

Structure of therapy and compliance of patients with severe arterial hypertension

Aigerim Mussina¹, Raikhan Tuleutayeva², Natalya Cebotarenko³, Matthias Hammerer⁴, Assem Makhatova⁵, Laura Pak⁶

¹Semey State Medical University, Pharmacology and evidence-based medicine department, Semey, Kazakhstan.

²Semey State Medical University, Pharmacology and evidence-based medicine department, Semey, Kazakhstan.

³World Health Organization, Coalition on Rational drug Use CORSUM. Chisinau, Moldova

⁴University Hospital of Salzburg, Department of Internal Medicine II, Salzburg, Austria

⁵Semey State Medical University, Pharmacology and evidence-based department, Semey, Kazakhstan.

⁶Semey State Medical University, Oncology and visual diagnosis department, Semey, Kazakhstan.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Received: 16-02-2017

Accepted: 18-04-2017

UDC: 616.1

J Clin Med Kaz 2017;2(44):36-41

Автор для корреспонденции: Мусина

Айгерим Еркибулановна

071400 ,ВКО, г.Семей, мкр.Энергетик1 кв.17,

+7 777916343, musina_med@mail.ru

Abstract

The purpose of the study was to determine the structure, compliance to antihypertensive pharmacotherapy in patients with arterial hypertension of the third degree in the conditions of Semey and the frequency of achieving target BP.

The study included 618 patients with hypertension III degree. The age of patients ranged from 38 to 77 years (mean age - $61,2 \pm 2,7$ years). Among the surveyed men was -353, women - 265.

Carried out an analysis of medical records and patient survey to determine the structure of antihypertensive therapy, compliance to it and the existing violations preparations reception mode.

Was revealed prevalence in the appointment's structure the combinations of antihypertensive drugs (46.0%) and fixed combinations (29.0%). Monotherapy performed more frequently with beta-blockers and calcium channel antagonists.

It revealed the greatest compliance to the use of fixed combinations of drugs and most high clinical efficacy of antihypertensive therapy options.

Keywords: arterial hypertension – pharmacotherapy – compliance.

АУЫРГИПЕРТОНИЯМЕНАУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДЫҢ ТЕРАПИЯСЫНЫҢ ҚҰРЫЛЫМЫ МЕН МІНДЕТТЕМЕСІ

Мусина А.Е.¹, Тулеутаева Р.Е.², Чеботаренко Н.А.³, Hammerer М.⁴, Махатова А.Р.⁵, Пак Л.А.⁶

¹ Государственный медицинский университет г.Семей, кафедра Фармакологии и доказательной медицины, PhD докторант 3 года.

² Государственный медицинский университет г.Семей, заведующая кафедрой Фармакологии и доказательной медицины, к.м.н.

³ Всемирная Организация Здравоохранения, руководитель коалиции по рациональному использованию лекарственных средств CORSUM.

⁴ University Hospital of Salzburg, Department of Internal Medicine II.

⁵ Государственный медицинский университет г.Семей, кафедра Фармакологии и доказательной медицины, PhD докторант 2 года.

⁶ Государственный медицинский университет г.Семей, кафедра Онкологии и визуальной диагностики, ассистент.

ТҰЖЫРЫМДАМА

Зерттеудің мақсаты – Семей өңіріндегі артериялық гипертензия III дәрежелі бар науқастарда, антигипертензивті дәрілік терапияның құрылымын, бейілділігін анықтау мақсатты қан қысымын жетуге жиілігі.

Зерттеу үшін артериялық гипертензия III дәрежесімен 618 науқасенгізілген. Науқастардың жасы 38-ден 77 жылға дейін ауытқиды (- $61,2 \pm 2,7$ жыл орташа жасы). Зерттелгендердің арасында ерлер - 353, әйелдер -265 болды.

Антигипертензивті терапияның және препараттар құрылымын анықтауы, бейілділігі, препараттар қабылдау режимінің бұзылуын талдау үшін, медициналық жазбалар мен пациенттердің зерттеуі өткізілді.

Тағайындау құрылымында антигипертензивті препараттарының комбинациялары (46,0%) және тіркелген комбинациялар (29,0%) анықталған. Монотерапия неғұрлым бета-блокаторлармен және кальций арналарының антагонистерімен асырылды.

Ең жоғары бейілділігі тұрақты дәрілік комбинацияларды қолданған кезде және ең жоғары клиникалық тиімділігі осы топта анықталған.

