

*На правах рукописи*

**Гридина Светлана Алексеевна**

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ  
АСПЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С  
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ВЫСОКОГО И ОЧЕНЬ  
ВЫСОКОГО РИСКА**

**14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата медицинских наук**

**КУРСК – 2019**

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель – Поветкин Сергей Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Рогова Наталия Вячеславовна**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ

**Максимов Максим Леонидович**, доктор медицинских наук, доцент, Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии

**Ведущая организация:**

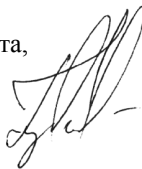
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита состоится 31 мая 2019 года в 14:00 на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.071.02 на базе ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» и на сайте организации: <http://www.bsu.edu.ru/bsu>.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук, доцент



Гудырев Олег Сергеевич

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Артериальная гипертензия характеризуется высокой распространенностью среди населения РФ и по медико-социальной значимости занимает одно из ведущих мест среди заболеваний системы кровообращения. В связи с этим, оптимизация фармакотерапии артериальной гипертензии, особенно у пациентов высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, остается до настоящего времени одной из актуальных проблем кардиологии. В основе повышения эффективности лечения лежит разносторонний подход к индивидуализации терапевтического воздействия (Баланова Ю.А. и соавт., 2014; Чазова И.Е. и соавт., 2014; Самородская И.В. и соавт., 2016).

В большинстве случаев для достижения целевого уровня артериального давления, требуется использование нескольких лекарственных средств. При этом, одним из значимых факторов, детерминирующих эффективность лечения, комплаентность больных, является применение фиксированных комбинаций гипотензивных препаратов. Оценка их преимуществ, по сравнению со свободными сочетаниями лекарственных средств, позволяет выявлять наиболее рациональные варианты оптимизации фармакотерапии (Протасов К.В. и соавт., 2009; Маркова Л.И. и соавт., 2012; Остроумова О.Д. и соавт., 2016; Морозова Т.Е. и соавт., 2016; Гиляревский С.Р., 2017).

Одним из инновационных направлений персонализации фармакотерапии является использование фармакокинетического подхода. Последний позволяет определить индивидуальные различия действия лекарственных средств у пациентов и оптимизировать медикаментозное вмешательство с учетом этих различий (Холодов Л.Е., 1985; Холодов Л.Е. и соавт., 1988; Кукус В.Г. и соавт., 2007).

Помимо комплексного мониторинга фармакодинамических эффектов, используемых лекарственных средств, необходима оценка их влияния на качество жизни больных с АГ. Известно, что повышенное АД снижает КЖ пациентов с АГ, а нормализация АД позволяет достичь значений показателей КЖ больных, сопоставимых с таковыми у здоровых лиц. Однако, степень влияния на КЖ у больных с АГ, неодинакова у представителей различных классов гипотензивных средств, что требует дальнейшего изучения (Глезер М.Г. и соавт., 2008; Дворецкий Л.И., 2009; Кешишян И.В. и соавт., 2009; Глезер М.Г. и соавт., 2014).

Учитывая тот факт, что в настоящее время АГ лидирует не только по распространенности, но и по затратам на ее лечение, анализ фармакоэкономической составляющей фармакотерапевтического процесса является актуальным (Остроумова О.Д. и соавт., 2002; Мясоедова Н.В. и соавт., 2003; Максимчук-Колобова Н.С. и соавт., 2013; Куликов А.Ю., 2014; Колосов А.С. и соавт., 2016).

**Степень разработанности темы.** Результаты крупных контролируемых клинических исследований свидетельствуют о том, что значительному числу пациентов с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска для достижения оптимального контроля артериального давления необходимо одновременно принимать не менее двух антигипертензивных препаратов (Berglund Y., 1989; Протасов К.В. и соавт., 2009; Аринина Е.Е. и соавт., 2016; Дядык А.И. и

соавт., 2013; Асташкин Е.И. и соавт., 2013; Барышникова Г.А. и соавт., 2017). Однако сложность режима одновременного приема нескольких препаратов и рост затрат на их приобретение в ряде случаев существенно снижают приверженность больных к лечению. Одним из путей решения данной проблемы является использование фиксированных комбинаций лекарственных средств.

Одной из ведущих на сегодняшний день комбинаций, обеспечивающих положительное влияние на прогноз больных с АГ, является сочетание ИАПФ и БКК. Эффективность указанной комбинации лекарственных средств, в частности сочетания амлодипина и лизиноприла, по влиянию на суррогатные и конечные точки у пациентов с АГ была показана по многим исследованиям (Протасов К.В. и соавт., 2009; Недогода С.В. и соавт., 2013; Elliott W.J., 2006). Несмотря на это, подходы к индивидуализации фармакотерапии больных с АГ высокого и очень высокого риска с использованием фиксированных комбинаций в сравнении со свободными сочетаниями гипотензивных препаратов, изучены недостаточно, как с позиций фармакодинамических особенностей влияния на качество жизни больных, так и с точки зрения фармакоэкономического анализа.

В РФ ежегодный экономический ущерб, обусловленный временной или стойкой утратой трудоспособности, связанной с АГ или ее осложнениями, а также затраты на лечение и реабилитацию указанной категории больных превышают 30 млрд. руб. и постоянно возрастают. В связи с этим выбор оптимальных с точки зрения не только клинической, но и фармакоэкономической эффективности препаратов – одна из важнейших медицинских и социальных задач (Карпов Ю.А., 2001; Глезер М.Г., 2008, 2014; Чазова И.Е. и соавт., 2013). При этом одной из возможностей снизить расходы пациента на медикаментозную терапию является использование фиксированных комбинаций антигипертензивных средств (Колосов А.С. и соавт., 2016; Морозова Т.Е. и соавт., 2016).

В ранее проведенных исследованиях была продемонстрирована экономическая эффективность такого подхода. Оказалось, что раздельное применение лекарственных препаратов по сравнению с фиксированными комбинациями тех же веществ сопровождалось значимо большими общими затратами на ведение пациентов (Петров В.И. и соавт., 1999; Петров В.И., 2002; Маркова Л.И. и соавт., 2012; Недогода С.В. и соавт., 2013).

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные данной проблеме, ряд вопросов остается дискуссионным и нерешенным.

Наряду с клиническими и социальными факторами, одной из наиболее важных современных тенденций является обоснование экономических аспектов стратегии и тактики лечения, в том числе и у больных с АГ. С этих позиций требует своего решения задача комплексной интегральной оценки оптимального соотношения цены лекарственных препаратов и их эффективности, что будет способствовать повышению эффективности лечения больных с АГ (Глезер М.Г., 2008; Решетько О.В. и соавт., 2015; Гиляревский С.Р., 2016).

Разработка и реализация персонализированной фармакотерапии, должна использовать инновационные методики. Ранее выполненные исследования

установили неоднородность человеческой популяции по способности метаболизировать лекарственные средства. В настоящее время индивидуализация фармакотерапии заболеваний системы кровообращения строится в основном на фармакодинамических и фармакогенетических подходах. Последний является наиболее перспективным, но технически более сложным. Учитывая наличие совпадения путей биотрансформации гипотензивных средств и препаратов-маркеров, оценка полиморфизма окислительного метаболизма на основе изучения фармакокинетики тест-препарата, с практической точки зрения, является одним из путей персонализации фармакотерапии. Среди основных классов гипотензивных препаратов имеются лекарственные вещества, фармакодинамический эффект которых определяется особенностями их фармакокинетики, в частности, генетически обусловленной скоростью биотрансформационных процессов. Одним из таких препаратов является амлодипин. Представляется практически важным изучение выраженности фармакодинамических эффектов комбинированной терапии амлодипина и представителей одного из ведущих классов антигипертензивных средств - ИАПФ у больных с АГ, имеющих различные фенотипы окислительного метаболизма (Кукес В.Г. и соавт., 2007; Сычев Д.А. и соавт., 2011; Кукес, 2004; Бородулин В.Б. и соавт., 2012; Хохлов А.Л. и соавт., 2012; Казаков Р.Е. и соавт., 2015; Сычев Д. А., 2015; Knott C. et al., 1984).

