

## ОБМІН ДОСВІДОМ

УДК 616.12-008.331.1-06-08-036.8

DOI 10.11603/2415-8798.2019.2.10002

©С. А. Тихонова, В. А. Штанько

Одеський національний медичний університет

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА КОМОРБІДНИМИ СТАНАМИ В РЕАЛЬНІЙ КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

**Резюме.** Результати рекомендацій поточного 5-річчя наголошують на необхідності контролювати супутні фактори ризику в пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) високого та дуже високого ризику. Антигіпертензивна (АГТ) та прогноз-модифікувальна терапія (ПМТ) у хворих на АГ мають бути тривалими та постійними. Однією із перешкод є погана прихильність пацієнта до лікування. До клінічних аспектів цієї прихильності відносять поліморбідний статус пацієнтів, який через поліпрагмазію негативно впливає на наполегливість при виконанні рекомендацій лікаря.

**Мета дослідження** – оцінити ефективність та визначити фактори неефективного лікування пацієнтів з АГ та коморбідними станами в реальній клінічній практиці для подальшої розробки способів їх корекції.

**Матеріали і методи.** В межах науково-дослідної роботи “Детекція молекулярно-генетичних маркерів для вибору, оцінки ефективності персоналізованої фармакотерапії первинної артеріальної гіпертензії на тлі коморбідної патології” (№ держреєстрації 0114U007015, 2015–2019 рр.) обстежено 370 пацієнтів 31–88 років з АГ I–III ступенів, 164 (44 %) – чоловіків, 206 (56 %) – жінок. При включенні хворих у дослідження оцінювали АГТ та дози, які призначали, а також ПМТ (статини, антитромбоцитарні препарати) та їх ефективність. Розраховували індекс коморбідності за Charlson.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Клінічний портрет пацієнта з АГ у дослідженні визначали множинною судинною та метаболічною коморбідністю. Більше 3-х супутніх патологічних станів мали 90,5 % хворих, що було причиною поліпрагмазії. П'ять та більше препаратів щоденно отримували 21,2 % пацієнтів. Але тільки 7,8 % осіб на момент включення мали контрольовану АГ. Неконтрольований АТ, низька частота призначення ПМП (інгібітори ренін-ангіотензинової системи – 63,5 %, статини – 35,1 %, антитромбоцитарні препарати – 59,5 %) та інтенсивність статинотерапії, невідповідна до ризику, ускладнюють перебіг АГ у коморбідних пацієнтів.

**Висновки.** Потребують розробки стратегії підвищення прихильності до комплексної терапії гіпертензивних пацієнтів із супутніми станами та її індивідуалізація під координацією клінічного фармаколога.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія; коморбідність; ефективність лікування; реальна практика.

**ВСТУП** Необхідність у зниженні артеріального тиску (АТ) до цільових рівнів у гіпертензивних пацієнтів має безсумнівну та масштабну доказову базу щодо зменшення частоти серцево-судинних ускладнень (ССУ), а також госпіталізації та смертності [1–2].

Результати рекомендацій поточного п'ятиріччя [1–2] показують переконливі докази щодо необхідності контролювати супутні фактори ризику (ФР), насамперед дисліпідемії, у хворого на артеріальну гіпертензію (АГ) високого та дуже високого ризику.

Антигіпертензивна (АГТ) та прогноз-модифікувальна терапія (ПМТ) у пацієнтів з АГ мають бути тривалими і постійними. Але це доволі складне завдання, реалізації якого перешкоджають погана прихильність до лікування хворого та інертність лікарів (відсутність будь-якої модифікації лікування при наявності об'єктивної необхідності) щодо адекватного контролю АТ та супутніх ФР. Прихильність пацієнта та лікарська інертність – впливові причини незадовільної ефективності лікування хворих на АГ, високої частоти виникнення ССУ, зниження якості життя та збільшення витрат на лікування [2].