Маңызды сөздер: артериялық гипертензия – фармакотерапия – бейілділігі.

СТРУКТУРА ТЕРАПИИ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Мусина А.Е.¹, Тулеутаева Р.Е.², Чеботаренко Н.А.³, Hammerer M.⁴, Махатова А.Р.⁵, Пак Л.А.⁶

¹ Государственный медицинский университет г. Семей, кафедра Фармакологии и доказательной медицины, PhD докторант 3 года.

² Государственный медицинский университет г. Семей, заведующая кафедрой Фармакологии и доказательной медицины, к.м.н.

³ Всемирная Организация Здравоохранения, руководитель коалиции по рациональному использованию лекарственных средств CORSUM.

⁴ University Hospital of Salzburg, Department of Internal Medicine II.

⁵ Государственный медицинский университет г. Семей, кафедра Фармакологии и доказательной медицины, PhD докторант 2 года.

⁶ Государственный медицинский университет г. Семей, кафедра Онкологии и визуальной диагностики, ассистент

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – определить структуру, приверженность к антигипертензивной фармакотерапии у больных артериальной гипертензией III ст. в условиях г. Семей и частоту достижения целевого АД.

В исследование были включены 618 пациентов с артериальной гипертензией III ст. Возраст больных находился в пределах от 38 до 77 лет (средний возраст – 61,2±2,7 года). Среди обследованных мужчин было 353, женщин – 265.

Осуществлен анализ медицинской документации и опрос пациентов для выявления структуры антигипертензивной терапии, приверженности к ней и имеющихся нарушений режима приема препаратов.

Выявлено преобладание в структуре назначений сочетаний антигипертензивных препаратов (46,0%) и фиксированных комбинаций (29,0%). Монотерапия осуществлялась чаще бета-адреноблокаторами и антагонистами кальциевых каналов.

Выявлена наибольшая приверженность к применению фиксированных комбинаций препаратов и наиболее высокая клиническая эффективность данного варианта антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия – фармакотерапия – приверженность.

Введение

Основной задачей лечения больных с артериальной гипертензией (АГ) является профилактика развития ее осложнений, реализуемая посредством адекватного контроля артериального давления (АД). Наиболее тяжелыми во всех отношениях случаями являются пациенты с резко повышенным уровнем АД, недостаточно контролируемой антигипертензивной монотерапией [1,2].

Европейские рекомендации (ЕР) по лечению АГ (2007 г.) подчеркивают трудности контроля артериального давления при монотерапии, поэтому для достижения необходимых результатов лечения часто необходимо прибегать к комбинированной терапии [3].

Применение нескольких препаратов требует повышенных финансовых затрат и является дополнительным фактором снижения качества жизни. Тем не менее, в случае необходимости комбинированная антигипертензивная терапия назначается достаточно часто [3].

В последние годы на смену нескольким лекарственным формам приходят фиксированные комбинации препаратов, облегчающие прием и увеличивающие, по мнению разработчиков и исследователей, приверженность пациентов к терапии [4,5].

В условиях отечественного здравоохранения малоизученной остается фармакоэпидемиология артериальной гипертензии. В частности, практически неизвестна структура фармакотерапии больных АГ с различным течением заболевания.

Цель исследования – определить структуру и приверженность к антигипертензивной фармакотерапии у больных артериальной гипертензией III ст. в условиях г. Семей и частоту достижения целевого АД.

Материалы и методы

Исследование проведено в период 2015–2016 гг. Дизайн исследования: кроссекционное, аналитическое.

В исследование были включены 618 пациентов с

артериальной гипертензией III ст. по классификации ВОЗ/МОГ. Возраст больных находился в пределах от 38 до 77 лет (средний возраст – 61,2±2,7 года). Среди обследованных мужчин было 353 (57,1%), женщин – 265 (42,9%).

Критерии включения в исследование:

- наличие верифицированного в соответствии с критериями ВОЗ/МОГ диагноза первичной (эссенциальной) артериальной гипертензии III степени;

- назначение медикаментозной терапии;

- наличие информированного согласия больного на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- возраст моложе 25 лет и старше 80 лет;

- наличие признаков вторичной артериальной гипертензии;

- наличие тяжелых сопутствующих соматических заболеваний (в том числе сосудистых, системных, онкологических) в стадии субкомпенсации и декомпенсации, препятствующих обследованию и/или использованию отдельных групп антигипертензивных препаратов;

- наличие психической патологии, препятствующей полноценному обследованию;

- неполнота данных, полученных при обследовании;

- отказ от участия в исследовании на любом этапе до завершения обработки полученных данных.