В тоже время, имеющиеся в литературе данные, не в полной мере представляют весь спектр возможных подходов к персонализации гипотензивной терапии у больных с АГ высокого и очень высокого риска, основанных на системном анализе выраженности фармакодинамического эффекта лечения в различных фенотипических группах больных, обладающих различной скоростью окислительного метаболизма; характера используемых ЛС и их сочетаний; применения математических методов прогнозирования гипотензивного эффекта проводимой терапии.

Все вышеизложенное подтверждает актуальность изучаемой проблемы и служит обоснованием предпринятого исследования.

**Цель исследования:** провести сравнительную оценку фармакологической и фармакоэкономической эффективности различных схем комбинированной антигипертензивной терапии больных с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска; изучить возможность использования фармакокинетического подхода для персонализации фармакотерапии указанного контингента больных.

**Задачи исследования:**

1. Оценить фармакодинамическую эффективность, влияние на качество жизни пациентов с артериальной гипертензией различных вариантов комплексной гипотензивной терапии, основанных на использовании фиксированной и свободных комбинаций амлодипина с лизиноприлом или рамиприлом, а также в сочетании с бисопрололом, индапамидом.

2. Изучить зависимость антигипертензивной активности используемых схем фармакотерапии больных с артериальной гипертензией от фенотипа окислительного метаболизма.

3. Изучить возможность персонализации стартовой терапии больных с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска на основе прогнозирования гипотензивного эффекта лекарственных средств второй ступени лечения (амлодипин, лизиноприл или рамиприл).

4. Провести сравнительную оценку фармакоэкономической эффективности различных схем комбинированной гипотензивной терапии больных с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска.

**Научная новизна исследования.** В работе впервые проведена оценка эффективности различных схем второй ступени комплексной антигипертензивной терапии больных с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма. Выявлено, что наличие у больных с артериальной гипертензией медленного и очень медленного фенотипа окислительного метаболизма, при проведении гипотензивной терапии с включением амлодипина и лизиноприла или рамиприла, характеризуется развитием у данного контингента пациентов достоверно более выраженного гипотензивного эффекта в сравнении с быстрым фенотипом. На основе проведенного исследования, разработаны регрессионные уравнения, позволяющие прогнозировать степень гипотензивного эффекта стартовой комбинированной терапии пациентов с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска, что способствует персонализации выбора начальной схемы фармакотерапии.

Установлено, что использование фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла по сравнению с вариантами фармакотерапии, основанными на свободных комбинациях амлодипина, лизиноприла или рамиприла, как в виде стартовой терапии больных с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска, так и в сочетании с препаратами третьей и четвертой ступеней лечения, обеспечивало достоверно более выраженный гипотензивный эффект, более раннее достижение целевого уровня артериального давления, значимое улучшение ряда показателей качества жизни пациентов.

В работе выявлено, что наибольшей экономической эффективностью по различным критериям гипотензивного действия обладала схема лечения с использованием фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла на второй-четвертой ступени терапии больных с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска, в сравнении с альтернативными схемами коррекции артериального давления, основанными на свободных сочетаниях ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов кальциевых каналов.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** В работе обоснована рациональность определения фенотипа окислительного метаболизма с целью персонализации лечения больных с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска, основанной на использовании комбинации гипотензивных средств, включающей амлодипин. Наличие у пациентов медленного или очень медленного фенотипа окислительного метаболизма предполагает приоритетность использования комбинации амлодипина с лизиноприлом или рамиприлом, обеспечивающую у данного контингента наибольшую степень антигипертензивного эффекта в

сопоставлении с больными, относящимися к фенотипической группе с высокой скоростью окислительной биотрансформации.

Разработанные регрессионные уравнения позволяют определять прогнозируемую степень гипотензивного эффекта, изучавшихся в работе вариантов стартовой фармакотерапии больных с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска, что вносит дополнительный вклад в индивидуализацию лечения указанного контингента пациентов.

У больных с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска показано фармакодинамическое и фармакоэкономическое преимущество фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла как в виде стартового варианта терапии, так и в сочетании с препаратами третьей и четвертой ступеней лечения, в сравнении со свободными сочетаниями исследуемых лекарственных препаратов.

**Методология и методы исследования.** В работе реализован системный подход к оптимизации фармакотерапии больных с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, заключающийся в оценке фармакодинамических преимуществ фиксированной комбинации гипотензивных средств, используемых в качестве стартовой терапии и сочетании с препаратами третьей и четвертой ступеней лечения по сравнению со свободными сочетаниями лекарственных средств; определении приоритетности назначения используемых вариантов лекарственной терапии в зависимости от принадлежности пациентов к различным фенотипическим группам, характеризующим интенсивность окислительного метаболизма гипотензивных средств; построении прогностических уравнений, оценивающих вероятную выраженность антигипертензивного эффекта применяемых стартовых схем коррекции АГ; выявления вариантов фармакотерапии, обладающих наилучшими фармакоэкономическими характеристиками по совокупности оцениваемых критериев эффективности проводимого лечения. Дизайн исследования был составлен с учетом норм качественной клинической практики.

При проведении исследования были использованы современные методики: электрокардиография, эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления, высокоэффективная жидкостная хроматография, стандартные методы лабораторной оценки биохимических и общих анализов крови, опросник SF-36 для оценки качества жизни больных с АГ, методы фармакоэкономического и статистического анализов данных.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Применение фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла в качестве базового варианта двух-четырёх компонентной терапии больных с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска имеет фармакодинамическое преимущество перед фармакотерапией, основанной на свободных комбинациях изучавшихся препаратов, выразившееся в достоверно более значимом гипотензивном эффекте, более раннем достижении целевого уровня артериального давления, достоверно большей степени регресса гипертрофии миокарда левого желудочка, существенным улучшением ряда показателей качества жизни пациентов: шкалы физического

функционирования, боли, общего здоровья, социального функционирования, психического здоровья.

2. У больных с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска персонализация стартовой комплексной гипотензивной терапии может основываться на выявлении медленного и очень медленного фенотипов окислительного метаболизма, определяющих приоритетность применения комбинации амлодипина и лизиноприла или рамиприла, обеспечивающих у данного контингента пациентов достоверно более выраженный гипотензивный эффект, в сравнении с быстрым фенотипом. Величина прогнозируемой степени гипотензивного эффекта, определяемой с помощью полученных в работе регрессионных уравнений, характеризуется совпадением с фактическими значениями снижения артериального давления не менее чем в 61,7 % случаев. Использование разработанных регрессионных уравнений позволяет повысить индивидуализацию комплексной (вторая ступень) фармакотерапии больных артериальной гипертензией.

3. Комплексное лечение больных с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска, основанное на включении в многоступенчатые схемы фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла, способствует оптимизации фармакотерапии с позиции фармакоэкономики, поскольку характеризуется наименьшими коэффициентами «затраты – эффективность» по различным критериям гипотензивного эффекта.

**Степень достоверности результатов исследования.** Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным количеством обследованных лиц; наличием нескольких групп наблюдения, сформированных на основе метода рандомизации; использованием современных методических подходов к построению дизайна работы, стандартизированных методов инструментальных и лабораторных исследований, выполненных на сертифицированном оборудовании; применением широкого спектра методов статистической обработки данных.

