

ПРЕИМУЩЕСТВА МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АГ

ADVANTAGES OF MULTICOMPONENT ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

**E. Koshurnikova
V. Mishlanov
M. Sakhipov
A. Garaev
M. Kozlovskaya**

Summary. In the article the analysis of tax systems and the dynamics of small and medium business in Russia. The classification of taxes and fees, a comparison of special tax regimes: the simplified system of taxation and the single tax on imputed income. Main directions of reforming the system of taxation of small and medium businesses.

Knowledge and understanding of the pathogenesis of arterial hypertension (AH) is the basis for the appointment of antihypertensive therapy (AHT). The prognosis of AH is directly related to the effective reduction of blood pressure (BP) to the target indicators. However, the low adherence of patients to “lifelong” therapy does not allow achieving these goals. The appointment of one drug does not always allow to reduce the BP level to the required figures, so at the moment combined AHT has become the leading link in the fight against AH. The use of fixed combinations “in one tablet” increases the compliance and effectiveness of therapy, thus improving the quality of life of the population. Moreover, most patients with AH require ≥ 2 classes of antihypertensive drugs to achieve the target blood pressure level ($\leq 130/80$ mmHg). Compared with the use of higher doses of one class of drugs, the combination of several classes of drugs works synergistically with a stronger and faster decrease in BP and fewer side effects when prescribed as initial therapy.

Keywords: blood pressure, arterial hypertension, risk of cardiovascular complications.

Кошурникова Екатерина Петровна

К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Пермский государственный
медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»

Минздрава России
ekaterina_koshur@mail.ru

Мишланов Виталий Юрьевич

Д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, ФГБОУ ВО
«Пермский государственный медицинский университет
им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России

Сахипов Марат Артурович

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский
университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России

Гараев Амир Тимурович

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский
университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России

Козловская Марина Александровна

К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Пермский государственный
медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»

Минздрава России

Аннотация. Знание и понимание патогенеза развития гипертонической болезни (ГБ) лежит в основе назначения антигипертензивной терапии (АГТ). Прогноз ГБ непосредственно связан с эффективным снижением уровня артериального давления (АД) до целевых показателей. Однако низкая приверженность пациентов к «пожизненной» терапии не дает достичь данных целей. Назначение одного препарата не всегда позволяет снизить уровень АД до необходимых цифр, поэтому в настоящий момент комбинированная АГТ стала ведущим звеном в борьбе с ГБ. Применение фиксированных комбинаций «в одной таблетке» повышает комплаентность и эффективность терапии, таким образом, улучшая качество жизни населения. Более того, большинству пациентов с артериальной гипертензией (АГ) требуется ≥ 2 классов антигипертензивных препаратов для достижения целевого уровня АД ($\leq 130/80$ мм рт.ст.). По сравнению с использованием более высоких доз одного класса препаратов, сочетание нескольких классов препаратов работает синергично с более сильным и быстрым снижением АД и меньшим количеством побочных эффектов при назначении в качестве начальной терапии.

Ключевые слова: артериальное давление, артериальная гипертензия, степень риска сердечно-сосудистых осложнений.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее часто встречающимся синдромом при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, способным значительно озлокачивать их течение и как следствие являться причиной частой инвалидизации и смертно-

сти людей. В Российской Федерации АГ является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем ввиду широкой распространенности: в 2015 году глобальная распространенность АГ оценивалась в 1,13 миллиарда, с распространенностью более 150 миллионов в Центральной и Восточной Европе, а по прогнозам множества исследований к 2025 году число людей с АГ

увеличится на 15–20%, достигнув почти 1,5 миллиарда человек, поэтому терапия ГБ лежит в основе её эпидемиологической значимости во всем мире [1].

