

## АНАЛИЗ ФАРМАКОТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С УЧЕТОМ СУММАРНОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

**Т. Потупчик**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
**О. Веселова**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
**Л. Эверт**<sup>2</sup>, доктор медицинских наук,  
**М. Макарова**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук,  
**О. Аверьянова**<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

<sup>2</sup>Красноярский научный центр СО РАН, обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера»

<sup>3</sup>Красноярский межрайонный родильный дом №4

**E-mail:** potupchik\_tatyana@mail.ru

**DOI:** 10.29296/25877305-2018-01-06

*Представлены результаты анализа фармакотерапии пациентов с артериальной гипертензией с учетом факторов общего сердечно-сосудистого риска и степени их выраженности.*

**Ключевые слова:** кардиология, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, факторы сердечно-сосудистого риска, фармакотерапия.

Высокая заболеваемость артериальной гипертензией (АГ) относится к важным медико-социальным проблемам отечественной медицины. Повышенное АД выявляется у 35% взрослого населения России, а у лиц старше 60 лет АГ встречается более чем в 50% случаев. Классические факторы риска (ФР) играют важную роль в скрининге с целью выявления людей с повышенным риском развития АГ и контроля эффективности мер по изменению их образа жизни и медикаментозной терапии [4, 5].

Длительное время в рекомендациях по АГ основным параметром, определяющим необходимость и вид терапии, был уровень АД. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, профилактика заболеваний сердца и сосудов должна проводиться с учетом количественной оценки общего (или суммарного) сердечно-сосудистого риска (ССР). Данная концепция основана на том, что лишь у небольшой части лиц с АГ имеется только повышение АД, у большинства же обнаруживаются и другие сердечно-сосудистые ФР. Более того, при сочетании повышенного АД и других факторов ССР они могут усиливать друг друга, что в совокупности дает более высокой общий ССР, чем сумма его компонентов. Наконец, у лиц из категории высокого риска тактика антигипертензивной терапии (АГТ), а также других видов лечения может отличаться от таковой у пациентов из группы низкого риска. Есть данные о том, что у больных из группы высокого риска достичь контроля АД труднее, и они чаще нуждаются в назначении АГТ в сочетании с другими препаратами. Для получения максимальной экономической эффективности терапии АГ подходы к лечению должны учитывать не только уровни АД, но и общий ССР [9].

Антигипертензивное действие лекарственных препаратов, а следовательно, и прогноз тесно связаны с приверженностью терапии (комплаентностью). Чем выше кратность приема препаратов, тем меньше вероятность того, что пациент будет тщательно придерживаться рекомендаций врача. Одна из позиций рекомендаций по ведению больных АГ заключается в приоритетности назначения фиксированных комбинаций лекарственных средств (ЛС) в тех случаях, когда это возможно [10].

В последнее десятилетие многими исследованиями (ASCOT–BPLA, PROGRESS, HYVET и др.) показаны значимые преимущества комбинированной АГТ перед монотерапией. Более высокая эффективность и безопасность комбинаций ЛС обоснована в большинстве случаев аддитивным (суммированным) синергизмом [12].

В настоящее время назрела необходимость более активного выявления и лечения больных АГ, а также повышения эффективности терапии. Именно необходимость оптимизации процесса длительного лечения пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС) в амбулаторных условиях с целью повышения приверженности терапии явилась побудительным мотивом к выполнению данного исследования.

Первым его этапом стал анализ фармакотерапии пациентов с АГ с учетом факторов общего ССР. Изучены данные 66 амбулаторных карт пациентов частной клиники Красноярска, находящихся под наблюдением кардиолога. У 45 из 66 человек была АГ (основная группа) и у 21 пациента – АГ + ИБС (группа сравнения). Предметом исследования были все ЛС, получаемые пациентами.

Результаты исследования подверглись статистической обработке на персональном компьютере с применением пакета прикладных программ Statistica 5.5 for Windows.