В значительной части случаев течение артериальной гипертензии сопровождалось наличием сердечно-сосудистых осложнений в анамнезе. Так, 124 больных (20,1%) перенесли ОНМК, в том числе 37 – ишемический (6,0%) и 14 – геморрагический инсульт (2,3%), у 86 (13,9%) – в анамнезе имелся один или несколько эпизодов острого коронарного синдрома, включая 35 инфарктов миокарда (5,7%). У 157 пациентов (25,4%) имелась хроническая сердечная недостаточность II ФК и выше. Всего, учитывая сочетания, сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе имелись у 303 обследованных пациентов (49,0%). Согласно действующему Клиническому протоколу (2013) и в соответствии с диагнозом АГ III ст. все больные были отнесены к категории очень высокого дополнительного

риска.

Проводился анализ медицинской документации пациентов, включенных в обследование, включая подробные сведения о заболевании, его течении, развитии сосудистых осложнений, а также о терапии, проводимой на уровне амбулаторного звена первичной медико-санитарной помощи.

Кроме того, был проведен опрос 75 врачей, в том числе 42 врачей общей практики, 25 терапевтов, 8 кардиологов, осуществляющих ведение пациентов, включенных в исследование, с целью проверки структуры назначенной антигипертензивной фармакотерапии.

Также был проведен анонимный опрос самих

пациентов для выявления приверженности к лечению и нарушений предписаний лечащих врачей с использованием оригинальных опросников.

Статистический анализ частотных показателей был проведен с использованием критерия χ^2 Пирсона и двустороннего точного критерия Фишера. Граничным уровнем статистической значимости различий принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования

В таблице 1 представлены данные о структуре антигипертензивной фармакотерапии у больных АГ III степени.

Таблица 1 Номенклатура и частота применения медикаментозных препаратов, используемых для лечения АГ III ст. В условиях амбулаторной помощи.

Класс препаратов	Назначение (сведения врачей), n=618		Применение (сведения пациентов), n=556	
	абс. число	%	абс. число	%
1) средства, влияющие на вазомоторные центры головного мозга	0	0,0	8	1,3
2) средства, блокирующие проведение на уровне вегетативных ганглиев	0	0,0	0	0,0
3) средства, блокирующие пресинаптические окончания адренергических нейронов	0	0,0	7	1,1
4) адrenoблокаторы				
4.1) альфа-адrenoблокаторы	6	1,0	5	0,8
4.2) бета-адrenoблокаторы	35	5,7	30	4,9
5) миотропные препараты	0	0,0	36	5,8
6) антагонисты кальциевых каналов	37	6,0	51	8,3
7) ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	33	5,3	63	10,2
8) антагонисты рецепторов ангиотензина	13	2,1	9	1,5
9) диуретические средства	2	0,3	7	1,1
10) агонисты I1-имидазолиновых рецепторов	29	4,7	33	5,3
Сочетания нескольких антигипертензивных препаратов	284	46,0	166	26,9
Фиксированные комбинации	179	29,0	141	22,8

Примечание: у 62 больных приверженность к лечению полностью отсутствовала или была недостаточной для определения его структуры

В структуре фармакотерапии преобладали сочетания нескольких антигипертензивных препаратов, назначаемых в виде отдельных лекарственных форм. По данным врачей они должны были применяться в 46,0% случаев от общего числа обследованных. По данным опроса пациентов, эти сочетания принимали только 26,9% больных. Приверженность больных к приему препаратов, назначаемых по данной схеме, оказалась очень низкой (58,5%).

На втором месте в структуре назначений и приема оказались фиксированные комбинации. Назначались они в 29,0% случаев, а по сведениям больных использовались в 22,8%. Приверженность составила 78,6% и значимо превышала показатель, определенный для сочетаний нескольких лекарственных форм ($\chi^2=20,29$, $p < 0,001$).

На третьем месте оказались назначаемые в виде монотерапии антагонисты кальциевых каналов. Однако, несмотря на то, что они были назначены в 6,0% случаев, реальная частота приема их в виде монотерапии составила 8,3%. Аналогично назначенные в 5,3% случаев ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) применялись

по данным больных в 10,2%, а агонисты I1-имидазолиновых рецепторов в 4,7% и 5,3% соответственно. Это было связано с назначением этих препаратов в составе сочетания, при том, что пациенты принимали из его состава только 1 препарат.