До клінічних аспектів поганої прихильності до лікування пацієнтів з АГ відносять їх поліморбідність [2]. Супутні захворювання та стани негативно впливають на наполегливість пацієнта виконувати рекомендації лікаря через поліпрагмазію та значно збільшують витрати на лікування через підвищення частоти несприятливих подій. Існує нагальна потреба у розробці організаційних форм допомоги хворим на АГ та коморбідні стани, в тому числі шляхом створення команди – лікуючий лікар, медична сестра, клінічний фармаколог як фахівець-координатор фармакотерапії раціональної для пацієнта.

Водночас результати останніх рекомендацій щодо ведення пацієнтів з АГ [2] показують недостатність доказової бази з оптимальних цілей їх лікування з різним рівнем серцево-судинного (СС) ризику та супутніми захворюваннями.

**Мета дослідження** – оцінити ефективність та визначити фактори неефективного лікування пацієнтів з АГ та коморбідними станами в реальній клінічній практиці для подальшої розробки способів їх корекції.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Роботу виконано в межах ініціативної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2 (№ держреєстрації 0114U007015, 2015–2019 рр.) на тему “Детекція молекулярно-генетичних маркерів для вибору, оцінки ефективності персоналізованої фармакотерапії первинної артеріальної гіпертензії на тлі коморбідної патології”.

На клінічній базі кафедри в Центрі реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) (ЦРВМ (УК)) Одеського національного медичного університету обстежили 370 пацієнтів з АГ I–III ступенів віком 31–88 років, середній вік (66,6±11,1) року, серед них 164(44 %) – чоловіків, 206(56 %) – жінки. Набір хворих проводили методом поступового включення відповідно до критеріїв включення/виключення в дослідження протягом 2015–2017 рр. та 1-го кварталу 2018 р., також вивчали наявну медичну документацію. Критеріями включення були: 1) вік старше 18 років; 2) первинна АГ; 3) пацієнти, яким призначали АГТ; 3) відсутність протипоказань для антигіпертензивних препаратів (АГП) 1-го ряду. Критерії виключення: 1) вторинна АГ; 2) наявність гострих станів та хронічних захворювань у фазі загострення; 3) перенесений інфаркт міокарда (ІМ) або інсульт менше 90 днів

до включення в дослідження; 4) активна онкологічна хвороба; 5) підвищення печінкових трансаміназ більше ніж в 3 рази від верхньої межі норми (ВМН) будь-якого генезу або креатинфосфокінази більше ніж у 5 разів ВМН; 6) ниркова дисфункція з рівнем швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 15 мл/хв/1,73м<sup>2</sup> (за формулою MDRD); 7) вади серця, що потребують хірургічної корекції; 8) декомпенсована серцева недостатність (СН); 9) деменція.

Відповідно до чинних стандартів [2–3], на момент включення осіб у дослідження оцінювали АГТ та дози, які призначали, а також ПМТ (статири, антитромбоцитарні препарати) та ефективність призначеної комплексної терапії (досягнення цільових рівнів АТ, ліпідограми, індексу маси тіла (ІМТ, кг/м<sup>2</sup>)).

Розраховували індекс коморбідності за Charlson (ІК) [4–5].

Дані статистично опрацьовували, застосовуючи програми Microsoft Office Excel 2003. Використовували методи варіаційної статистики. Нормальність розподілу ознак перевіряли за критерієм Колмогорова–Смірнова. Визначали середні величини (М) і стандартне відхилення ( $\pm$ SD). Для виявлення зв'язку між показниками обчислювали коефіцієнт кореляції Пірсона (r). Вірогідними вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед пацієнтів, яких включили в дослідження, незначно переважали люди похилого та старечого віку (65 років та старші) – 208 (56,2%) осіб. Поділяли їх за ступенем підвищення АТ: I ступінь – 95 (25,8 %), II ступінь – 150 (40,5 %), III ступінь – 96 (25,9 %) осіб, тобто тільки 29 пацієнтів (7,8 %) на момент включення у дослідження мали контрольовану АГ.

Усі хворі мали високий та дуже високий серцево-судинний ризик [3], який визначали насамперед супутньою серцево-судинною патологією, ускладненнями АГ, метаболічними захворюваннями та синдромами (табл. 1).