Адекватный контроль артериального давления (АД), повышение приверженности пациентов к лечению являются основной задачей врачей, цель которой достигается путем выбора оптимальной и рациональной антигипертензивной терапии (АГТ). Снижение уровня АД до целевых показателей и его поддержание, комплаентность пациентов, регресс поражения органов-мишеней, благоприятный прогноз по качеству и продолжительности жизни являются основными постулатами назначения АГТ [1]. ГБ является одним из наиболее дорогостоящих по лечению заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), вследствие пожизненного приема препаратов в обязанности врача входит решение задач фармако-экономического плана [6].

Сегодня, основываясь на данные клинических рекомендаций, при лечении ГБ используются 5 основных классов лекарственных препаратов: диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), β -адреноблокаторы (β -АБ), блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК), блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА) [3,8]. Именно комбинированная АГТ в одной таблетке зарекомендовала себя как наиболее эффективный и безопасный метод фармакотерапии, повышающий приверженность пациентов к лечению. Клинические исследования UKPDS, HOT, RENAAL и MDRD свидетельствуют о необходимости включения 2-х и более препаратов в составе АГТ для достижения целевых значений уровня АД [2]. Применение комбинированной АГТ неуклонно растет: особое внимание уделяется «стартовым» 2-х и более компонентным схемам лечения у пациентов с повышенным АД и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) по шкале SCORE. Ведение таких пациентов возможно, используя фиксированные или свободные комбинации. В научно-исследовательской работе ПИФАГОР 4 около 70% врачей отдают предпочтение использованию комбинированной АГТ в виде назначения свободных (69%), фиксированных (52%) и низкодозовых (20%) ЛС [9].

Цель работы

- ♦ Оценить частоту назначения комбинированной АГТ у пациентов с повышенным уровнем АД и высоким риском сердечно-сосудистых событий.
- ♦ Сравнить фармако-экономическую эффективность моно- и комбинированной АГТ.

Материалы и методы

Исследование было проведено на основе данных кардиологического и терапевтического отделений ГАУЗ

ПК «Городская клиническая больница № 4» г.Перми. Был проведен ретроспективный анализ 102 историй болезней пациентов, находившихся на стационарном лечении основного заболевания, отмеченного в международной классификации болезней — «i11.9», за 2018–2022 года. Для оценки фармако-экономической ценности ЛС была проанализирована их стоимость в аптеках города Пермь: Пермфармация, Планета Здоровья, Аптека59плюс. Анализ данных и статистическая обработка производились вручную с помощью Microsoft Office Excel 2007.

Результаты

Гипертоническая болезнь (ГБ) была зарегистрирована у 36 (35,3%) мужчин и 66 (64,7%) женщин. Средний возраст мужчин составил $57,6 \pm 4$ года, средний возраст женщин — $68,8 \pm 2$ года.

По результатам нашего исследования, процент пациентов, получающих монотерапию, составил 13%, а количество пациентов, находящихся на двух и более компонентной терапии — 83%.

Пациенты, находящиеся на комбинированной терапии: двухкомпонентной — 49%, трехкомпонентной — 28%, четырехкомпонентной — 7%, пятикомпонентной — 2%, шестикомпонентной — 1%.

- ♦ Комбинации, которые назначались в виде монотерапии, иАПФ — у 38% пациентов, β -АБ — у 31%, БРА — у 23%, БМКК- 8%.
- ♦ Наиболее частые комбинации из двух ЛС — БРА и БМКК (31%), иАПФ и диуретик (22%), по 10% и 12% соответственно приходится на комбинации иАПФ и β -АБ, БМКК и β -АБ. По 9% приходится на иАПФ и БМКК, БРА и стимуляторы имидазолиновых рецепторов.
- ♦ Комбинации трехкомпонентной АГТ, наиболее часто встречаемой оказалась комбинация БРА+БМКК+ β -АБ — 18%, вслед за ней иАПФ+БМКК+диуретик –14%, иАПФ+БМКК+ β -АБ –14%, БРА+стимуляторы имидазолиновых рецепторов +БМКК –14%, БРА+стимуляторы имидазолиновых рецепторов + β -АБ –14%, ММК+ β -АБ+стимуляторы имидазолиновых рецепторов –14%. Реже всего назначались комбинации: стимуляторы имидазолиновых рецепторов+ β -АБ+диуретик –7% и иАПФ+диуретик+ β -АБ –иАПФ+диуретик+ β -АБ 3%.
- ♦ Частота произвольных комбинаций: при двухкомпонентной терапии составил 22% случаев, а при трехкомпонентной в 47,8%.
- ♦ При четырехкомпонентной терапии были использованы: БРА + β -АБ + стимуляторы имидазолиновых рецепторов + диуретик, БРА + β -АБ + стимуляторы имидазолиновых рецепторов + БМКК.