Бета-адrenoблокаторы назначались в 5,7% случаев и принимались больными в 4,9%. При этом у нескольких пациентов отмечалась та же версия приема одного препарата из назначенного сочетания. Приверженность к приему антагонистов рецепторов ангиотензина составила 71,4% и не имела существенных различий с остальными группами.

Явной ошибкой можно считать назначение в двух случаях у больных с тяжелой АГ монотерапии диуретиками. В то же время, часть пациентов принимали их из состава сочетания (1,1%).

Имелся ряд случаев применения препаратов, не назначавшихся лечащими врачами и заместивших рекомендованную терапию. В их числе средства центрального действия (1,3%), препараты, блокирующие пресинаптические окончания адренергических нейронов (1,1%), миотропные препараты гипотензивного действия

(5,8%).

В среднем показатель приверженности к антигипертензивной терапии составил 90,0%, однако, учитывая нарушения врачебных назначений и режима приема препаратов, он был значительно ниже и достигал только 64,4%.

Ещё одним фактором, потенциально влияющим на эффективность антигипертензивной фармакотерапии,

является соблюдение режима дозирования препаратов. Особенно это актуально именно для пациентов с тяжелой АГ, у которых назначаются высокие дозы антигипертензивных средств.

На рисунке1 представлены данные о частоте нарушений режима дозирования антигипертензивных препаратов пациентами обследованной группы.