**Апробация диссертации.** Основные положения диссертации были представлены на IV Съезде терапевтов Южного федерального округа (Ростов-на-Дону, 2015г.), 3-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии» (Курск, 2016), Международной научно-практической конференции «Университетская наука: взгляд в будущее», посвященной 81-летию Курского государственного медицинского университета и 50-летию фармакологического факультета в рамках недели международной медицинской науки (Курск, 2016), международной научно-практической конференции «Эффективная клиническая практика: проблемы и возможности современного врача» (Курск, 2017), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фармакология сердца» (Курск, 2017).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 6 работ, из них 4 статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций.



### **Соответствие работы паспорту научной специальности.**

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология. Результаты выполненного диссертационного исследования полностью соответствуют области исследования специальности: пункты 8, 11, 15, 17 паспорта специальности «Фармакология, клиническая фармакология».

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научных исследований ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (номер государственной регистрации 01201180156).

**Личный вклад автора.** Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования, в планировании научной работы, наборе клинического материала, углубленном анализе отечественной и зарубежной научной литературы, анализе и интерпретации клинических, лабораторных и инструментальных данных, их систематизации, статистической обработке с описанием полученных результатов, написании и оформлении рукописи диссертации, основных публикаций по выполненной работе. Доля личного участия автора – 85-90%.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты исследования внедрены в работу медицинских организаций г. Курска и Курской области: ОБУЗ «ОКПТД», ЦМСР ФКУЗ МСЧ 46 ФСИН России, ОБУЗ «КГБ №1 им. Н.С. Короткова».

**Объем и структура диссертации.** Общий объем работы составляет 121 страницу машинописного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, библиографического списка, включающего 222 источника, из них 92 – иностранные. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 12 рисунками.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Общая характеристика больных.**

Дизайн работы – открытое, рандомизированное исследование в параллельных группах больных.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте 45-65 лет с артериальной гипертензией 2-3 степени, имеющих критерии высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации, 2010).

Критерии исключения из исследования: наличие порока сердца, инфаркта миокарда, инсульта, стабильной стенокардии напряжения III-IV ФК в период обследования или в анамнезе; наличие хронической сердечной недостаточности III-IV ФК; нарушение ритма и проводимости сердца, требующие антиаритмической терапии; симптоматическая АГ; наличие хронической бронхолегочной патологии, сахарного диабета; сопутствующая патология, требующая постоянной медикаментозной терапии.

Всего в исследование было включено 120 пациентов. Средний возраст больных составил 63,0 [58,0; 64,0] года; длительность артериальной гипертензии – 10,6±2,89 лет. Мужчины составили 70% (84 чел.), женщины – 30% (36 чел.). Среди включенных в исследование больных преобладали лица с 3 степенью АГ (95 чел. 79,1%), со 2 степенью было 25 пациентов (20,9%). Высокий риск был определен у 58чел. (48,3%), очень высокий – у 62 больных (51,7%). Стабильная стенокардия напряжения II ФК диагностирована у 32 пациентов (26,6%). У 36 больных (30%) была зарегистрирована ХСН I ФК, у 84 чел. (70%) – II ФК.

Пациентам, удовлетворяющим критериям включения в основную группу, в течение трехдневного плацебо-периода проводили клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, после чего пациенты были рандомизированы по трем группам, отличавшихся схемами фармакотерапии (рисунок 1). Стратификационными критериями при проведении рандомизации служили: пол (мужчины/женщины), возраст (до 55 лет включительно/старше 55 лет), степень АГ (2/3 степень), наличие или отсутствие стабильной стенокардии напряжения, функциональный класс ХСН (I/II ФК). Группы пациентов были сопоставимы ( $p>0,05$ ) друг с другом по оцениваемым параметрам. Со всеми пациентами до начала вводного периода было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

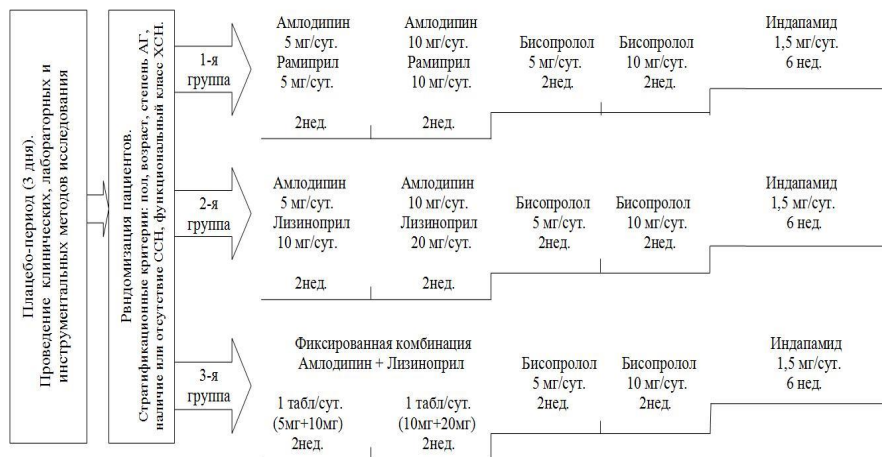


Рисунок 1 – Дизайн открытого рандомизированного исследования фармакологической коррекции АГ в параллельных группах больных.

После рандомизации, в каждой из трех групп проводилось титрование доз препаратов и изменение ступеней терапии с интервалом 2 недели. Критерием увеличения доз препаратов или перехода на более высокую ступень фармакотерапии было отсутствие достижения целевого артериального давления – менее 140/90 мм рт. ст. – оцениваемого при очередном визите пациента. При

достижении четвертой ступени терапии данная схема сохранялась 6 недель. Общая длительность наблюдения за больными составляла 14 недель.

Для фармакологической коррекции АГ применяли препараты со следующими торговыми наименованиями: амлодипин (нормодипин, ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия), рамиприл (амприлан, АО «КРКА», Словения), лизиноприл (диротон, ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия), фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла (экватор, ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия), бисопролол (бидоп, ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия), индапамид (индапамид МВ, ШТАДА, Макиз-Фарма ООО, Россия).

Кроме антигипертензивной терапии больные получали гиполипидемическую терапию – статины (аторвастатин или розувастатин) в адекватно подобранных дозах; антиагреганты (ацетилсалициловая кислота 75мг/сут) при отсутствии противопоказаний. В скрининговом периоде, при необходимости, пациенты могли использовать каптоприл, нитроглицерин, нитроглицерин короткого действия.

**Методы оценки морфофункциональных параметров системы кровообращения, суточного профиля АД, лабораторных показателей, фенотипа окислительного метаболизма, характеристик качества жизни больных с артериальной гипертензией.**

Оценка казуальных («офисных») значений АД проводилась в соответствии с существующими методическими требованиями. Исходным уровнем системных гемодинамических параметров считали те, которые были зафиксированы перед началом фармакотерапии.

Суточный профиль АД оценивали с помощью монитора ВРLab МнСДП-1 (ООО «Петр Телегин», РФ) по общепринятой методике (Рогоза А.Н. и соавт., 1997) с определением следующих параметров: средний уровень САД, ДАД, ЧСС в дневной, ночной периоды и в целом за сутки; вариабельность САД и ДАД в дневной и ночной периоды; индексы времени САД и ДАД; суточные индексы САД и ДАД.

Исследование структурных и функциональных показателей сердца и сосудов проводили сонографическим методом на сканере SSI-8000 (SonoScape Co. Ltd, КНР). Допплерэхокардиография осуществлялась по общепринятой методике. При оценке структурных параметров брахиоцефальных сосудов проводили поперечное и продольное сканирование средней трети правой и левой общих сонных артерий с измерением толщины комплекса интима-медиа и последующего расчета средних значений показателя (Атьков О.Ю. и соавт., 2015; Devereux R.V. et al, 1986; Фейгенбаум Х., 1999).