- ◆ При пятикомпонентной терапии использовались: БМКК + БРА + стимуляторы имидазолиновых рецепторов + β -АБ + диуретик, а комбинация из шести ЛС состояла из: α -АБ + ИАПФ + БМКК + диуретик + β -АБ + стимуляторы имидазолиновых рецепторов.
- ◆ Для определения затрат была учтена средняя стоимость используемых ЛС в 3-х аптечных сетях г. Пермь. Затраты рассчитывались на период в 1 месяц. Определена средняя стоимость препаратов, применяемых при монотерапии и наиболее часто назначаемых комбинаций ЛС при двух- и трехкомпонентной терапии в произвольных и фиксированных дозах.
- ◆ Средние курсовые затраты при применении монотерапии составили Эналаприл — 135 руб, Лозартан — 208 руб, Индапамид — 83 руб, Биспролол — 276 руб, Амлодипин — 80 руб.
- ◆ Средние курсовые затраты при использовании двухкомпонентной терапии:
 - ◆ Лозартан + Амлодипин: произвольной 248,33 руб, фиксированной 468,66 руб.
 - ◆ Эналаприл + Индапамид: произвольной 201 руб, фиксированной 301,66 руб.
 - ◆ Амлодипин+ Биспролол: произвольной 355 руб, фиксированной, 548,33 руб.
- ◆ Средние курсовые затраты при использовании трехкомпонентной терапии:
 - ◆ Периндоприл+Амлодипин+Индапамид: произвольной 285 руб, фиксированной 505,66.
 - ◆ Лизиноприл+Амлодипин+Биспролол: произвольной 265,33 руб.
 - ◆ Лозартан+Амлодипин+Биспролол: произвольной 349 руб.

По результатам исследования, для лечения эссенциальной артериальной гипертонии монотерапия была назначена 13% пациентов. Так, в крупном исследовании ПИФАГОР 4 монотерапия была назначена у 33% случаев. Низкая приверженность врачей объясняется низкой эффективностью данной схемы терапии. Больные с АГ в большинстве случаев коморбидны с высоким риском ССО, и терапия одной таблеткой не приводит к эффективному снижению АД до целевых значений из-за включения контррегуляторных механизмов. Поэтому все преимущества присуще только рациональным комбинациям АГТ в стандартных дозировках. Результаты крупного англо-скандинавского исследования ASCOT-BPLA подтверждают последнее высказывание: в их работе у пациентов с АГ для достижения целевых показателей АД было необходимо назначение АГТ двумя и более препаратами у 83% больных [2,7].

Основные преимущества рациональной комбинированной АГТ:

1. Взаимопотенцирование действия ЛС, основанное на влиянии большинства патофизиологических звеньев развития АГ, что увеличивает антигипертензивный эффект терапии.
2. Меньшая дозировка лекарственных препаратов (ЛП) уменьшает частоту развития побочных эффектов.
3. Наличие фиксированных комбинации (особенно «в одной таблетке») увеличивает приверженность пациентов к проводимой терапии.
4. Комбинированная АГТ обладает наиболее значимой органопротекцией, что в конечном итоге приводит к снижению риска развития ССО.