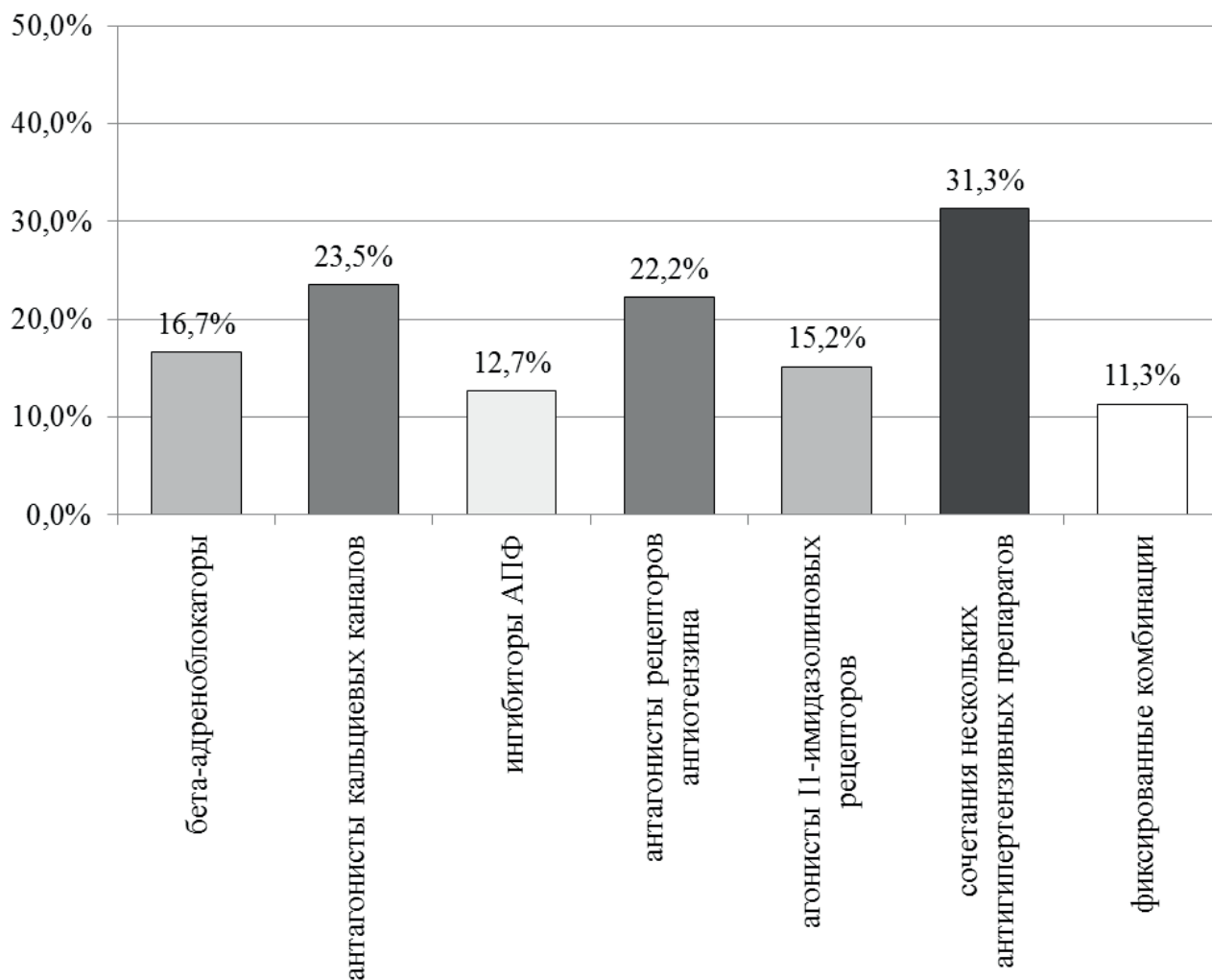


Рисунок 1 - Частота нарушений назначенного режима приема фармакопрепаратов в зависимости от класса

Отдельные компоненты или все препараты из состава назначенных сочетаний принимались в меньших дозах, чем назначенные, в 31,3% случаев от числа больных, принимающих данное лечение. Наилучшая ситуация имеет место в отношении фиксированных комбинаций, поскольку большинство препаратов данных групп предусматривают однократный прием. Однако в 11,3% случаев больным удавалось занижать дозу, например путем деления таблетки на части. Антагонисты кальциевых каналов применялись в меньшей, чем назначено, дозе в 23,5% случаев, ингибиторы АПФ – только в 12,7%, бета-адреноблокаторы – в 16,7%,

антагонисты рецепторов ангиотензина – в 22,2% и агонисты II-имидазолиновых рецепторов – 15,2%. По данным группам препаратов в среднем частота приема в дозировке меньшей, чем она была назначена, составила 20,3%, при этом только у пациентов, принимавших фиксированные комбинации, показатель был значительно ниже, чем в среднем по группе ($\chi^2=4,78$, $p=0,04$).

В качестве основного критерия эффективности лечения мы рассматривали частоту достижения целевого артериального давления. Данные о результативности представлены на рисунке2.