Лабораторные исследования включали оценку общего анализа крови и мочи; биохимических показателей крови (общий холестерин, триглицериды, ХС ЛПВП, глюкоза, креатинин, натрий, калий), определяемых с помощью анализатора Furuno-CA-180 (Furuno Electric CO, Япония). Расчет показателей липидтранспортной системы проводили по общепринятым формулам (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации., 2009).

Оценку качества жизни больных с АГ проводили с помощью опросника SF-36. При этом определяли психосоциальный и физический статус пациентов, описываемый следующими шкалами: физическое функционирование (ФФ),

ролевое физическое функционирование (РФФ), боль (Б), жизнеспособность (ЖС), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), психическое здоровье (ПЗ) (Новик А.А. и соавт., 2007).

Исследование фенотипа окислительного метаболизма проводилось на основе оценки фармакокинетических параметров препарата-маркера (аминофиллин), определяемых в биожидкости (слюна) методом высокоэффективной обращено-фазовой жидкостной хроматографии (хроматограф «Милихром», НПАО «Научприбор», РФ). Верифицирующим показателем для определения фенотипа окислительного метаболизма служил период полувыведения тест-препарата:  $T_{1/2}$  менее 9 час. – пациенты с быстрым фенотипом окислительного метаболизма;  $T_{1/2}$  = 9–15 час. – лица с медленным фенотипом;  $T_{1/2}$  >15 час. – больные с очень медленной скоростью окислительного метаболизма (Холодов Л.Е. и соавт., 1985, 1988; Качмарская, Л.М., 1996).

Вышеуказанные методы исследования, а также электрокардиография (электрокардиографы ЭК 12 Т-01-«Р-Д», РФ, SchillerAT-1, SCHILLER AG, Швейцария) были выполнены в плацебо-периоде и в конце 14 недели фармакотерапии (за исключением фармакокинетического исследования). В конце 4-й недели фармакотерапии оценивали «офисные» значения АД и ЧСС, проводили СМАД.

#### **Методы фармакоэкономического и статистического анализов данных.**

Фармакоэкономический анализ проводился с использованием метода «затраты-эффективность» (Отраслевой стандарт ОСТ 91500.14.0001-2002 «Клинико-экономические исследования. Общие положения», 2002). В связи с тем, что все больные находились в равных условиях, обеспеченных дизайном исследования и отличались только характером фармакотерапии, в качестве затрат учитывали прямые расходы на лекарственные средства. Данные для расчета затратной части были получены на сайте [www.apteka.ru](http://www.apteka.ru) из прайс-листа, адаптированного к Курскому региону.

Математическая обработка данных проводилась с помощью методов параметрической и непараметрической статистики в зависимости от характера распределения параметров. Данные в работе представлены в виде  $M \pm SD$  (при нормальном распределении) или медианы и межквартильного интервала (при распределении отличным от нормального). Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего  $p < 0,05$ . Для устранения ошибочных оценок наличия достоверности различий параметров при множественном сравнении подгрупп применяли поправку Бонферрони. При сравнении дискретных величин в системе четырехпольных таблиц с помощью критерия  $\chi^2$ . Последний оценивали с коррекцией на непрерывность по Йетсу. Наличие и степень взаимосвязи между различными параметрами оценивали с помощью корреляционного анализа. Для оценки значимости влияния различных факторов на исследуемые показатели использовали дисперсионный анализ. Определение степени детерминированности вариации критериальной (зависимой) переменной предикторами (независимыми переменными), а также предсказание значения зависимой переменной с помощью независимых, осуществляли с помощью регрессионного анализа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Сравнительная эффективность изучаемых схем фармакотерапии больных с АГ высокого и очень высокого риска.

Фармакодинамические эффекты изучаемых схем фармакотерапии оценивались на сроках 4 (сравнительную оценку различных вариантов второй ступени терапии) и 14 недель (сравнение схем лечения в виде двойной, тройной и квадротерапии). У больных каждой из исследуемых групп как 4-х, так и 14-недельная терапия сопровождалась достоверным снижением АД, ЧСС, что было наиболее выражено в конце срока наблюдения (таблица 1).

Таблица 1 – Динамика казуальных значений АД и ЧСС в процессе фармакотерапии у пациентов исследуемых групп.

Показатели	Время исследования			p		
	До лечения	4 недели лечения	14 недель лечения	1-2	1-3	2-3
	1	2	3			
<b>Первая группа</b>						
САД, мм рт. ст.	183,0±10,2	160,2±12,2	148,0±14,3	***	****	***
ДАД, мм рт. ст.	106,8±6,59	96,0±6,22	88,7±9,18	***	***	***
ЧСС, уд. в мин	82,0±6,39	79,1±8,74	72,3±9,90	*	***	***
<b>Вторая группа</b>						
САД, мм рт. ст.	180,0±5,41	158,0±10,8	148,0±14,9	***	****	***
ДАД, мм рт. ст.	106,6±5,79	95,8±6,39	87,7±9,53	***	***	***
ЧСС, уд. в мин	79,4±6,71	76,7±5,05	70,3±7,85	*	***	***
<b>Третья группа</b>						
САД, мм рт. ст.	183,1±9,16	145,7±17,3	137,5±19,1	***	***	***
ДАД, мм рт. ст.	104,7±6,27	89,6±9,96	84,5±9,72	***	***	***
ЧСС, уд. в мин	79,6±9,09	75,6±7,15	69,6±8,45	**	***	***

Сравнительная межгрупповая оценка выраженности антигипертензивного эффекта различных вариантов фармакотерапии в конце 4 недели лечения продемонстрировала преимущество фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла по сравнению с их свободной комбинацией, а также сочетанием амлодипина и рамиприла в отношении степени снижения САД (-20,4%, -12,1%, -12,3% соответственно,  $p < 0,001$ ). Достоверных различий между группами по динамике ДАД (-14,1%, -9,9%, -9,9% соответственно,  $p > 0,05$ ) и ЧСС (-4,5%, -3,0%, -3,5% соответственно,  $p > 0,05$ ) выявлено не было. Аналогичная картина отмечалась и при сравнении степени снижения АД и ЧСС в конце 14 недели терапии. У пациентов третьей группы было зарегистрировано достоверно более выраженное снижение САД в сравнении с больными первой и второй групп (-24,9%, -19,0%, -17,8% соответственно,  $p < 0,01$ ), при незначимых различиях степени снижения ДАД (-19,1%, -16,6%, -17,4% соответственно,  $p > 0,05$ ) и ЧСС (-12,1%, -11,7%, -11,1% соответственно,  $p > 0,05$ ).

Количество пациентов, достигших целевого уровня АД при использовании второй ступени фармакотерапии, было более значимо в третьей группе (32,5%) по сравнению как с первой (10%,  $p < 0,05$ ), так и со второй (12,5%,  $p > 0,05$ ) группами наблюдения. В конце 14-недели терапии различие между группами по числу больных, имеющих целевые значения АД, было статистически недостоверным (47,5%, 47,5%, 67,5%: в первой, второй и третьей группах соответственно).