Имеются также недостатки комбинированной АГТ:

1. Оригинальные фиксированные комбинации в одной таблетке более дорогостоящие в сравнение с дженериками или свободными комбинациями АГТ.
2. Действие компонентов может различаться по времени, что обуславливает неприемлемость применения в режиме 1 раз в сутки.
3. Невозможность изменять дозировки по ходу лечения, что обуславливает недостаточность или избыточность АГТ.
4. Затруднение выявления причины побочных эффектов.

Назначение комбинированной терапия основано на 2 режимах, которые зависят от индивидуальных особенностей пациента [10]:

- ◆ Применение ЛС в произвольных дозировках.

ИЛИ

- ◆ Применение фиксированных сочетаний, обеспечивающих простоту дозирования и повышение приверженности.

Известно, что на долю пациентов, страдающих ГБ, 25% необходимо назначение тройной комбинированной терапии. Для эффективного снижения уровня АД таким пациентам предпочтительно назначение фиксированных комбинаций. В нашем исследовании данный показатель составил 28%. Широкое применение Ко-Вамлосета (Валсартан+Амлодипин+Гидрохлортиазид), Ко-Дальнева и Трипликсама (Периндоприл+Амлодипин+Индапамид) на территории Российской Федерации оказало положительный эффект при терапии эссенциальной АГ высокого риска. Однако применение комбинаций АГТ, состоящей из 3-х препаратов, изучено недостаточно, большинство комбинаций объединены на основе теоретических знаний и не имеют достаточной доказательной базы.

Экономическая рациональность назначения АГТ является одной из наиболее сложных задач лечения ГБ.

Для решения данной проблемы сформирован фармако-экономический анализ, который позволяет поднять качество медицинской помощи с возможностью ее оптимизации.

В ходе исследования была оценена стоимость произвольной и фиксированной комбинаций Эналаприл + Индапамид, разница в стоимости которых составила 150 рублей в пользу последней. При применении обоих видов комбинаций уровень АД снизился до целевых показателей, однако из расчета затрат на 12-ти недельный период с учетом изменения дозировок и дополнительного назначения амлодипина, стоимость фиксированной комбинации составила 609,24 руб., а произвольной — 629,14 руб. Очевидно, что применение фиксированной схемы в данном случае в экономическом плане имеет значительное преимущество.

Однако, именно произвольная комбинация Лозартан+Амлодипин показала наибольшую клинко-экономическую эффективность по сравнению с фиксированной. Несмотря на это, достоверным критерием благоприятного прогноза является оценка риска возникновения отдаленных ССО, поэтому с этой целью в нашей работе был дополнительно проанализирован экономический эффект «затраты/эффективность», не связанный с уровнем АД. Мерой эффективности служила степень снижения ИММЛЖ. По полученным данным стоимость комбинации Валсартан+Амлодипин составила 1015,13 руб, а стоимость Лозартан+Амлодипин 5813,05 руб, наиболее выгодным соотношением является фиксированная комбинация. Клиническая эффективность и экономическая ценность фиксированных комбинаций выше в сравнении с произвольными.

Одним из важных моментов также является назначение оригинальных препаратов или дженериков. Больше количество комбинаций содержат в своем составе компоненты копии действующих веществ. Самым частым воспроизводимым компонентом является Амлодипин, которые имеет около 30 дженериков. К основным преимуществам дженериков относят небольшую стоимость по сравнению с оригинальным препаратом, а к недостаткам разное влияние на уровень АД и отсутствие данных о эффективности в плане профилактики ослож-

нений. В последние 20 лет ВОЗ рекомендует странам с ограниченным бюджетом ориентироваться на дженерические препараты, доля “копий” ЛС на российском рынке составляет примерно 83%. Их эффективность возможна лишь при точном соблюдении всех технологий производства с подтверждением качества в клинических исследованиях. Согласно последним литературным данным, комбинации дженерических препаратов слабее в сравнении с оригинальными препаратами, стоимость которых выше [4,5]. Поэтому на данный момент комбинированная терапия недорогими дженерическими препаратами остается под вопросом. Именно большая стоимость антигипертензивной терапии и ее эффективность, идущая параллельно с ценой, требует наиболее рационального назначения терапии для пациента, основываясь на принципе как клинической, так и экономической рациональности.