Пациенты основной группы чаще (в 35,6% случаев) были в возрасте от 55 до 65 лет, пациенты с АГ + ИБС (группа сравнения) – в 61,9% случаев – в возрасте старше 65 лет. Среди больных было больше женщин: 55,6% – в 1-й и 76,2% – во 2-й. В основной группе преобладала II стадия АГ (наличие ФР и поражение органов-мишеней), а в группе сравнения – III стадия АГ с ассоциированными состояниями (соответственно 75,6 и 42,9%). У пациентов с АГ превалировал риск III степени (у 48,9% больных), а у больных с АГ + ИБС – IV степени (52,4%).

При оценке ФР учитывались рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2013).

Анализ историй болезни показал, что такие ФР, как курение, дислипидемия и признаки атеросклероза аорты по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) чаще встречались в группе пациентов с АГ + ИБС. Семейный анамнез по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) был отягощен в группах в равной степени. Бессимптомное поражение органов-мишеней по данным ЭхоКГ встречалось в группах с одинаковой частотой – примерно у ¼ пациентов. Пациенты, уже перенесшие сердечно-сосудистые катастрофы и имевшие сердечную недостаточность, были только в группе АГ + ИБС (см. таблицу).

Из видов коморбидной патологии заболевания щитовидной железы регистрировались у 8,9% пациентов 1-й группы и у 4,8% – 2-й. Нарушения ритма сердца имели 22,2% пациентов 1-й группы (преимущественно по типу экстрасистолии) и 38,1% – 2-й (преобладала фибрилляция предсердий). Остеохондроз шейного отдела позвоночника наблюдался у 6,7% пациентов 1-й группы и у 9,5% – 2-й, эрозивный гастрит – у 4,8% пациентов 2-й группы.

Согласно рекомендациям ВНОК (2013), в лечении больных АГ может быть использован любой антигипертензивный препарат 5 основных классов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК),  $\beta$ -адреноблокаторы (БАБ), диуретики.

Анализ фармакотерапии АГ показал, что препараты группы ИАПФ чаще применялись у пациентов 1-й группы, нежели 2-й (соответственно у 64,7 и 48,8%). Из ИАПФ чаще других назначали периндоприл – у 22,2% пациентов 1-й группы и у 25,0% – 2-й. Периндоприл высоколипофилен, хорошо проникает в ткани; среди ИАПФ он лидирует по селективности связывания с брадикинином и существен-

но снижает апоптоз эндотелия сосудов, оказывает наиболее продолжительное антигипертензивное действие с наименьшими побочными эффектами, хорошо контролирует целевой уровень АД [2]. Периндоприл способствует более выраженному приросту толерантности к физической нагрузке, больше улучшает качество жизни, устраняя симптомы депрессии и тревоги, чем другие представители класса ИАПФ [1]. Эналаприл чаще назначали пациентам 2-й группы, чем 1-й (соответственно 23,8 и 8,9%). Фозиноприл получали лишь 2,3% больных 1-й группы.

Доказаны дополнительные преимущества БРА у больных АГ, заключающиеся в уменьшении гипертрофии миокарда ЛЖ, улучшении диастолической функции, уменьшении желудочковых аритмий [6].

Учитывая, что в обеих группах ЭхоКГ выявила изменения в миокарде ЛЖ и его диастолической функции, БРА назначали пациентам обеих групп с одинаковой частотой (в 31,1–33,4% случаев). Чаще назначали лозартан (при АГ – 17,8% больных, при АГ + ИБС – 19,1%) и валсартан (соответственно 11,1 и 9,5%); кандесартан применялся реже: у 2,2% больных 1-й группы и 4,8% – 2-й.