Оценка изменения суточного профиля АД показала, что во всех трех группах имела место положительная достоверная ( $p < 0,05-0,001$ ) динамика основных показателей СМАД в каждый из анализируемых периодов суток. Незначимым ( $p > 0,05$ ) было изменение только суточного индекса АД и параметров вариабельности АД. При проведении межгруппового сравнения динамики показателей СМАД в конце 4-недельной терапии достоверные различия были выявлены в отношении некоторых параметров. У пациентов третьей группы, в сопоставлении с первой и второй группами, более значимо уменьшались: САДд ( $\Delta\%$  21,3 [11,5; 25,8], 11,9 [6,4; 18,5], 13,1 [7,2; 17,0],  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$  соответственно), ДАДд ( $\Delta\%$  16,7 [7,0; 26,8], 12,3 [1,08; 18,9], 9,1 [2,5; 14,7],  $p > 0,05$ ,  $p < 0,01$  соответственно), ИВСАДд ( $\Delta\%$  61,0 [15,5; 75,5], 12,8 [2,0; 34,0], 18,4 [3,0; 30,4],  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  соответственно), ИВДАДд ( $\Delta\%$  29,1 [13,3; 90,8], 24,3 [5,42; 52,9], 25,0 [5,2; 43,2],  $p > 0,05$ ,  $p < 0,05$  соответственно), ДАДн ( $\Delta\%$  16,9 [6,7; 28,9], 11,4 [4,50; 22,4], 8,1 [-2,2; 18,9],  $p > 0,05$ ,  $p < 0,01$  соответственно), САДс ( $\Delta\%$  19,8 [10,2; 26,4], 13,4 [7,0; 17,9], 12,9 [7,5; 18,7],  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$  соответственно), ИВСАДс ( $\Delta\%$  35,5 [7,6; 63,0], 11,6 [1,0; 31,0], 13,4 [2,5; 28,5],  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$  соответственно). В конце 14 недели терапии различия между группами в большей степени нивелировались. В третьей группе, в сравнении с первой и второй группами, более существенно уменьшались: САДд ( $\Delta\%$  27,9 [14,3; 30,9], 17,6 [14,2; 25,9], 17,7 [11,3; 25,9],  $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$  соответственно), ИВСАДд ( $\Delta\%$  86,7 [16,5; 93,6], 38,1 [7,5; 59,5], 43,4 [8,5; 70,0],  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$  соответственно), ИВСАДн ( $\Delta\%$  54,0 [3,5; 87,0], 22,0 [0,0; 52,5], 28,5 [0,0; 70,9],  $p < 0,05$ ,  $p > 0,05$  соответственно), САДс ( $\Delta\%$  26,0 [15,0; 31,9], 20,0 [11,1; 25,8], 19,5 [12,2; 25,8],  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$  соответственно).

Результаты нашей работы сопоставимы с литературными данными, свидетельствующими о том, что фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла обладает высокой антигипертензивной эффективностью в сравнении с другими сочетаниями гипотензивных средств. Данный факт регистрировался как по данным суточного мониторинга АД, так и при рутинном его измерении (Донская А.А. и соавт., 2008; Недогода С. В. и соавт., 2013; Ерш И.Р. и соавт., 2014; Остроумова О.Д. и соавт., 2017).

Таким образом, использование фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла как в виде стартовой терапии больных с АГ высокого и очень высокого риска, так и в сочетании с препаратами третьей и четвертой ступеней лечения, позволяло обеспечить более выраженный гипотензивный эффект и большую частоту раннего (в конце 4 недели терапии) достижения целевого уровня АД.

**Оценка влияния фенотипа окислительного метаболизма на выраженность гипотензивного эффекта лекарственных средств, используемых у больных с АГ высокого и очень высокого риска.**

Возможность проведения анализа, оценивающего влияние генетически детерминированной скорости окислительного метаболизма на степень гипотензивного эффекта применяемых в работе лекарственных препаратов, была обусловлена их фармакокинетическими характеристиками. Последние заключались в том, что единственным из используемых лекарственных веществ (при реализации второй ступени фармакотерапии), фармакодинамический эффект которого зависел от скорости окислительного метаболизма, определяемого по тест-препарату, был амлодипин. По данным литературы, члены отдельных семейств и подсемейств, а также отдельные изоферменты цитохрома P450 могут иметь «перекрестную» субстратную специфичность, что позволяло провести косвенную оценку активности одного изофермента по результатам тестирования другого с помощью препарата-маркера (Кукес В.Г. и соавт., 2009; Сычев, Д.А. и соавт., 2007; Beresford A.P. et al, 1988).

Данные по степени снижения АД (представленные в модульных значениях) в различных фенотипических группах у больных, получавших различные варианты второй ступени фармакотерапии, отражены в таблице 2.

Как следует из представленных данных, степень снижения АД у больных с медленным и очень медленным фенотипом окислительного метаболизма была достоверно больше, чем у пациентов с быстрым вариантом окислительного процесса. Первые две фенотипические группы также значимо различались между собой по степени снижения САД, кроме когорты больных, получавших фиксированную комбинацию амлодипина и лизиноприла. По  $\Delta\%$ ДАД существенных различий между медленными и очень медленными фенотипами окисления выявлено не было.

Таблица 2 – Степень (%) снижения АД у больных с различными фенотипами окислительного метаболизма в исследуемых группах.

Группы вмешатель-ства	Показатели	Фенотипические группы			p		
		Б	М	ОМ	1-2	1-3	2-3
		1	2	3			
1-я группа	$\Delta\%$ САД	6,42 [3,90;8,85]	12,7 $\pm$ 3,5	19,6 $\pm$ 5,66	**	***	***
	$\Delta\%$ ДАД	5,66 [0,39;8,16]	10,6 $\pm$ 6,39	16,6 $\pm$ 5,14	*	***	нд
2-я группа	$\Delta\%$ САД	6,59 [4,07;6,59]	13,1 $\pm$ 1,73	21,6 $\pm$ 3,09	***	***	***
	$\Delta\%$ ДАД	5,66 [0,90;5,66]	11,9 $\pm$ 5,43	15,9 $\pm$ 3,83	***	***	нд
3-я группа	$\Delta\%$ САД	9,34 (6,25-14,1)	24,6 $\pm$ 4,41	27,9 $\pm$ 6,54	***	***	нд
	$\Delta\%$ ДАД	1,04 (-4,17-5,66)	19,1 $\pm$ 5,70	23,6 $\pm$ 8,66	***	***	нд

Примечание. Б – быстрый фенотип окислительного метаболизма, М - медленный фенотип окислительного метаболизма, ОМ – очень медленный фенотип окислительного метаболизма.

Градации скорости окислительного метаболизма, рассматриваемые как детерминирующий фактор при проведении дисперсионного анализа, оказывали достоверное влияние на степень снижения САД и ДАД: для первой группы -

F=18,7, p<0,001, F=9,89, p<0,001 соответственно; для второй группы - F=46,1, p<0,001, F=14,1, p<0,001 соответственно; для пациентов третьей группы - F=39,9, p<0,001, F=33,0, p<0,001 соответственно.

Корреляционный анализ, оценивающий взаимосвязь  $T_{1/2}$  тест-препарата и степени антигипертензивного эффекта терапии установил достоверное влияние исследуемого параметра на  $\Delta\%$ САД и  $\Delta\%$ ДАД у больных первой группы ( $r=0,59$ ,  $p<0,001$ ;  $r=0,58$ ,  $p<0,001$  соответственно); аналогичные данные были получены у пациентов второй ( $r=0,83$ ,  $p<0,001$ ;  $r=0,60$ ,  $p<0,001$  соответственно) и третьей ( $r=0,55$ ,  $p<0,001$ ;  $r=0,64$ ,  $p<0,001$  соответственно) групп вмешательства.