Выводы

1. Оценка поражения органов-мишеней рекомендована с целью определения риска сердечно-сосудистых осложнений и мониторинга на фоне терапии.
2. При лечении больных с АГ врач должен следовать клиническим рекомендациям, однако полиэтиологичность заболевания и развитие множества осложнений требует индивидуального подбора алгоритма терапии.
3. При назначении АГТ обоснованным является гибкий подход к назначению ЛС, включая не только фиксированные комбинации, а также использование свободных комбинаций.
4. Использование оригинальных препаратов является предпочтительней.
5. Важнейшим условием успешного лечения является повышение приверженности пациентов, со стороны врача это обеспечивается знанием современных методов и принципов лечения.
6. Врач должен знать не только о новых наименованиях ЛС, которые появляются на рынке, но также должен ориентироваться в ценовой политике, поскольку фармако-экономический анализ обеспечивает рациональный подход к лечению пациентов с повышенным уровнем АД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Роль малого и среднего бизнеса в развитии экономики [Электронный ресурс]. — Режим доступа: — <http://ria.ru/economy/20111130/502441934.html>.
2. А.А. Упницкий Принципы выбора антигипертензивных лекарственных средств // Медицинский совет. — 2014. -№ 11. С. 27–32.
3. Е.И. Баранова Комбинированная антигипертензивная терапия — современный взгляд на проблему //Артериальная гипертензия. 2009. Т. 15. № 4. С. 425–430.
4. М.Л. Максимов, О.В. Дралова, А.С. Ермолаева Комбинированная гипотензивная терапия. Полипрагмазия или необходимость? // Артериальная гипертензия. 2011.Т.17. № 3. С. 217–221.

5. Ю.И. Гринштейн, М.М. Петрова, В.В. Шабалин, Р.Р. Руф, Н.В. Топольская, А.А. Косинова, А.Ю. Штрих Какие препараты получают пациенты с артериальной гипертонией в реальной клинической практике // Медицинский совет. —2016. № -17. С. 24–27.
6. Е.И. Тарловская, Ю.А. Баландина, Н.С. Максимчук-Колобова Фармакоэкономический анализ использования комбинаций антигипертензивных препаратов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. —2014. № 10. С. 384–390.
7. Е.И. Тарловская, Н.С. Максимчук, С.В. Мальчикова, М.В. Аксентьева Предварительные результаты сравнительного фармакоэкономического проспективного исследования различных видов терапии артериальной гипертензии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. —2012. № 8. С. 173178.
8. О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, А.В. Стародубова, И.В. Голобородова, Е.А. Смолярчук Трехкомпонентная антигипертензивная терапия: фокус на эффективность и прогноз. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. —2018. № 14. С. 458–468.
9. О.Д. Остроумова В.В. Викентьев, Т.Ф. Гусев. Комбинированная антигипертензивная терапия: тройная фиксированная комбинация антигипертензивных препаратов. Российский кардиологический журнал. —2017. № 2. С. 92–99.
10. М.В. Леонов, Л.Л. Штейнберг, Ю.Б. Белоусов, О.И. Выдрина, Е.Ю. Пастернак, Д.Ю. Белоусов Результаты фармакологического исследования артериальной гипертонии Пифагор 4: приверженности врачей. Российский кардиологический журнал –2015 № 1. С. 59–66.
11. 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертонией. Российский кардиологический журнал — 2018 № 23 (12). С. 143–228.

© Кошурникова Екатерина Петровна (ekaterina_koshur@mail.ru), Мишланов Виталий Юрьевич,
Сахипов Марат Артурович, Гараев Амир Тимурович,
Козловская Марина Александровна.
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера