5 %). Більшість випадків периферійних набряків мали м'який характер, що не потребувало відміни лікування. Запаморочення та гіпотензію в групі інтенсивного лікування реєстрували у 5,1 та 1,1 % хворих, у групі помірного лікування – у відповідно 3,9 і 0,8 %. Побічні реакції, що призвели до передчасного завершення дослідження, спостерігали у 2,4 % пацієнтів у групі інтенсивного лікування та у 5,3 % пацієнтів у групі помірного лікування (у групі інтенсивного лікування у 2 пацієнтів через набряки, в групі помірного лікування через запаморочення, головний біль, інфаркт міокарда, підвищення АТ та у 2 пацієнтів через периферійні набряки).

У дослідженні S. Aslam і співавторів периферійні набряки на тлі фіксованої комбінації амлодипіну/валсартану виникали значно рідше (5,4 %) порівняно з монотерапією амлодипіном (8,7 %,  $p < 0,05$ ), однак частіше, ніж на тлі монотерапії валсартаном (2,1 %,  $p < 0,001$ ) [2]. У дослідженні D.A. Calhoun і співавторів [7] за участю 2271 пацієнта з помірною гіпертензією лікували хворих протягом 8 тижнів потрібною (амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид з титруванням дози до 10/320/25 мг) або подвійною терапією (амлодипін/валсартан, амлодипін/гідрохлоротіазид, валсартан/гідрохлоротіазид). Досягнення цільових рівнів АТ відзначали в 71 % пацієнтів, які отримували потрібну терапію, та у 45–54 % пацієнтів, які отримували подвійну терапію.

У дослідженні ALLHAT тільки 27 % із 42 418 пацієнтів досягли цільового рівня АТ ( $< 140/90$  мм рт. ст.) на тлі монотерапії. У дослідженні LIFE ( $n=9193$ ) 90 % пацієнтів з АГ та гіпертрофією ЛШ

потребували більше одного препарату для досягнення цільового рівня АТ [5, 10].

L. Holmqvist і співавтори досліджували прихильність до лікування в пацієнтів із резистентною АГ, які контролювали АТ або ні, та вплив факторів, які сприяли неприхильності до лікування. 5846 пацієнтів протягом 2 років пройшли лікування трьома антигіпертензивними препаратами і більше [17]. Пацієнти, в яких досягнуто цільового рівня АТ, були старшими за віком та мали меншу частоту супутнього цукрового діабету. Початково пацієнти мали прихильність понад 80 %. Протягом першого року лікування прихильність знизилася на 11 %, незалежно від контролю АТ. Вищу прихильність спостерігали тільки в пацієнтів із цукровим діабетом та АГ, що автори пояснюють структурованістю лікування такого пацієнта та тим, що важчі пацієнти ретельніше приймають препарати.

За даними дослідження Р. Bhad і співавторів, проведеному в Індії, при комбінованому застосуванні валсартану з гідрохлоротіазидом і амлодипіном протягом 2 тижнів у пацієнтів з АГ концентрація валсартану в плазмі крові збільшувалася на 10–25 %. Відзначено достатню безпечність і добру переносимість терапії [3].

Отже, дані нашого дослідження збігаються з даними багатьох інших досліджень і можна зробити висновок про доцільність призначення в пацієнтів із резистентною АГ фіксованої комбінованої терапії валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: ідея, план дослідження, висновки, редагування статті – Ю.С.; збір матеріалу, статистичний аналіз даних, написання статті – О.Р.*