Основной задачей проведенного регрессионного анализа служило построение регрессионных уравнений, позволяющих со значительной долей вероятности прогнозировать выраженность гипотензивного эффекта при использовании в качестве стартовой вторую ступень терапии, основанную на свободной или фиксированной комбинации амлодипина с лизиноприлом или рамиприлом. При этом зависимым параметром являлась степень снижения САД и ДАД, независимыми показателями служили период полувыведения тест-препарата и исходные значения АД. Регрессионный анализ проводили в отношении указанных параметров, оцениваемых в конце 4-недельной терапии, т.к. в этом случае, использование регрессионных уравнений позволит спрогнозировать эффективность фармакотерапии и оптимизировать выбор стартового варианта лечения. Выбор параметров для регрессионного анализа был обусловлен наличием достоверной корреляционной зависимости между фармакокинетическими и гемодинамическими показателями. Кроме вышеуказанных корреляционных связей  $T_{1/2}$  и  $\Delta\%$ АД, последний параметр был детерминирован его исходным уровнем. При оценке 4-недельной терапии пациентов первой группы,  $\Delta\%$ САД достоверно коррелировала с исходным значением САД ( $r=0,32$ ,  $p<0,05$ ),  $\Delta\%$ ДАД – с исходным уровнем ДАД ( $r=0,63$ ,  $p<0,001$ ). Во второй группе исходные уровни САД и ДАД значимо коррелировали с величиной их снижения ( $r=0,41$ ,  $p<0,01$ ,  $r=0,54$ ,  $p<0,001$  соответственно). Исходный уровень САД у больных третьей группы не имел значимой связи с  $\Delta\%$ САД ( $r=0,055$ ,  $p>0,05$ ), в то время как исходные значения ДАД достоверно коррелировали с величиной их снижения ( $r=0,45$ ,  $p<0,01$ ).

Показатели регрессионного анализа, проведенного в исследуемых группах пациентов, характеризующие выраженность линейной связи между зависимыми ( $\Delta\%$ САД,  $\Delta\%$ ДАД) и независимыми ( $T_{1/2}$ , исходные уровни САД и ДАД) переменными свидетельствуют о ее достоверности (таблица 3).

Таблица 3 – Результаты регрессионного анализа зависимости  $\Delta\%$ АД от его исходного уровня и  $T_{1/2}$  тест-препарата у исследуемых больных в процессе 4-недельной фармакотерапии.

Критерии регрессионного анализа	$\Delta\%$ САД	$\Delta\%$ ДАД
<b>Первая группа</b>		
Коэффициент множественной корреляции (R)	0,778	0,791
Коэффициент детерминации ( $R^2$ )	0,606	0,625



F-критерий	28,4	23,4
p F-критерий	<0,001	<0,001
<b>Вторая группа</b>		
Коэффициент множественной корреляции (R)	0,880	0,860
Коэффициент детерминации (R <sup>2</sup> )	0,770	0,750
F-критерий	63,0	54,6
p F-критерий	<0,001	<0,001
<b>Третья группа</b>		
Коэффициент множественной корреляции (R)	0,60	0,770
Коэффициент детерминации (R <sup>2</sup> )	0,360	0,590
F-критерий	10,5	27,2
p F-критерий	<0,001	<0,001

Уравнения регрессии, позволяющие рассчитать прогнозируемый гипотензивный эффект 4-недельной терапии, имели следующий вид:

- для свободной комбинации амлодипина и рамиприла

$$\Delta\%САД = -57,9 + 0,995 \cdot T_{1/2} + 0,318 \cdot САД_{исх};$$

$$\Delta\%ДАД = -64,5 + 0,758 \cdot T_{1/2} + 0,611 \cdot ДАД_{исх},$$

- для свободной комбинации амлодипина и лизиноприла

$$\Delta\%САД = -62,9 + 1,032 \cdot T_{1/2} + 0,352 \cdot САД_{исх};$$

$$\Delta\%ДАД = -83,8 + 0,967 \cdot T_{1/2} + 0,775 \cdot ДАД_{исх},$$

- для фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла

$$\Delta\%САД = -37,4 + 1,149 \cdot T_{1/2} + 0,247 \cdot САД_{исх};$$

$$\Delta\%ДАД = -78,7 + 1,398 \cdot T_{1/2} + 0,741 \cdot ДАД_{исх},$$

где САД<sub>исх</sub> и ДАД<sub>исх</sub> – исходные уровни САД и ДАД соответственно.

В уравнениях регрессии рассчитанных для первой и второй групп вмешательства все  $\beta$ -коэффициенты уравнений являлись высоко значимыми ( $p < 0,001$ ). Коэффициент детерминации объяснял более 60% вариаций зависимой переменной в первой группе и не менее чем у  $\frac{3}{4}$  пациентов второй группы. В формуле расчета  $\Delta\%САД$  для третьей группы свободный член уравнения и  $\beta$ -коэффициент САД<sub>исх</sub> являлись статистически незначимыми. Однако, исключение исходных значений САД из параметров регрессионного уравнения приводило к ухудшению последних, в связи с чем данный показатель был оставлен в перечне независимых параметров регрессионного уравнения. Построенное уравнение не характеризовалось высокой степенью охвата вариации  $\Delta\%САД$ , но было при этом достоверным. Коэффициент детерминации уравнения расчета  $\Delta\%ДАД$  в третьей группе пациентов объяснял вариации зависимой переменной более чем у половины пациентов третьей группы. Все  $\beta$ -коэффициенты данного уравнения являлись высоко значимыми ( $p < 0,001$ ).

Приведение показателя точности прогноза (по вариативной составляющей) степени снижения АД к среднему значению по всем трем вариантам стартовой фармакотерапии, характеризует достаточно высокий процент - 61,7% - выборки пациентов с АГ высокого и очень высокого риска, у которых будет иметь место совпадение теоретических и фактических значений  $\Delta\%АД$ .

Таким образом, проведенный анализ показал наличие зависимости степени снижения АД от фенотипического варианта окислительного метаболизма, оцениваемой при 4-недельном лечении больных с АГ различными схемами второй ступени гипотензивной терапии с включением амлодипина и лизиноприла или рамиприла. Данный факт позволяет проводить индивидуализированный выбор стартового варианта фармакотерапии. Использование регрессионных уравнений может служить основой для повышения степени персонализации антигипертензивной терапии, основанной на комбинации амлодипина и ИАПФ.

**Влияние различных вариантов комбинированной фармакотерапии на морфофункциональные параметры сердечно-сосудистой системы, лабораторные показатели, качество жизни больных с АГ высокого и очень высокого риска.**

Структурные параметры левого желудочка у больных с АГ высокого и очень высокого риска благоприятно изменялись в процессе 14-недельной терапии в каждой из трех групп вмешательства. Основным критерий гипертрофии миокарда ЛЖ - ИММ уменьшался у пациентов первой группы со  $153,5 \pm 26,2$  до  $144,8 \pm 27,3$  г/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), во второй группе – со  $153,7 \pm 25,6$  до  $144,9 \pm 24,8$  г/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), в третьей группе – со  $150,5 \pm 28,7$  до  $137,4 \pm 28,0$  г/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). Межгрупповой анализ выявил приоритетность схемы лечения, применяемой в третьей группе пациентов, по влиянию на степень уменьшения ИММ левого желудочка, в сравнении с вариантами фармакотерапии больных первой и второй групп. Интегральный параметр, отражающий систолическую функцию ЛЖ - ФВ, равноценно повышалась в каждой из трех исследуемых групп пациентов (в первой группе с  $62,9 \pm 4,13$  до  $63,7 \pm 4,73$ %,  $p < 0,05$ ; во второй группе с  $62,8 \pm 5,73$  до  $63,4 \pm 5,49$ %,  $p < 0,05$ ; в третьей группе с  $63,3 \pm 4,69$  до  $64,5 \pm 4,51$  %,  $p < 0,01$ ). Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий значимо не изменилась за период наблюдения.

