

## КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ВАРИАНТОВ ПРИМЕНЕНИЯ ОДНОКОМПОНЕНТНЫХ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ИНТЕНСИФИКАЦИИ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

*С.В. Недогода<sup>1</sup>, А.В. Сабанов<sup>1</sup>, А.С. Саласюк<sup>1</sup>, В.О. Лутова<sup>1</sup>, Е.А. Попова<sup>1</sup>, О.И. Бычкова<sup>2</sup>, М.В. Рубцова<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней института НМФО;

<sup>2</sup>Военно-медицинская служба УФСБ России по Волгоградской области

При артериальной гипертензии назначение нескольких однокомпонентных антигипертензивных препаратов из разных групп увеличивает выбор вариантов фармакотерапии. Проводилась количественная оценка этих вариантов на различных этапах интенсификации антигипертензивной терапии. Учитывались международное непатентованное наименование, торговое наименование и дозы препаратов. Для расчета использовались методы комбинаторики. На каждом этапе интенсификации значительно возросло количество возможных вариантов комбинаций препаратов, которое, в итоге, могло достигать 1 834 555 464. Полученные результаты выявили проблему выбора рациональной антигипертензивной терапии при ее интенсификации, что является обоснованием разработки специализированной системы поддержки принятия решений.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, интенсификация антигипертензивной терапии, использование методов комбинаторики.

DOI 10.19163/1994-9480-2021-2(78)-141-145

## QUANTITATIVE ASSESSMENT OF OPTIONS FOR THE USE OF SINGLE-COMPONENT ANTIHYPERTENSIVE DRUGS AT VARIOUS STAGES OF THE INTENSIFICATION OF HYPERTENSION THERAPY

*S.V. Nedogoda<sup>1</sup>, A.V. Sabanov<sup>1</sup>, A.S. Salasyuk<sup>1</sup>, V.O. Lutova<sup>1</sup>, E.A. Popova<sup>1</sup>, O.I. Bychkova<sup>2</sup>, M.V. Rubtsova<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Department of internal diseases Institute of continuing medical and pharmaceutical education of the ICMPE;

<sup>2</sup>Military Medical Service of the UFSB of Russia for the Volgograd Region

In hypertension, the administration of several single-component antihypertensive drugs from different groups increases the choice of pharmacotherapy options. Conducted a quantitative assessment of these options at various stages of intensification of antihypertensive therapy. The international nonproprietary name, trade name and dosage of the drugs were taken into account. The methods of combinatorics were used for the calculation. At each stage of the intensification, the number of possible combinations of drugs increased significantly, which could eventually reach 1 834 555 464. The obtained results revealed the problem of choosing rational antihypertensive therapy during its intensification, which is the justification for the development of a specialized decision support system.

**Key words:** arterial hypertension, intensification of antihypertensive therapy, use methods of combinatorics.

В большинстве современных рекомендаций по лечению артериальной гипертензии (АГ) использование фиксированных комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов (АГП) признается наиболее предпочтительным, поскольку обеспечивает удобство приема, повышает приверженность к лечению [1], обеспечивая наибольшую эффективность и лучший профиль безопасности [3]. Однако в определенных клинических ситуациях применение однокомпонентных препаратов (ОП) является весьма актуальным. Они чаще используются в качестве свободных комбинаций (СК) препаратов. Например, при необходимости строго учитывать особенности индивидуального подбора терапии,

как в отношении доз препаратов, так и в отношении кратности и времени суток их приема. Использование СК отчасти объясняется и тем, что ФК не входят во многие формуляры и в списки жизненно важных и необходимых лекарственных препаратов. Также СК могут назначаться с организационной целью для обеспечения доступности препаратов для пациента [2]. Большое количество лекарственных форм ОП, с одной стороны, предоставляет огромную широту возможностей эмпирического подбора препаратов, но с другой – ведет к усложнению выбора рациональной терапии АГ, особенно при ее интенсификации, когда необходимо назначить несколько АГП. В этом случае приходится