Согласно рекомендациям Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов (2013), назначение БАБ имеет преимущества при сочетании АГ с ИБС. Это связано с фармакодинамикой БАБ: блокируя  $\beta_1$ -адренорецепторы миокарда, они снижают частоту сердечных сокращений (ЧСС) и сердечный выброс, уменьшают постнагрузку и сократимость миокарда, что ведет к снижению потребности миокарда в кислороде, повышают доставку кислорода к миокарду благодаря снижению ЧСС и увеличению времени диастолической перфузии миокарда. Кроме того, БАБ уменьшают секрецию ренина, что имеет значение при его гиперпродукции, изменяют чувствительность барорецепторов в дуге аорты и синокаротидном синусе, снижают центральный симпатический тонус [8].

По данным нашего исследования, БАБ чаще назначали пациентам 2-й группы (в 62% случаев), чем 1-й (в 26,7% случаев). Большинству пациентов назначали кардиоселективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы: бисопролол (в 1-й группе – 13,3% пациентов, во 2-й – 33,3%). Метопролол применялся у 6,7% больных 1-й группы, у 19,1% – 2-й, бетаксолол – у 6,7% больных 1-й группы, невиболол – у 4,8% пациентов 2-й группы. Неселективные БАБ применялись редко: соталол – у 4,8% пациентов 2-й группы с нарушением ритма сердца (фибрилляция предсердий). БКК – амлодипин, лекарнидипин, феллодипин – назначали в 2 раза чаще пациентам 2-й группы (в 33,3% наблюдений), чем 1-й (15,6% больных).

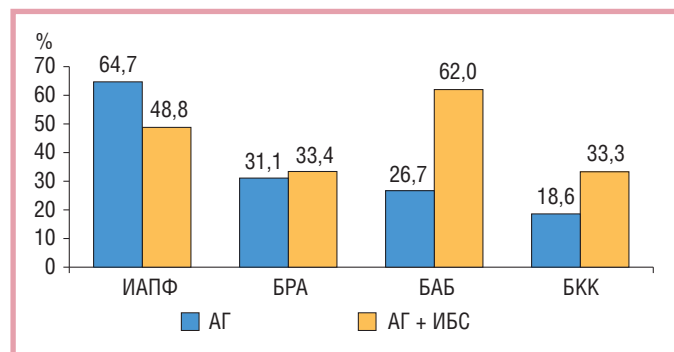
Применение антигипертензивных препаратов у больных исследуемых групп представлено на рис. 1.

Согласно данным исследований, связь между уровнем альдостерона и АГ более многогранная, чем предполагалось ранее. Становление и прогрессирование АГ и ее осложнений может быть инициировано и поддержано альдостероном. Альдостерон участвует в преобразовании проколлагеновой молекулы в миокарде. Увеличение количества коллагеновых волокон способствует патологическому ремоделированию экстрацеллюлярного матрикса и увеличению жесткости миокарда, результатом чего являются ухудшение диастолической и систолической функций миокарда, появление аритмогенного субстрата, способствующего развитию жизнеугрожающих аритмий.

Торасемид – петлевой диуретик; метаболически он безопаснее фуросемида. Антигипертензивный эффект торасе-

Частота факторов общего ССР; n (%)		
ФП	Основная группа (n=45)	Группа сравнения (n=21)
Курение	17 (37,8)	10 (47,6)
Дислипидемия (общий ХС >4,9 ммоль/л)	11 (24,4)	8 (38,1)
ЛПНП >3 ммоль/л	6 (13,3)	3 (14,3)
Триглицериды >1,7 ммоль/л	6 (13,3)	2 (9,5)
Ожирение (ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup> )	10 (22,2)	4 (19,0)
Семейный анамнез ранних ССЗ (<55 лет у мужчин, <65 лет у женщин)	36 (80,0)	16 (76,2)
Сахарный диабет	3 (6,7)	2 (9,5)
<i>Бессимптомное поражение органов-мишеней</i>		
ЭхоКГ-признаки ГЛЖ	12 (26,7)	5 (23,8)
ЭхоКГ-признаки диастолической дисфункции ЛЖ по ригидному типу	12 (26,7)	5 (23,8)
ЭхоКГ-признаки атеросклероза аорты	5 (11,1)	7 (33,3)
<i>Имевшиеся сердечно-сосудистые катастрофы</i>		
Цереброваскулярная болезнь (ишемический инсульт)	–	2 (9,5)
Инфаркт миокарда	–	1 (4,8)
Сердечная недостаточность	–	10 (47,6)

**Примечание.** ХС – холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ИМТ – индекс массы тела; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ЛЖ – левый желудочек.