Динамический контроль биохимических показателей крови свидетельствовал об отсутствии негативного влияния используемой фармакотерапии на исследуемые показатели. Ряд показателей липидного спектра крови имели достоверную положительную динамику при использовании каждой из трех схем фармакотерапии: в первой группе больных уровень ХС уменьшился с  $6,43 \pm 0,80$  до  $6,0 \pm 0,74$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), ХС ЛПНП – с  $4,41 \pm 0,92$  до  $3,89 \pm 0,84$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ); во второй группе - ХС - с  $6,14 \pm 0,96$  до  $5,91 \pm 0,84$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ), ХС ЛПНП – с  $3,97 \pm 0,91$  до  $3,80 \pm 0,82$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); в третьей группе - ХС - с  $6,36 \pm 0,86$  до  $5,81 \pm 0,79$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), ХС ЛПНП – с  $4,39 \pm 0,88$  до  $3,79 \pm 0,88$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Указанный эффект реализовывался за счет нескольких факторов: проводимая гиполипидемическая терапия, метаболическая нейтральность и плейотропные эффекты, применяемых гипотензивных средств. Более выраженное ( $p < 0,05-0,01$ ) снижение ХС ЛПНП отмечалось у пациентов первой и третьей групп по сравнению с больными второй группы.

Показатели качества жизни больных, оцениваемые за весь период наблюдения, характеризовались существенной ( $p < 0,001$ ) положительной динамикой как параметров психического, так и физического здоровья в каждой из трех групп наблюдения. Использование фиксированной комбинации

амлодипина и лизиноприла в качестве базового варианта терапии больных с АГ в сравнении со свободными комбинациями ИАПФ и БКК позволяло достичь более значимого улучшения ряда параметров качества жизни пациентов: шкалы боли, общего здоровья, социального функционирования, психического здоровья (рисунок 2). Шкала физического функционирования достоверно увеличивалась у больных третьей группы по сравнению со второй.

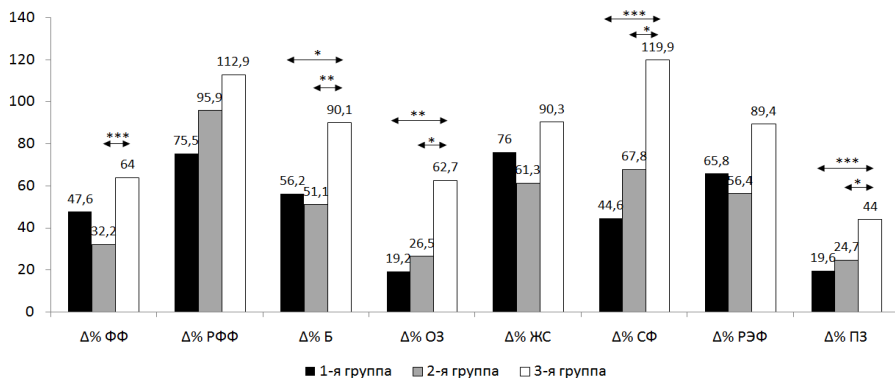


Рисунок 2 – Сравнительное влияние различных схем фармакотерапии на показатели качества жизни больных с АГ.

Таким образом, комплексная антигипертензивная терапия больных с АГ высокого и очень высокого риска в течение 14 недель улучшала структурно-функциональные параметры левого желудочка, повышала качество жизни пациентов, была безопасной в аспекте влияния на липидный, углеводный и электролитный обмены. Большая выраженность положительной динамики вышеуказанных параметров была характерна для пациентов третьей группы в сравнении с первой и второй группами.

#### **Фармакоэкономический анализ различных вариантов комплексной фармакотерапии больных с АГ высокого и очень высокого риска.**

В качестве критериев эффективности проводимого лечения, необходимых для проведения клинко-экономического анализа, использовали: степень (мм рт. ст.) снижения САД, ДАД; частоту достижения целевого АД у больных первой, второй и третьей групп в конце 4-х и 14-недельной фармакотерапии;

Общая стоимость фармакотерапии больных первой группы к концу 4 недели лечения составляла 31012,8 руб., по окончании 14 недели – 143890,6 руб. (на одного пациента – 775,3 руб. и 3597,3 руб. соответственно). Для пациентов второй группы соответствующие показатели были равны 31889,2 руб. и 150630,1 руб. (на одного пациента – 797,2 руб. и 3765,7 руб. соответственно). В третьей группе аналогичные параметры составляли 23753,8 руб. и 105723,8 руб. соответственно (на одного пациента – 593,8 руб. и 2643,1 руб. соответственно). Результаты расчета по методу «затраты-эффективность» стоимости снижения АД на 1мм рт. ст. и затрат на достижение целевого АД у

одного больного при реализации различных вариантов фармакотерапии в различные сроки лечения представлены на рисунке 3.

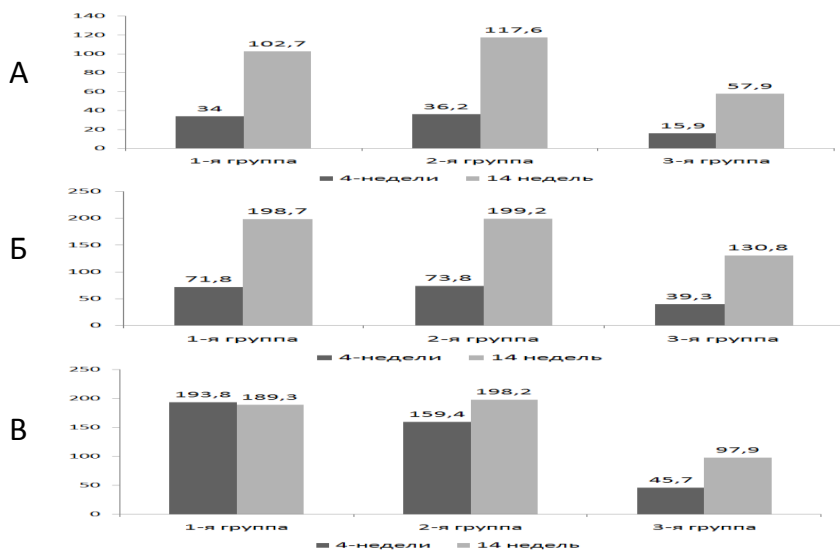


Рисунок 3 – Средняя стоимость (руб.) снижения САД (А), ДАД (Б) на 1 мм рт. ст. и стоимость достижения целевого АД (В) у одного больного в каждой из исследуемых групп в различные сроки наблюдения.

Минимизация затрат при применении фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла по сравнению со свободными сочетаниями амлодипина с рамиприлом или лизиноприлом, в зависимости от выбранного критерия эффективности, приводило к минимизации затрат от 18,1 руб. до 148,1 руб. на одного пациента.

Таким образом, использование фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла в качестве стартовой терапии, а также при переводе больных с АГ высокого и очень высокого риска на третью-четвертую ступени лечения, в сравнении с альтернативными схемами фармакотерапии, обеспечивало наименее затратный вариант лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Итоги выполненного исследования

В работе обоснован способ персонализации фармакотерапии больных с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска, основанный на определении фенотипа окислительного метаболизма. При выявлении у пациентов медленного или очень медленного фенотипа окислительного метаболизма, предпочтительным является назначение комбинации амлодипина с лизиноприлом или рамиприлом, обеспечивающую у данного контингента наибольшую степень

гипотензивного эффекта в сопоставлении с большими, относящимися к фенотипической группе с высокой скоростью окислительной биотрансформации.

Использование разработанных регрессионных уравнений позволяет определять прогнозируемую степень гипотензивного эффекта, изучавшихся в работе вариантов стартовой фармакотерапии (сочетание амлодипина с лизиноприлом или рамиприлом) больных с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска, что позволяет дополнительно индивидуализировать лечение указанного контингента пациентов.

У больных с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска показано фармакодинамическое и фармакоэкономическое преимущество фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла как в виде стартового варианта терапии, так и в сочетании с препаратами третьей и четвертой ступени лечения, в сравнении со свободными сочетаниями исследуемых лекарственных препаратов. Указанное преимущество выразалось в достоверно более значимом гипотензивном эффекте, более раннем достижении целевого уровня артериального давления, достоверно большей степени регресса гипертрофии миокарда левого желудочка, существенным улучшением ряда показателей качества жизни пациентов: шкалы физического функционирования, боли, общего здоровья, социального функционирования, психического здоровья, а также характеризовалось наименьшими коэффициентами «затраты-эффективность» по различным критериям гипотензивного эффекта.