Найчастіше серцево-судинною коморбідністю в пацієнтів були ІХС (53 %), кожен шостий хворий переніс ІМ, у кожного третього пацієнта діагностовано симптомну СН, ознаки хронічної хвороби нирок (ХХН) мали 37,3% осіб.

Супутні порушення метаболізму визначали наявністю ожиріння у 60,2 % пацієнтів, у 41,9 % осіб розподіл жирової тканини відповідав центральному типу за критерієм збільшення окружності талії (ОТ), кожен третій пацієнт страждав від цукрового діабету 2 типу та усі досліджені мали дисліпідемію (100 %). У середньому в одного пацієнта при включенні в дослідження було діагностовано (4,43  $\pm$  1,44) коморбідних станів, 335 (90,5 %) мали 3 та більше супутніх патологічних станів. Значення ІК коливалися від 1 до 12 балів, середнє значення склало (6,06  $\pm$  2,05) бала. У 297 (80,3 %) осіб ІК був 5 і більше балів. При значеннях ІК 5 балів 10-річна виживаність пацієнта становить 21 % [4–5].

На момент включення в дослідження усі хворі отримували АГТ (табл. 2). Більшість пацієнтів отримувала комбіновану АГТ (79,6 %), але тільки 51 (13,8 %) з них – у вигляді фіксованих комбінацій (ФК). У більшості випадків використовували раціональні комбінації [2–4]. Водночас у 4 пацієнтів (1,1 %) в призначених комбінаціях були препарати одного класу, а 59 (15,9 %) хворих отримували монотерапію. Середня кількість препаратів у 1 пацієнта складала (3,31  $\pm$  1,78) лікарських форм, від 2 до 10 медикаментів на день з урахуванням терапії коморбідних станів.

Недостатній контроль АТ та низька частота призначення ПМТ (табл. 2) і невідповідні дози статинів ускладнюють перебіг АГ. Так, із кількості пацієнтів, які приймали статири, 265 (71,6 %) отримували аторвастин в дозі 10–40 мг, 19,2 % – симвастатин (10–20 мг) та 9,1 % – розувастатин (5–20 мг). Серед тих, хто приймав аторвастатин, 14,1 % пацієнтів приймали дозу 10 мг, 4 (1,1 %) – 40 мг. Середня доза статири, еквівалентна дозі аторвастатину, склала (18,10  $\pm$  5,94) мг. Унаслідок цього середні рівні

Таблиця 1. Частота супутньої патології у гіпертензивних пацієнтів (n=370) в дослідженні

Нозологія	Кількість пацієнтів	Частка пацієнтів (%)
Кардіоваскулярна коморбідність та ускладнення АГ		
Стабільна ІХС	128	34,6
ІМ в анамнезі	65	17,6
Процедури ревазуляризації в анамнезі	3	0,8
Інсульт в анамнезі	11	2,97
МФА	37	10
Фібриляція передсердь	49	13,2
Симптомна СН	108	34,6
ХХН II–III стадії	60	16,3
Альбумінурія	78	21,1
Метаболічна коморбідність		
ІМТ, кг/м <sup>2</sup> :		
>25,5 та <30	96	25,9
$\geq$	225	60,2
ОТ більша від верхньої межі (см)	155	41,9
ЦД 2 типу	118	31,9
Дисліпідемія	370	100
НЖХП	21	5,7
Гіперурикемія	17	4,6

Примітка: МФА – мультифокальний атеросклероз; ХХН – хронічна хвороба нирок; НЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки; ОТ – окружність талії.

Таблиця 2. Антигіпертензивна та прогноз-модифікувальна терапія пацієнтів (n=370) на момент включення у дослідження

Клас препаратів	Кількість пацієнтів, які отримували препарати	Частка пацієнтів (%)
ІАПФ/БРА	235	63,5
Діуретики:		
– тiazидні/тіазидоподібні	110	29,7
– петльові	15	4,1
Бета-адреноблокатори	128	34,6
Блокатори кальцієвих каналів	96	25,9
Інші класи АГТ	7	1,9
Блокатори мінералокортикоїдних рецепторів	15	4,1
Комбінована АГТ	295	79,6
Фіксовані комбінації АГП	51	13,8
Статини	130	35,1
Антитромбоцитарні препарати	220	59,5
Пероральні антикоагулянти	6	1,6

Примітка: ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II 1-го типу.

холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) склали ( $3,29 \pm 1,23$ ) ммоль/л, ХС – ( $5,53 \pm 1,67$ ) ммоль/л. Цільовий рівень ХС-ЛПНЩ відповідно до ризику на момент включення в дослідження мали тільки 9,1 % хворих. Підвищені рівні ЛПНЩ корелювали з кількістю супутніх патологічних станів ( $r=0,169$ ,  $p=0,034$ ), а дози статинотерапії корелювали з кількістю препаратів, призначених пацієнту ( $r=-0,146$ ,  $p=0,012$ ).

В останніх рекомендаціях [2] приділяють увагу спрощенню стратегії лікування хворих на АГ як спроба поліпшити прихильність їх до лікування, що має покращити контроль АТ. Пропонують стратегію “однієї таблетки” та поліпш для того, щоб пацієнти з більшою ймовірністю дотримувалися комбінованої терапії. Друга пропозиція з оптимізації лікування стосується використання АГП 24-годинної дії. У дослідженні тільки 13,8 % пацієнтів отримували ФК АГП, а 10,8 % хворих – комбінації на основі препаратів короткої дії.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Mancia G. Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // J. Hypertension. – 2013. – Vol. 31 (10). – P. 1925–1938.
2. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // Europ. Heart J. – 2018. – Vol. 39 (33). – P. 3021–3104.
3. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріаль-

**ВИСНОВКИ** 1. У дослідженні 90,5 % пацієнтів з АГ мали 3 та більше судинних та метаболічних коморбідних стани, що стало причиною поліпрагмації, кожен п'ятий (21,2 %) хворий щоденно отримував 5 та більше препаратів.

2. Тільки 7,8 % пацієнтів на момент включення в дослідження мали контрольовану АГ, що, спираючись на низьку частоту призначення інгібіторів ренін-ангіотензинової системи (63,5 %) та фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів (13,8 %), можна пояснити недостатньою інтенсивністю та нераціональністю призначеної терапії АГ.

3. Більшість (90,9 %) коморбідних хворих на АГ високого та дуже високого ризику не мала цільових рівнів ліпопротеїнів низької щільності, що можна пояснити низькою частотою (35,1 %) призначення та використанням невідповідних до ризику пацієнта доз статинів.

**Перспективи подальших досліджень** Потребують розробки стратегії підвищення ефективності комплексної терапії гіпертензивних пацієнтів із супутніми станами та її індивідуалізація під координацією клінічного фармаколога.

ній гіпертензії [Електронний ресурс] : наказ МОЗ України №384 від 24.05.2012 р. 2012 р. – режим доступу [http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20120524\\_384.html](http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120524_384.html) (дата звернення 08.02.2019).

4. Charlson comorbidities index / C. E. Roffman, J. Buchanan, G. T. Allison [et al.] // J. Physiother. – 2016. [Electronic resource]. – Vol. 62 (3). – P. 171. URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jphys.2016.05.008> (дата звернення 17.01.2019).

5. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales [et al.] // J. Chron. Dis. – 1987. – Vol. 40 (5). – P. 373–383.

Отримано 10.04.19

©S. A. Tykhonova, V. A. Shtanko  
Odesa National Medical University

#### EFFICIENCY OF TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND COMORBID STATES IN REAL CLINICAL PRACTICE

**Summary.** The recommendations of the last 5 years underline the need to control concomitant risk factors in patients with arterial hypertension (AH) of high and very high risk. Antihypertensive (AHT) and prognosis-modifying therapy (PMT) in patients with AH should be prolonged and continued. One of the factors hindering this is poor patient's adherence to treatment. The clinical aspects of poor adherence include the polymorbid status of patients, which in connection with polypharmacy negatively impacts to persistence in following the recommendations of the doctor.

**The aim of the study** – to evaluate the effectiveness and identify the factors of ineffective treatment of patients with AH and comorbid conditions in real clinical practice for the further development of methods for their correction.