**Рис. 1.** Применение антигипертензивных препаратов у больных АГ и АГ + ИБС

мида объясняется его антиальдостероновыми свойствами: блокадой индуцированной ангиотензином (АТ) II продукции альдостерона и уменьшением связывания альдостерона в тубулярных клетках почек. Известно, что на фоне приема торасемиды уменьшается активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также чувствительность рецепторов к АТ II 1-го типа. Торасемид имеет более длительный период полураспада, чем фуросемид, более длительное действие и высокую биодоступность [11].

Согласно данным проведенного нами исследования, диуретики несколько чаще назначали пациентам 2-й группы, чем 1-й (соответственно 33,4 и 22,2% больных). Торасемид чаще применялся у пациентов 2-й группы при наличии хронической сердечной недостаточности, чем 1-й группы (соответственно в 19,1 и 2,2% случаев;  $p_{1-2}=0,0161$ ). Антагонист альдостерона спиронолактон также чаще назначался во 2-й группе (9,5% больных), чем в 1-й (2,2%). Тиазидоподобный диуретик индапамид чаще получали пациенты 1-й группы (15,6%), нежели 2-й (4,8%). Гидрохлортиазид назначался редко – только в 1-й группе (2,2% случаев); рис. 2.

В настоящее время эффективно контролируют АД на целевом уровне только 28,9% пациентов. В большинстве случаев для контроля АД им требуется назначение комбинированной АГТ. Эксперты рекомендуют применение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов, позволяющих повысить комплаентность [5]. В 2012 г. опубликованы результаты отечественного исследования ПРОРЫВ-2, в котором изучалась эффективность применения препарата престанс (периндоприла аргинат + амлодипин) у больных с плохо контролируемой АГ [3]. В нашем исследовании престанс назначался только в группе АГ 8,9% пациентов. Другой комбинированный препарат – нолиперл (периндоприла аргинат + индапамид) также назначался только в этой группе.

Агонист имидазолиновых рецепторов центрального действия моксонидин (физиотенз) применялся у пациентов обеих групп при резистентной АГ в случае комбинированной терапии: у 6,6% пациентов 1-й группы и у 14,3% – 2-й.

Ввиду ведущей роли тромбоцитарного звена гемостаза в процессе тромбообразования лекарственные препараты, влияющие на функцию тромбоцитов, являются основным средством терапии атеротромбоза и его осложнений. Один из наиболее изученных препаратов, подавляющих функцию тромбоцитов, – ацетилсалициловая кислота (АСК). Буферные формы АСК (кардиомагнил) проявляют более выраженный антитромбоцитарный эффект, чем кишечнорастворимые. Кроме того, кардиомагнил содержит невсасывающийся антацид – гидроксид магния, который оказывает цитопротективное действие на слизистую оболочку желудка [7].

По данным нашего исследования, антиагреганты чаще назначали пациентам 2-й группы, чем 1-й (соответственно 82,6 и 47,3% больных). Различия статистически значимы ( $p_{1-2}=0,0438$ ). Из антиагрегантных препаратов чаще предписывали кардиомагнил (31,8% пациентов 1-й группы и 33,3% – 2-й). Аспирин кардио применялся у 13,3% больных 1-й группы и 35% – 2-й, тромбо АСС – у 4,8% пациентов 2-й группы, клопидогрел – лишь у 2,2% пациентов 1-й группы и у 9,5% – 2-й при непереносимости АСК или противопоказаниях к ее приему; 2 пациента 2-й группы с фибрилляцией предсердий после стентирования с целью профилактики системной тромбоэмболии дополнительно получали антикоагулянт прямого действия ксарелто (ривароксабан) и антикоагулянт непрямого действия варфарин натрия.