### **Научно-практические рекомендации**

1. При фармакотерапии больных с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска, основанной на использовании комбинации гипотензивных средств, включающей амлодипин, рационально определять фенотип окислительного метаболизма с целью персонализации лечения. При наличии у пациентов медленного или очень медленного фенотипа окислительного метаболизма, в качестве стартовой схемы терапии, целесообразно использовать комбинацию амлодипина с лизиноприлом или рамиприлом. Для прогнозирования степени снижения артериального давления рекомендуется использовать полученные в работе регрессионные уравнения.

2. Для фармакодинамической и фармакоэкономической оптимизации комплексной гипотензивной терапии больных с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска целесообразно использовать фиксированные комбинации лекарственных препаратов (сочетание амлодипина и лизиноприла).

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Разработка, на основе полученных в работе регрессионных уравнений, автоматизированных программ для прогнозирования степени гипотензивного эффекта, изучавшихся в работе вариантов фармакотерапии и последующего выбора стартовой схемы комбинированного лечения у больных с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска, требует дальнейшего изучения.

Использованный в работе многофакторный (фармакодинамический, фармакокинетический, фармакоэкономический) подход к оценке клинической значимости фиксированных и свободных комбинаций ИАПФ и БКК у больных с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска, перспективен

для дизайна сравнительных исследований по изучению различных классов лекарственных средств, применяемых при сердечно-сосудистой патологии.

## ВЫВОДЫ

1. У больных с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска использование фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла в качестве базового варианта двух-четырёх компонентной терапии по сравнению с вариантами лечения, основанными на свободных комбинациях амлодипина, лизиноприла или рамиприла, обеспечивало достоверно более выраженное снижение систолического АД (24,9 %, 17,8 %, 19,0 % соответственно,  $p < 0,01$ ), большую степень регресса гипертрофии миокарда левого желудочка (8,70 %, 5,67 %, 5,84 % соответственно,  $p < 0,05$ ), значимое ( $p < 0,05-0,001$ ) улучшение ряда параметров качества жизни пациентов: шкалы физического функционирования, боли, общего здоровья, социального функционирования, психического здоровья.

2. Проведение антигипертензивной терапии с включением амлодипина и лизиноприла или рамиприла у больных с артериальной гипертензией, имеющих медленный и очень медленный фенотип окислительного метаболизма, характеризуется развитием у данного контингента пациентов достоверно ( $p < 0,05-0,001$ ) более выраженного гипотензивного эффекта ( $\Delta\%$  САД от 12,7 до 24,6 и от 19,6 до 27,9 соответственно;  $\Delta\%$  ДАД от 10,6 до 19,1 и от 15,9 до 23,6 соответственно) в сравнении с группой больных с быстрым фенотипом ( $\Delta\%$  САД от 6,42 до 9,34;  $\Delta\%$  ДАД от 1,04 до 5,66), что позволяет реализовать персонализированную фармакотерапию.

3. Использование разработанных регрессионных уравнений для прогнозирования степени гипотензивного эффекта, изучавшихся в работе вариантов фармакотерапии, в 61,7 % случаев обеспечивало сопоставимость теоретических и фактических значений величин снижения артериального давления, что позволяет оптимизировать стартовую схему комбинированного лечения больных с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска.

4. У больных с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска наибольшей экономической эффективностью по различным критериям гипотензивного действия обладала схема лечения, включавшая в качестве стартовой терапии фиксированную комбинацию амлодипина и лизиноприла, в сравнении со свободными комбинациями амлодипина, рамиприла или лизиноприла, что выражалось в более низком уровне затрат на снижение САД (57,9 руб., 102,7 руб., 117,6 руб. на 1 мм рт. ст., соответственно), ДАД (130,8 руб., 198,7 руб., 199,2 руб. на 1 мм рт. ст., соответственно), достижение целевого АД у одного больного (97,9 руб., 189,3 руб., 198,2 руб., соответственно) в конце срока наблюдения.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гридина, С.А. Влияние различных вариантов комплексной антигипертензивной терапии на суточный профиль артериального давления у больных артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска / С.А. Гридина, С.В. Поветкин, О.В. Анненкова // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2015. – № 3. – С. 16-21.

2. Гридина, С.А. Сравнительная эффективность свободных и фиксированных комбинаций гипотензивных средств у больных артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска / С.А. Гридина, С.В. Поветкин // Проблемы женского здоровья. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 5-11.

3. Гридина, С.А. Фармакоэкономическая оценка эффективности различных вариантов комплексной антигипертензивной терапии больных артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска / С.А. Гридина, С.В. Поветкин // Фарматека. – 2015. – № 13 (306). – С. 38-43.

4. Гридина, С.А. Влияние комбинированной гипотензивной терапии на ремоделирование сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска / С.А. Гридина // Сб. материалов IV Съезда терапевтов Южного федерального округа : тезисы (Ростов-на-Дону, 26-27 нояб. 2015 г.). – Ростов н/Д., 2015. – С. 66-67.

5. Фармакокинетический подход к персонализации антигипертензивной фармакотерапии / С.А. Гридина, Т.М. Григорьева, С.В. Поветкин, Н.Г. Филиппенко // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 10. – С. 8-13.

6. Гридина, С.А. Сравнительная оценка влияния свободных и фиксированных комбинаций гипотензивных средств на качество жизни больных артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений / С.А. Гридина, С.В. Поветкин // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 3. – С. 25-29.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия.

АД – артериальное давление.

БКК – блокаторы кальциевых каналов.

ДАД – диастолическое артериальное давление.

ДАДд – среднее значение диастолического артериального давления за дневной период.

ДАДн – среднее значение диастолического артериального давления за ночной период.

ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

ИВДАДд – индекс времени диастолического артериального давления за дневной период.

ИВДАДн – индекс времени диастолического артериального давления за ночной период.

ИВДАДс – индекс времени диастолического артериального давления за сутки.

ИВСАДд – индекс времени систолического артериального давления за дневной период.

ИВСАДн – индекс времени систолического артериального давления за ночной период.

ИВСАДс – индекс времени систолического артериального давления за сутки.

ИММ – индекс массы миокарда левого желудочка.

ЛЖ – левый желудочек.

САД – систолическое артериальное давление.

САДд – среднее значение систолического артериального давления за дневной период.

САДн – среднее значение систолического артериального давления за ночной период.

САДс – среднее значение систолического артериального давления за сутки.

СМАД – суточное мониторирование артериального давления.

$T_{1/2}$  – период полувыведения тест-препарата

ФВ – фракция выброса левого желудочка.

ХС – общий холестерин.

ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

ЧСС – число сердечных сокращений.

## **Статистические показатели**

Δ% – степень изменения показателя в процентах.

p – уровень статистической значимости.

\* – достоверность различий,  $p < 0,05$ .

\*\* – достоверность различий,  $p < 0,01$ .

\*\*\* – достоверность различий,  $p < 0,001$ .

нд – различия статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ).

---

Подписано в печать 26.03.2019. Формат 60x84/16. Объем 1,25 п. л. Гарнитура Times.  
Печать офсетная. Бумага офсетная 80 г/м<sup>2</sup>. Тираж 100 экз. Заказ № 67874

**Отпечатано в типографии ООО «КОНСТАНТА»**

308519, Белгородская обл., Белгородский р-н, пос. Северный, ул. Березовая, 1/12.

Тел./факс (4722) 300-720, [www.konstanta-print.ru](http://www.konstanta-print.ru)