## Література

1. Горбась І.М., Барна О.М., Сакалош В.Ю., Бакуменко М.А. Оцінка поширеності та контролю факторів ризику серцево-судинних захворювань серед населення та лікарів. Ліки України. 2010. № 1. С. 4–9.
2. Aslam S, Santha T, Leone A, Wilcox C. Effects of amlodipine and valsartan on oxidative stress and plasma methylarginines in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Kidney Int.* 2006;70(12):2109-15. doi:10.1038/sj.ki.5001983. Epub 2006 Oct 25. PMID: 17063175.
3. Bhad P, Ayalasomayajula S, Karan R, Leon S, Riviere GJ, Sunkara G, Jarugula V. Evaluation of pharmacokinetic interactions between amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide in patients with hypertension. *J Clin Pharmacol.* 2011;51(6):933-42. doi:10.1177/0091270010376963. Epub 2010 Sep 17. PMID: 20852001.
4. Bourgault C, Rainville B, Suissa S. Antihypertensive drug therapy in Saskatchewan: patterns of use and determinants in hypertension. *Arch Intern Med.* 2001;161(15):1873-9. doi: 10.1001/archinte.161.15.1873. PMID: 11493129.
5. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S; EXPLOR Trialist Group. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension.* 2010;55(6):1314-22. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148999. Epub 2010 Apr 19. PMID: 20404219.
6. Butts B, Calhoun DA, Denney TS Jr, Lloyd SG, Gupta H, Gaddam KK, Aban I, Oparil S, Sanders PW, Patel R, Collawn JF, Dell'Italia LJ. Plasma xanthine oxidase activity is related to increased sodium and left ventricular hypertrophy in resistant hypertension. *Free Radic Biol Med.* 2019;134:343-9. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.029. Epub 2019 Jan 26. PMID: 30695690; PMCID: PMC6588431.
7. Calhoun DA, Lacourcière Y, Chiang YT, Glazer RD. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. *Hypertension.* 2009;54(1):32-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131300. Epub 2009 May 26. PMID: 19470877.
8. Calvo E, Izquierdo S, Castillo R, César E, Domene G,