Гиполипидемическая терапия проводилась с учетом данных липидограммы и ЭхоКГ препаратами из группы ингибиторов три-гидрокси-метилглутарил-кофермент-редуктазы (статины) 76,2% больных 2-й группы и 40% – 1-й ( $p_{1-2}=0,0209$ ). Аторвастатин назначали чаще пациентам 2-й группы, чем 1-й (соответственно 47,6 и 20%). Розувастатин применялся у 15,6% больных 1-й группы и у 28,6% – 2-й, симвастатин и омакор – у 2,2% больных 1-й группы.

Антиангинальный препарат, улучшающий метаболизм миокарда в условиях ишемии предуктал (триметазидина гидрохлорид), назначался чаще больным 2-й группы (в 19,1% случаев), чем 1-й (2,2% больных;  $p_{1-2}=0,0161$ ).

Назначение препаратов разных фармакологических групп представлено на рис. 3.

Доказано, что многие патологические состояния могут быть связаны с дефицитом в организме магния. В кардиологии – это повышенное АД, учащенное или неритмичное сердцебиение, повышенный уровень ХС, склонность к тромбозам. Поэтому как компонент комплексной терапии назначался препарат Магне В<sub>6</sub> форте (магния лактат + пиридоксин) 17,8% пациентов 1-й группы и 4,8% – 2-й.

Пациентам с тревожными расстройствами рекомендовались анксиолитики: атаракс (гидроксизин) – 2,2% больных 1-й группы и 4,8% – 2-й, афобазол (морфолиноэтилатиоэтоксипензимидазола дигидрохлорид) – 4,4% больных 2-й группы.

Таким образом, фармакотерапевтический анализ показал, что в амбулаторной кардиологической практике при назначении лекарственной терапии пациентам с АГ всегда

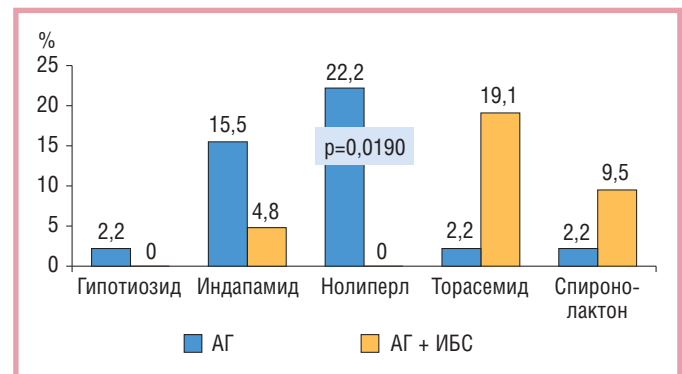


Рис. 2. Назначение диуретиков при АГ

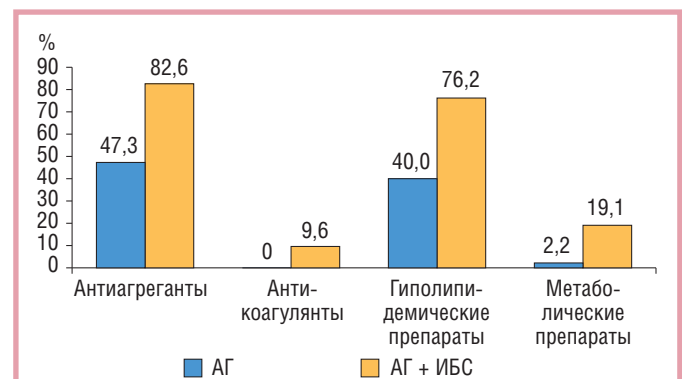


Рис. 3. Препараты разных фармакологических групп, назначение при АГ и АГ + ИБС

учитывались факторы суммарного ССР. Фармакотерапия проводилась с учетом рекомендаций ВНОК, что подтвердили данные исследования; при лечении пациентов основной группы (с АГ) предпочтение отдавалось препаратам из группы ИАПФ, тиазидным и тиазидоподобным диуретикам, при терапии пациентов группы сравнения (АГ + ИБС) из антигипертензивных препаратов обоснованно назначались ИАПФ и кардиоселективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы, значительно чаще применялись петлевые диуретики и антагонисты альдостерона, в 2 раза чаще — гиполипидемические средства и БКК, антиагреганты; для улучшения метаболизма миокарда в условиях ишемии базисная терапия дополнялась триметазидином.

Результаты исследования могут быть использованы в амбулаторной практике кардиолога для анализа эффективности терапии и оценки динамики ФР. Рациональная фармакотерапия — один из способов достижения достоверной положительной динамики целевых показателей АД, общего ХС, ХС ЛПНП и триглицеридов, повышения приверженности терапии и улучшения качества жизни больных АГ и ИБС.

## Литература

1. Глечян А.М. Клиническая эффективность периндоприла и его влияние на диастолическую функцию и ремоделирование левого желудочка, жесткость магистральных артерий и эндотелий-зависимую вазодилатацию у пациентов с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012; 27 с
2. Дралова О.В., Максимов М.Л. Периндоприл — возможности антигипертензивной и нефропротективной терапии // Рац. фармакотер. в кардиол. — 2011; 7: 501–6.
3. Карпов Ю.А., Горбунов В.М., Дееви А.Д. др. Исследование ПРОРЫВ 2: влияние фиксированной комбинации периндоприл / амлодипин на артериальное давление, измеренное в кабинете врача, с помощью суточного мониторинга и самоконтроля, у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией // Новости кардиологии. — 2014; 1: [Электронный ресурс]. URL: <http://medi.ru/doc/f422002.htm>
4. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия в XXI веке: достижения, проблемы перспективы / М., Бионика Медиа, 2013; 272 с.
5. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Лукьянова Е.А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии фиксированной комбинацией периндоприл / амлодипин в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА // Кардиология. — 2013; 6: 25–34.
6. Морозова Т.Е. Сартаны в лечении больных артериальной гипертензией высокого риска: возможности кандесартана // Системные гипертензии. — 2013; 10 (2): 13–9.
7. Потупчик Т.В., Веселова О.Ф., Эверт Л.С. и др. Буферные формы ацетилсалициловой кислоты: эффективность и безопасность // Врач. — 2015; 11: 26–30.
8. Радченко А.Д. Бета-блокаторы в лечении артериальной гипертензии: за и против // Артериальная гипертензия. — 2012; 6: 3–10.
9. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013 // Рос. кардиол. журн. — 2014; 1: 7–94.
10. Родионов А.В. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии: взгляд через призму клинических рекомендаций 2013 года // Системные гипертензии. — 2013; 10 (2): 5–9.
11. Ткачева О.Н. Рунихина Н.К., Шарашкина Н.В. Торасемид: дополнительные преимущества применения при артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе // Системные гипертензии. — 2013; 10 (2): 9–13.
12. Dahlof B., Sever P., Poulter N. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): A multicentre randomised controlled trial // Lancet. — 2005; 366: 895–906.

## ANALYSIS OF PHARMACOTHERAPY FOR HYPERTENSION IN TERMS OF OVERALL CARDIOVASCULAR RISK

*T. Potupchik<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; O. Veselova<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; L. Evert<sup>2</sup>, MD; M. Makarova<sup>1</sup>, MD; O. Averyanova<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

<sup>2</sup>Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences

<sup>3</sup>Krasnoyarsk Interdistrict Maternity Hospital Four

*The paper gives the results of an analysis of pharmacotherapy in patients with hypertension in terms of overall cardiovascular risk factors and their degree.*

**Key words:** cardiology, hypertension, coronary heart disease, cardiovascular risk factors, pharmacotherapy.