выбирать не только между препаратами из различных фармакотерапевтических групп с определенными международными непатентованными наименованиями (МНН) и разными дозами, но и учитывать, что эти препараты выпускаются различными производителями и имеют разные торговые наименования (ТН). В этой ситуации осуществить рациональный выбор между возможными вариантами терапии без специализированной системы поддержки принятия решений становится крайне затруднительным [5]. Создание такой системы – процесс крайне сложный, который должен осуществляться в несколько этапов [6]. Поэтому первым шагом ее разработки, а также определением значимости проблемы рационального выбора антигипертензивной терапии (АГТ) является количественная оценка вариантов назначения различных СК. Этому и было посвящено настоящее исследование.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выполнить количественную оценку вариантов выбора СК на различных этапах интенсификации терапии АГ.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении исследования руководствовались принципами, изложенными в клинических рекомендациях [1], в соответствии с которыми предполагалось, что АГТ может иметь три этапа интенсификации, на каждом из которых для достижения целевого уровня артериального давления возможно применение препаратов из определенных фармакотерапевтических групп, а также комбинаций этих препаратов, используемых в рекомендованных сочетаниях. В качестве основных групп АГП рассматривались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), тиазидные и тиазидоподобные диуретики (ТД), блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) и бета-адреноблокаторы (БАБ). Другие АГП включали антагонисты минералокортикоидных рецепторов, петлевые диуретики, альфа1-адреноблокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов и ингибиторы ренина. Для получения данных о препаратах использовался Государственный реестр лекарственных средств. Учитывались МНН, ТН, дозы и наличие регистрационного удостоверения, актуального на момент проведения исследования. Совокупность этих характеристик принималась как *уникальный вариант* для каждого отдельного препарата. Учитывалось, что на всех этапах интенсификации АГТ, иАПФ и АРА не могут сочетаться. В исследовании рассматривались только рациональные комбинации ОП, указанные в рекомендациях [1].

Предполагалось, что при стартовой терапии, а также в начале процесса интенсификации АГТ использовались минимальные дозы препаратов с последующим повышением дозы до поддерживающей. Поэтому на каждом этапе терапии количество вариантов выбора было рассчитано сначала с учетом МНН, затем с учетом ТН препаратов и имеющихся у них минимальных (стартовых) дозировок, и, наконец, с учетом всех уникальных вариантов, включая все ТН и возможные дозировки. При расчете количества вариантов АГТ применялись правила комбинаторики. В случае терапевтической альтернативы (например, иАПФ или АРА), использовался принцип логического «или», то есть правило суммы. При комбинировании препаратов из разных групп (например, иАПФ и ТД), применялся принцип логического «и», то есть правило произведения. При рассмотрении возможных терапевтических стратегий интенсификации АГТ учитывалось, какой из препаратов в СК назначался вторым, а какой – третьим. Для этого применялось правило перестановки – упорядоченный набор без повторений уникальных вариантов компонентов СК [4]. Обработка результатов исследования проведена с помощью пакета Microsoft Excel и Microsoft Access.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Количественные характеристики групп АГП, полученные на основе Государственного реестра лекарственных средств, представлены в табл. 1.

Оценка количественных характеристик различных групп АГП выявила многообразие лекарственных форм препаратов с различными МНН, которые имели разное количество дозировок (от 1 до 5). Поэтому для унификации расчетов возможных вариантов терапии применялось следующее правило: если у препарата имелась лишь одна дозировка, она рассматривалась и как стартовая, и как поддерживающая. Если у препарата были две и более дозировок, то наименьшая из них рассматривалась в качестве стартовой. Первый (стартовый) этап АГТ предполагал назначение одного или двух препаратов из основных групп АГП. При монотерапии количество вариантов с учетом МНН составило 38, с учетом ТН и их минимальных дозировок – 180, с учетом всех уникальных вариантов – 596 (табл. 1). В случае двухкомпонентной стартовой терапии в качестве первого компонента предполагалось применение иАПФ или АРА, а в качестве второго – ТД, или БМКК, или БАБ, который может назначаться при наличии соответствующих показаний. Рассматривалась возможность применения и других комбинаций, причем в варианте совместного назначения ТД и БМКК любой

препарат из этих групп мог выступать как в качестве первого, так и в качестве второго элемента СК, в то же время БАБ ни в одной из комбинаций не рассматривались в качестве первого элемента (табл. 2).