- Gómez AB, Guerrero C, Andreu-Periz L, Gómez-Hospital JA, Ariza-Solé A. Can an individualized adherence education program delivered by nurses improve therapeutic adherence in elderly people with acute myocardial infarction? A randomized controlled study. *Int J Nurs Stud*. 2021;120:103975. doi:10.1016/j.ijnurstu.2021.103975. Epub 2021 May 10. PMID: 34102371.
9. Corrao G, Nicotra F, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Merlino L, Fortino I, Cesana G, Mancia G. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. *Hypertension*. 2011;58(4):566-72. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177592. Epub 2011 Aug 8. PMID: 21825231.
  10. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, Black HR, Hamilton BP, Holland J, Nwachuku C, Papademetriou V, Probstfield J, Wright JT Jr, Alderman MH, Weiss RJ, Piller L, Bettencourt J, Walsh SM; ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4(6):393-404. doi: 10.1111/j.1524-6175.2002.02045.x. PMID: 12461301.
  11. De Boer IH, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, Liew A, Michos ED, Navaneethan SD, Olowu WA, Sadusky T, Tandon N, Tuttle KR, Wanner C, Wilkens KG, Zoungas S, Lytvyng L, Craig JC, Tunnicliffe DJ, Howell M, Tonelli M, Cheung M, Earley A, Rossing P. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int*. 2020;98(4):839-48. doi:10.1016/j.kint.2020.06.024.
  12. Destro M, Luckow A, Samson M, Kandra A, Brunel P. Efficacy and safety of amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in patients with stage 2 hypertension: a randomized, double-blind, multicenter study: the EX-EFFeCTS Study. *J Am Soc Hypertens*. 2008;2(4):294-302. doi:10.1016/j.jash.2008.01.004. Epub 2008 Jun 2. PMID: 20409909.
  13. Dragomir A, Côté R, Roy L, Blais L, Lalonde L, Bérard A, Perreault S. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. *Med Care*. 2010;48(5):418-25. doi: 10.1097/MLR.0b013e3181d567bd. PMID: 20393367.
  14. Flack JM. Epidemiology and unmet needs in hypertension. *J Manag Care Pharm*. 2007;13(8 Suppl B):2-8. doi: 10.18553/jmcp.2007.13.s8-a.2. PMID: 17970612.
  15. Fogari R, Zoppi A, Derosa G, Mugellini A, Lazzari P, Rinaldi A, Fogari E, Preti P. Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2007;21(3):220-4. doi: 10.1038/sj.jhh.1002140. Epub 2007 Jan 11. PMID: 17215848.
  16. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, Carroll BA, Eliasziw M, Gocke J, Hertzberg BS, Katanick S, Needleman L, Pellerito J, Polak JF, Rholl KS, Wooster DL, Zierler RE. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis – Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology*. 2003;229(2):340-6. doi:10.1148/radiol.2292030516.
  17. Holmqvist L, Boström KB, Kahan T, Schiöler L, Qvarnström M, Wettermark B, Hjerpe P, Hasselström J, Manhem K. Drug adherence in treatment resistant and in controlled hypertension-Results from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database (SPCCD). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27(3):315-21. doi: 10.1002/pds.4388. Epub 2018 Jan 19. PMID: 29349834.
  18. Kjeldsen SE, Jamerson KA, Bakris GL, Pitt B, Dahlöf B, Velazquez EJ, Gupte J, Staikos L, Hua TA, Shi V, Hester A, Tuomilehto J, Ostergren J, Ibsen H, Weber M; Avoiding Cardiovascular events through COMBination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension Investigators. Predictors of blood pressure response to intensified and fixed combination treatment of hypertension: the ACCOMPLISH study. *Blood Press*. 2008;17(1):7-17. doi:10.1080/08037050801972857. PMID: 18568687.
  19. Neutel JM, Smith DH. Improving patient compliance: a major goal in the management of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2003;5(2):127-32. doi:10.1111/j.1524-6175.2003.00495.x. PMID: 12671325; PMCID: PMC8101871.
  20. Oparil S, Giles T, Ofili EO, Pitt B, Seifu Y, Hilker R, Samuel R, Sowers JR. Moderate versus intensive treatment of hypertension with amlodipine/valsartan for patients uncontrolled on angiotensin receptor blocker monotherapy. *J Hypertens*. 2011;29(1):161-70. doi:10.1097/HJH.0b013e32834000a7. PMID: 21045734; PMCID: PMC3682653.
  21. Philipp T, Smith TR, Glazer R, Wernsing M, Yen J, Jin J, Schneider H, Pospiech R. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther*. 2007;29(4):563-80. doi:10.1016/j.clinthera.2007.03.018. PMID: 17617280.
  22. Poldermans D, Glazes R, Kargiannis S, Wernsing M, Kaczor J, Chiang YT, Yen J, Gamboa R, Fomina I. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension. *Clin Ther*. 2007;29(2):279-89. doi:10.1016/j.clinthera.2007.02.003. PMID: 17472820.
  23. Schrader J, Salvetti A, Calvo C, Akpınar E, Keeling L, Weisskopf M, Brunel P. The combination of amlodipine/valsartan 5/160 mg produces less peripheral oedema than amlodipine 10 mg in hypertensive patients not adequately controlled with amlodipine 5 mg. *Int J Clin Pract*. 2009;63(2):217-25. doi:10.1111/j.1742-1241.2008.01977.x. PMID: 19196360; PMCID: PMC2705817.
  24. Simpson J, Jackson CE, Haig C, Jhund PS, Tomaszewski M, Gardner RS, Tsorlalis Y, Petrie MC, McMurray JJV, Squire IB, Gupta P. Adherence to prescribed medications in patients with heart failure: insights from liquid chromatography-tandem mass spectrometry-based urine analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;7(4):296-301. doi:10.1093/ehjcvp/pvaa071. PMID: 32597982; PMCID: PMC8302254.
  25. Solomon SD, Verma A, Desai A, Hassanein A, Izzo J, Oparil S, Lacourciere Y, Lee J, Seifu Y, Hilker RJ, Rocha R, Pitt B; Exforge Intensive Control of Hypertension to Evaluate Efficacy in Diastolic Dysfunction Investigators. Effect of intensive versus standard blood pressure lowering on diastolic function in patients with uncontrolled hypertension and diastolic dysfunction. *Hypertension*. 2010;55(2):241-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.138529. Epub 2009 Dec 7. PMID: 19996069.

26. Tomaszewski M, White C, Patel P, Masca N, Damani R, Hepworth J, Samani NJ, Gupta P, Madira W, Stanley A, Williams B. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart*. 2014;100(11):855-61. doi:10.1136/heartjnl-2013-305063. Epub 2014 Apr 2. PMID: 24694797; PMCID: PMC4033175.
27. Trenkwalder P, Schaeztl R, Borbas E, Handrock R, Klebs S. Combination of amlodipine 10 mg and valsartan 160 mg lowers blood pressure in patients with hypertension not controlled by an ACE inhibitor/CCB combination. *Blood Press Suppl*. 2008;2:13-21. doi:10.1080/08038020802488855. PMID: 19205092.
28. Volpe M, Brommer P, Haag U, Miele C. Efficacy and tolerability of olmesartan medoxomil combined with amlodipine in patients with moderate to severe hypertension after amlodipine monotherapy: a randomized, double-blind, parallel-group, multicentre study. *Clin Drug Investig*. 2009;29(1):11-25. doi:10.2165/0044011-200929010-00002. PMID: 19067471.
29. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019 Feb 1;40(5):475. PMID: 30165516.
30. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13. doi:10.1016/S0140-6736(02)11911-8. Erratum in: *Lancet*. 2003 Mar 22;361(9362):1060. PMID: 12493255.
31. Рековець О.Л., Торбас О.О., Кушнір С.М., Пономарева Г.В., Примак Г.Ф., Граніч В.М., Крушинська Н.А., Поліщук С.А., Сидоренко П.І., Сіренко Ю.М. Структура пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією. Артеріальна гіпертензія. 2018. № 1 (57). С. 46–66.
32. Рековець О.Л., Сіренко Ю.М., Торбас О.О., Кушнір С.М., Примак Г.Ф. Зміни артеріального тиску при добовому моніторингу в пацієнтів з артеріальною гіпертензією в дослідженні Тримаран (переваги потрійної фіксованої комбінації над подвійною) Артеріальна гіпертензія. 2019. № 1 (63). С. 17–32.

## Adherence to treatment in patients with resistant arterial hypertension

O.L. Rekovets, Yu.M. Sirenko

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**The aim** – to identify patients with true resistant arterial hypertension and to assess patients' adherence to treatment on the background of a fixed combination of antihypertensive drugs.

**Materials and methods.** 1146 patients with resistant hypertension were included in the study. Men and women over the age of 18 were included, provided that the average level of office blood pressure (BP) was greater than 140/90 mm Hg, when taking 3 or more antihypertensive drugs. Morisky – Green Questionnaire (in a modified scale) (MMAS-8) on patient adherence to treatment. To determine adherence to treatment in some patients, determination of drugs in urine was carried out in the central laboratory. All patients were initially subjected to the following tests: measurement of office SBP, DBP and heart rate, daily monitoring of BP, biochemical blood test.

**Results and discussion.** 51.4 % of patients took 3 antihypertensive drugs. 48.6 % took 4-6 antihypertensive drugs: among them, 4 drugs – 37.1 %, 9.1 % – took 5 drugs, and 2.4 % – 6 drugs. The degree of decrease in office BP among patients taking 3 or more antihypertensive drugs was  $43.47 \pm 0.65$  mm Hg for systolic BP, and  $20.33 \pm 0.74$  mm Hg for diastolic BP ( $p < 0.001$  for both values). 355 (31 %) patients failed to achieve the target level of office BP. They had true resistant hypertension. According to the Morisky – Green adherence questionnaire, on the background of the fixed triple combination of valsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide, there was a significant improvement in adherence for all questions of the questionnaire. Patients began to forget to take pills significantly less, therapy became stable and regular, there were much fewer cases of stopping taking drugs due to deterioration of the patient's condition after taking them, all 100 % of patients took antihypertensive drugs on the eve of the visit to the doctor, patients stopped canceling therapy due to their well-being at against the background of treatment, much fewer patients were bothered by the inconvenient regimen of taking drugs. Patient pill size was significant in only 11.4 % of patients at baseline and did not significantly change after 3 months of treatment with the fixed triple combination. But if patients had a choice, 60 % of them would choose the smaller pill. According to the determination of drugs in urine among 12 patients, we found that 25 % of patients ( $n=3$ ) did not take drugs at all.

**Conclusions.** Resistant arterial hypertension was found in 31 % of patients taking 3 or more antihypertensive drugs. When determining adherence to treatment based on the detection of drugs in urine, 25 % of patients with resistant arterial hypertension did not take the prescribed drugs at all, that is, they had pseudo-resistance.

**Key words:** resistant arterial hypertension, adherence to treatment, pseudo-resistance.