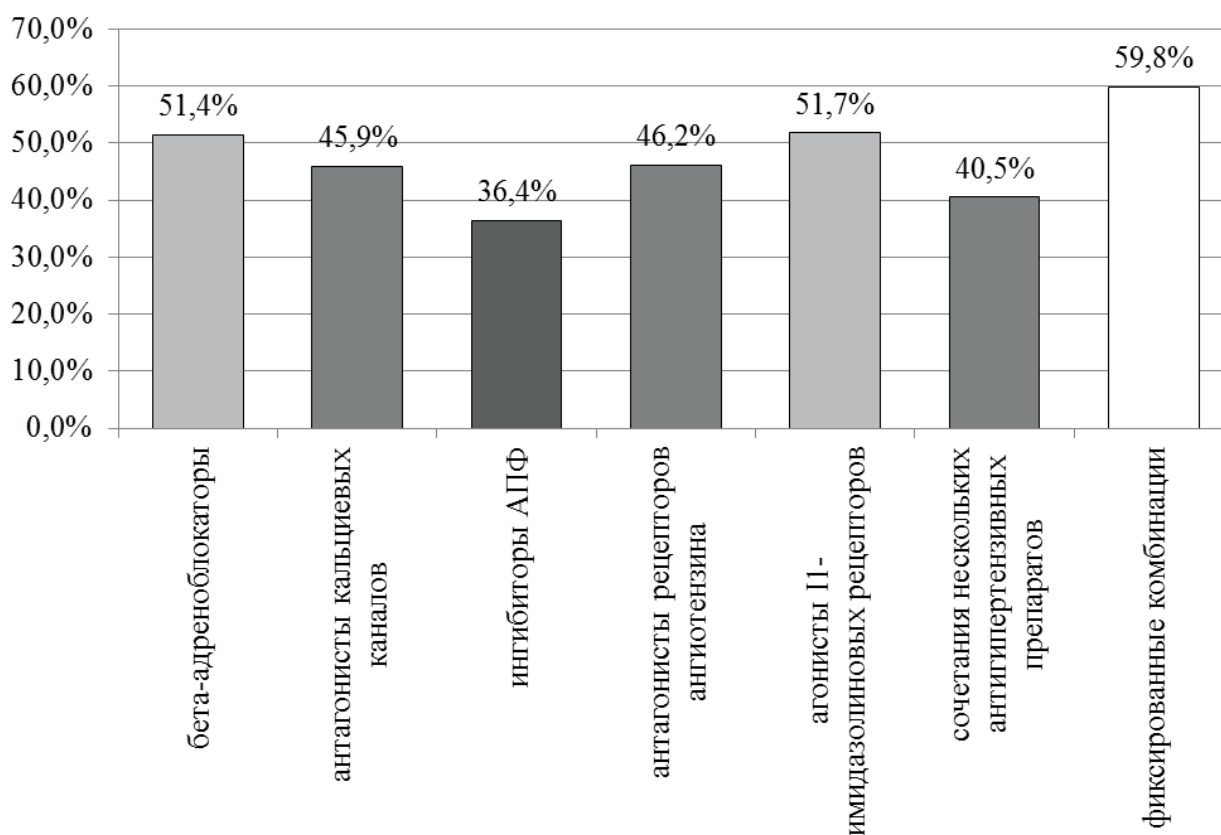


Рисунок 2 - Результативность применения различных схем лечения артериальной гипертензии III степени по достижению целевого АД

При оценке эффективности мы исходили из числа назначений тех или иных схем антигипертензивной терапии. Для сочетаний нескольких антигипертензивных препаратов показатель эффективности составил 40,5%. Следует учитывать, что в ряде случаев эти больные получали терапию, альтернативную назначенной. Наиболее высокой эффективностью оказалась у фиксированных комбинаций препаратов. Этот показатель достигал 59,8%. Для бета-адреноблокаторов он составил 51,4%, антагонистов кальциевых каналов – 45,9%, ингибиторов АПФ – 36,4% (различия значимы в сравнении с фиксированными комбинациями, $\chi^2=6,20$, $p=0,025$), антагонистов рецепторов ангиотензина – 46,1% и агонистов II-имидазолиновых рецепторов – 51,7%. Обращает на себя внимание очень низкая эффективность терапии сочетаниями, превышающая только результаты монотерапии ИАПФ (различия с фиксированными комбинациями значимы, $\chi^2=16,36$, $p=0,002$). Это может быть связано с несколькими факторами. Во-первых, такая терапия назначается главным образом пациентам с наиболее тяжелым течением АГ и высоким уровнем АД. С другой стороны, факторы, негативно влияющие на эффективность терапии, включают снижение приверженности. Высокая частота замен схемы лечения на менее эффективные и снижение дозировки препаратов была характерна именно для больных с назначенными сочетаниями.

Обсуждение

По результатам исследования была выявлена как низкая приверженность пациентов к лечению, так и весьма невысокая его клиническая эффективность. Особенно низкими результаты оказались при проведении терапии

сочетанием нескольких препаратов. Именно из этой группы пациенты чаще нарушали также режим дозирования. Полученные данные в существенной степени соответствуют результатам других исследований.

Так, очень невысокая приверженность к антигипертензивной терапии была продемонстрирована в белорусском исследовании у пациентов с умеренной и тяжелой артериальной гипертензией. По данным теста Мориски-Грина она составила всего 13,7% [6]. Однако в сравнении с опросником, примененным в нашем исследовании, тест Мориски-Грина является очень жестким, т.к. предполагает приверженными только пациентов, не пропускающих приема препаратов по какой бы то ни было причине [7].

В исследованиях Chapman R.H. руководстве Оганова Р.Г. [8,9] указывается на обратную зависимость между количеством принимаемых препаратов и приверженностью, однако в других исследованиях была выявлена более высокая приверженность у пациентов, которые принимали несколько препаратов [6,10].

Спорным остается вопрос о влиянии социально-экономических факторов на приверженность к антигипертензивной терапии. Однозначным заключением может считаться только то, что приверженность повышается при бесплатном лекарственном снабжении. Однако при лечении за счет самих пациентов уровень их обеспеченности не всегда является фактором, влияющим на результат [11,12].

Более четко могут быть определено влияние использования клинических протоколов лечения АГ на его эффективность. Для АГ 3 степени во всех случаях имеются показания к лечению фиксированными комбинациями

или сочетаниями антигипертензивных препаратов [13]. Увеличение клинической эффективности в этом случае совпадает с более высоким уровнем приверженности и в целом со значительно большей вероятностью обеспечивает контроль АД и профилактику развития сердечно-сосудистых осложнений [14].