Таблица 1

Количественные характеристики фармакотерапевтических групп  
однокомпонентных антигипертензивных препаратов

Группа	Количество МНН	Количество ТН	Количество вариантов с учетом ТН и стартовых дозировок	Всего уникальных вариантов
<i>Основные фармакотерапевтические группы АГП</i>				
иАПФ	11	89	43	182
АРА	8	49	20	82
ТД	4	38	58	62
БМКК	9	72	37	131
БАБ	6	71	22	139
Всего в группе	38	319	180	596
<i>Другие фармакотерапевтические группы АГП</i>				
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	2	11	13	15
Петлевые диуретики	2	12	13	27
Альфа1-адреноблокаторы	2	18	7	27
Агонисты имидазолиновых рецепторов	2	6	6	14
Ренина ингибитор	1	2	3	5
Всего в группе	9	49	42	88
<b>Всего во всех группах</b>	<b>47</b>	<b>368</b>	<b>222</b>	<b>684</b>

Таблица 2

Количество вариантов двухкомпонентной терапии

Элементы СК		Количество вариантов		
первый	второй	с учетом МНН	с учетом ТН и стартовых дозировок	все варианты
иАПФ	ТД	44	2 494	11 284
	БМКК	99	1 591	23 842
	БАБ	66	946	25 298
Всего СК с иАПФ		209	5 031	60 424
АРА	ТД	32	1 160	5 084
	БМКК	72	740	10 742
	БАБ	48	440	11 398
Всего СК с АРА		152	2 340	27 224
ТД или БМКК	БМКК или ТД	72	4 292	16 244
ТД	БАБ	24	1 276	8 618
БМКК	БАБ	54	814	18 209
Всего других СК		150	6 382	43 071
ИТОГО		511	13 753	130 719

Сумма количества СК двухкомпонентной терапии с учетом всех уникальных вариантов составила 130 719. Второй этап интенсификации АГТ предполагал использование трех препаратов, причем считалось, что кроме иАПФ и АРА, другие элементы комбинаций

могли назначаться в различной последовательности уникальных вариантов. Если учитывать все уникальные варианты, то при тройной терапии возможно назначение 21 839 946 различных вариантов СК из основных групп АГП (табл. 3).

Таблица 3

Количество вариантов трехкомпонентной терапии

Элементы комбинации			Количество вариантов		
первый	второй	третий	с учетом МНН	с учетом ТН и стартовых дозировок	все варианты
иАПФ	ТД или БМКК	БМКК или ТД	792	184 556	2 956 408
	ТД или БАБ	БАБ или ТД	528	109 736	3 136 952
	БМКК или БАБ	БАБ или БМКК	1 188	70 004	6 628 076
Всего			2 508	36 4296	12 721 436
АРА	ТД или БМКК	БМКК или ТД	576	85 840	1 332 008
	ТД или БАБ	БАБ или ТД	384	51 040	1 413 352
	БМКК или БАБ	БАБ или БМКК	864	32 560	2 986 276
Всего			1 824	16 9440	5 731 636
БМКК или ТД или БАБ	БМКК или ТД или БАБ	БМКК или ТД или БАБ	648	141 636	3 386 874
Всего			648	141 636	3 386 874
ИТОГО			4 980	675 372	21 839 946

Дальнейшая интенсификация АГТ предполагала добавление четвертого препарата, причем учитывалось, что он в комбинации мог располагаться только на четвертой позиции без других вариантов. Резуль-

татом являлось произведение итоговых количественных значений тройной терапии (табл. 3) на соответствующие количественные значения добавляемого препарата (табл. 4).

Таблица 4

Количество вариантов четырехкомпонентной терапии

Добавление к тройной терапии	Количество вариантов		
	с учетом МНН	с учетом ТН и стартовых дозировок	все варианты
Название препарата или группы			
Спиронолактон	4 980	5 402 976	218 399 460
Эплеренон	4 980	3 376 860	109 199 730
Петлевые диуретики	9 960	8 779 836	589 678 542
Альфа1-адреноблокаторы	9 960	4 727 604	589 678 542
Агонисты имидазолиновых рецепторов	9 960	4 052 232	305 759 244
Ренина ингибитор	4 980	675 372	21 839 946
ИТОГО	44 820	27 014 880	1 834 555 464

При использовании всех вероятных комбинаций АГП их количество может составить 1 834 555 464 варианта.

решений, которая может помочь в решении проблемы подбора рациональной АГТ при ее интенсификации.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, на каждом этапе интенсификации АГТ происходит значительное увеличение количества возможных вариантов назначений. Такое разнообразие, с одной стороны, демонстрирует огромную широту возможностей подбора препаратов с учетом индивидуальных особенностей пациента, с другой, – ставит вопрос о рациональности выбранной фармакотерапии, поскольку назначение нескольких препаратов приводит к усложнению терапевтических стратегий. Данное обстоятельство является обоснованием разработки специальной системы поддержки принятия

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 149-218. – DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
2. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов / Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 12. – С. 131–142. – URL: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-131-142>.
3. Конради А.О. Тройная фиксированная комбинация антигипертензивных препаратов – зеленый свет в контексте

новых Европейских рекомендаций 2018 года // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 6. – С. 716–722. – DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-6-716-722.

4. Ледовская Я.О., Щёкина Е.О. Современные направления применения задач комбинаторики // Научное обозрение. – 2019. – № 4. – С. 64–67.

5. Чеснокова И.В. Использование системы поддержки принятия врачебных решений для диагностики и терапии артериальной гипертензии // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2014. – № 58. – С. 162–167.

6. Moja L., Kwag K.H., Lytras T., et al. Effectiveness of computerized decision support systems linked to electronic health records: a systematic review and meta-analysis // American Journal of Public Health journal. – 2014. – Vol. 104, no. 12. – P. e12–22. – DOI:10.2105/ajph.2014.302164.

#### REFERENCES

1. Arterial'naya gipertenziya u vzroslyh. Klinicheskie rekomendacii 2020. [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* [Russian Journal of Cardiology], 2020, vol. 25, no. 3, pp. 149–218. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786. (In Russ.; abstr. in Engl.).

2. Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., et al. Memorandum ekspertov Rossijskogo kardiologicheskogo obshchestva po rekomendaciyam Evropejskogo obshchestva kardiologov / Evropejskogo obshchestva po arterial'noj gipertenzii po lecheniyu arterial'noj gipertenzii 2018 g. [Russian Society of Cardiology position paper on 2018 Guidelines of the European Society of Cardiology / European Society of Arterial Hypertension for the management of arterial hypertension].

*Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* [Russian Journal of Cardiology], 2018, vol. 23, no. 12, pp. 131–142. URL: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-131-142>. (In Russ.; abstr. in Engl.).

3. Konradi A.O. Trojnaya fiksirovannaya kombinaciya antigipertenzivnyh preparatov – zelenyj svet v kontekste novyh Evropejskih rekomendacij 2018 goda [Triple fixed combination for hypertension treatment – a green light in the new European Guidelines 2018]. *Arterial'naya gipertenziya* [Arterial Hypertension], 2018, vol. 24, no. 6, pp. 716–722. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-6-716-722. (In Russ.; abstr. in Engl.).

4. Ledovskaya I.O., Shchekina E.O. Sovremennye napravleniya primeneniya zadach kombinatoriki [Modern trends in the application of combinatorics tasks]. *Nauchnoe obozrenie* [Scientific review], 2019, no. 4, pp. 64–67. (In Russ.; abstr. in Engl.).

5. Chesnokova I.V. Ispol'zovanie sistemy podderzhki prinyatiya vrachebnyh reshenij dlya diagnostiki i terapii arterial'noj gipertenzii [The support system of the acceptance medical in arterial hypertension diagnostics and therapy]. *Nauchno-meditsinskiy vestnik Tsentralnogo Chernozemya* [Scientific-medical bulletin of the Central Chernozem region], 2014, no. 58, pp. 162–167. (In Russ.; abstr. in Engl.).

6. Moja L., Kwag K.H., Lytras T., et al. Effectiveness of computerized decision support systems linked to electronic health records: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Public Health journal*, 2014, vol. 104, no. 12, pp. e12–22. DOI: 10.2105/ajph.2014.302164.

#### Контактная информация

**Сабанов Алексей Валерьевич** – д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней института НМФО, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: [sabanov@yandex.ru](mailto:sabanov@yandex.ru)