**Materials and Methods.** As a part of the research work "Detection of molecular genetic markers for selection, evaluation of the effectiveness of personalized pharmacotherapy for primary arterial hypertension with comorbid pathology" (state registration number 0114U007015, 2015–2019), 370 patients with AH of 1–3 grades, 31–88 years old, 164 (44 %) – men, 206 (56%) – women. At the inclusion of patients, it was assessed what AHT and its doses were prescribed, whether PMT was prescribed (statins, antiplatelet drugs), and their effectiveness. Charlson comorbid index was calculated.

**Results and Discussion.** The clinical portrait of a patient with hypertension in the study was determined by multiple vascular and metabolic comorbidity. More than 3 concomitant pathological conditions had 90.5 % of patients, which was the cause of polypharmacy. Five or more medications were taken daily by 21.2 % of patients. However, 7.8 % of patients at the time of inclusion had controlled hypertension only. Uncontrolled blood pressure, low rate of PMP prescription (rennin-angiotensin system inhibitors – 63.5 %, statins – 35.1 %, antiplatelet drugs – 59.5 %), and the inappropriate intensity of the therapy with statins contributes to the complicated course of hypertension in comorbid patients.

**Conclusions.** The strategies to improve adherence to the complex therapy of hypertensive patients with concomitant conditions and its individualization while coordinating the clinical pharmacologist are required to be developed.

**Key words:** arterial hypertension; comorbidity; treatment efficacy; real practice.

©С. А. Тихонова, В. А. Штанько

Одеський національний медичний університет

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И КОМОРБИДНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**Резюме.** Результаты рекомендаций последнего 5-летия подчеркивают необходимость контролировать сопутствующие факторы риска у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) высокого и очень высокого риска. Антигипертензивная (АГТ) и прогноз-модифицирующая терапии (ПМТ) у больных АГ должны быть длительными и постоянными. Одним из препятствующих является плохая приверженность пациента к лечению. К клиническим аспектам этой приверженности относят полиморбидный статус пациентов, который в связи с полипрагмазией негативно влияет на настойчивость при выполнении рекомендаций врача.

**Цель исследования** – оценить эффективность и выявить факторы неэффективного лечения пациентов с АГ и коморбидными состояниями в реальной клинической практике для дальнейшей разработки способов их коррекции.

**Материалы и методы.** В рамках научно-исследовательской работы "Детекция молекулярно-генетических маркеров для выбора, оценки эффективности персонализированной фармакотерапии первичной артериальной гипертензии на фоне коморбидной патологии" (№ госрегистрации 0114U007015, 2015–2019 гг.) обследовано 370 пациентов 31–88 лет с АГ I–III степеней, 164 (44 %) – мужчин, 206 (56 %) – женщин. При включении больных в исследование оценивали АГТ и дозы, которые назначали, а также ПМТ (статины, антитромбоцитарные препараты) и их эффективность. Рассчитывали индекс коморбидности по Charlson.

**Результаты исследований и их обсуждение.** Клинический портрет пациента с АГ в исследовании определялся множественной сосудистой и метаболической коморбидностью. Больше 3-х сопутствующих патологических состояний имели 90,5 % больных, что стало причиной полипрагмазии. Пять и больше препаратов ежедневно принимали 21,2 % пациентов. Но только 7,8 % лиц на момент включения имели контролируемую АГ. Неконтролируемое АД, низкая частота назначения ПМП (ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы – 63,5 %, статины – 35,1 %, антитромбоцитарные препараты – 59,5 %) и интенсивность статинотерапии, несоответствующая риску, осложняют течение АГ у коморбидных пациентов.

**Выводы.** Требуют разработки стратегии повышения приверженности к комплексной терапии гипертензивных пациентов с сопутствующими состояниями и ее индивидуализация при координации клинического фармаколога.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия; коморбидность; эффективность лечения; реальная практика.

**Адреса для листування:** С. А. Тихонова, Одеський національний медичний університет, Валіховський провулок, 2, Одеса, 65003 Україна, e-mail: tykhonova@gmail.com