Таким образом, повышение эффективности антигипертензивной фармакотерапии у больных с тяжелым течением артериальной гипертензии требует использование современных подходов, в частности более широкого применения фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов, индивидуальной работы с пациентами, направленной на повышение приверженности к лечению и устранение нарушений порядка приема назначенных препаратов. Возможной формой реализации этих требований являются школы артериальной гипертензии.

Выводы

1. В структуре лечения больных с артериальной гипертензией III степени в условиях г. Семей преобладают сочетания нескольких антигипертензивных препаратов (46,0%) и фиксированные комбинации (29,0%), в качестве

монотерапии преобладают антагонисты кальциевых каналов (6,0%), бета-адреноблокаторы (5,7%) от общего числа назначений.

2. Средства из группы фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов обеспечивали существенно большую приверженность к приему (78,6%), чем сочетания нескольких препаратов (58,5%). Аналогично, при назначении фиксированных комбинаций значимо реже выявлялись нарушения режима дозирования (11,3% против 31,3% у пациентов с назначенными сочетаниями).

3. Достижение целевого уровня АД наиболее часто обеспечивалось назначением фиксированных комбинаций препаратов, значимо превышая результаты сочетаний препаратов и монотерапии ингибиторами АПФ.

Литература

1. Leeman M. Management of severe arterial hypertension. *Rev Med Brux.* 2015; 36(4): 373-376.
2. Mitaka H., Yamada Y., Hamada O. et al. Malignant Hypertension with Thrombotic Microangiopathy. *Intern Med.* 2016; 55(16): 2277-2280.
3. Lobodzinski S.S. New developments in the treatment of severe drug resistant hypertension. *Cardiol J.* 2011; 18(6): 707-711.
4. Hwang A.Y., Dave C., Smith S.M. Trends in Antihypertensive Medication Use Among US Patients With Resistant Hypertension, 2008 to 2014. *Hypertension.* 2016; 68(6): 1349-1354.
5. Mallat S.G., Tanios B.Y., Itani H.S. et al. Free versus Fixed Combination Antihypertensive Therapy for Essential Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016; 11(8) – 0161285.
6. Kozlovskij V.I., Simanovich A.V. Priverzhennost' k terapii u pacientov s arterial'noj gipertenziej II stepeni. *Obzor literatury i sobstvennyye daniya.* Vestnik VGMU. 2014; 13(2) :6-16.
7. Val Jiménez A., Amorós Ballesteró G., Martínez Visa P., Fernández Ferré M.L., León Sanromà M. Descriptive study of patient compliance in pharmacologic antihypertensive treatment and validation of the Morisky and Green test. *Aten Primaria.* 2002; 10(5): 767-770.
8. *Nacionalnyye klinicheskiye rekomendacii: sbornik / pod red. R.G. Oganova.* - 3-e izd. - Moskva: Siliceya-Poligraf, 2010. - 592 s.
9. Chapman R.H. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med.* 2005; 165(10): 1147-1152.
10. Hohlov A.L., Lisenkova L.A., Rakov A.A. Analiz faktorov, opredelyayushhix priverzhennost k antigipertenzivnoj terapii. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2003; 4: 59-66.
11. Serov V.A., Gorbunov V.I. Vliyaniye socialno-ekonomicheskix faktorov na priverzhennost k lecheniyu bolnyx gipertonicheskoy boleznью. *Klinicheskaya medicina.* 2007; 85(3): 65-68.
12. Konradi A.O., Polunicheva E.V. Nedostatochnaya priverzhennost k lecheniyu arterialnoj gipertenzii: prichiny i puti korektsii. *Arterialnaya gipertenziya.* 2004; 10(3): 137-143.
13. *Rekomendacii polecheniyu arterialnoj gipertonii Evropejskogo obshchestva po gipertonii (ESH) i Evropejskogo obshchestva kardiologov (ESC).* 2013: 45.
14. Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular outcomes in hypertensive patients: comparing single agent therapy with combination therapy. *J Hypertens.* 2012; 30: 2213-2222.

How to cite this article: Aigerim Mussina, Raikhan Tuleutayeva, Natalya Cebotarenko, Matthias Hammerer, Assem Makhatova, Laura Pak. Structure of therapy and compliance of patients with severe arterial hypertension [in Russian]. *J Clin Med Kaz.* 2017; 2(44): 36-41.