

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 615.2:616.12-008.331

Особенности медикаментозной терапии артериальной гипертензии у мультиморбидных больных в амбулаторных условиях

**Н. В. Изможерова, А. А. Попов,
В. М. Бахтин, М. А. Шамбатов**
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Екатеринбург, Россия

Контактная информация:

Изможерова Надежда Владимировна,
ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ,
ул. Ключевская, д. 17, Екатеринбург,
Россия, 620030.
Тел.: 8(343)214–86–94.
E-mail: nadezhda_izm@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
02.07.19 и принята к печати 08.03.20.*

Резюме

Цель исследования — оценка особенностей назначения антигипертензивной терапии (АГТ) у амбулаторных пациентов в зависимости от наличия коморбидных заболеваний и уровня мультиморбидности. **Материалы и методы.** В исследование включено 140 пациентов с установленным диагнозом артериальной гипертензии (АГ). Во всех случаях проведен структурированный сбор жалоб и анамнеза, анкетирование, антропометрия, офисное измерение артериального давления (АД). Уровень мультиморбидности оценивали с помощью индекса Чарлсон (ИЧ), на основании значения которого пациенты были разделены на 2 группы: 1 — с умеренным уровнем мультиморбидности (≤ 4 баллов), 2 — с высоким (≥ 5 баллов). Для медиан и долей вычислены двусторонние точные 95-процентные доверительные интервалы. **Результаты.** В исследованной выборке из 100 ($_{64,3}^{71,4}$ $_{78,6}^{\%}$) женщин и 40 ($_{21,4}^{28,6}$ $_{35,7}^{\%}$) мужчин медиана возраста составила $_{65}^{68}$ $_{70}$ лет, медиана ИЧ — $_{4}^{5}$. В группу умеренной мультиморбидности вошли 63 пациента, высокой — 77. Тяжесть АГ не различалась у пациентов обеих групп. Пациенты группы 2 имели более высокие уровни кардиоваскулярного риска ($\chi^2 = 17,2$, $df = 2$, $p = 0,00018$), у них чаще выявлялись ассоциированные клинические состояния ($\chi^2 = 27,1$, $df = 2$, $p < 0,00001$). К моменту обследования АГТ была инициирована у 137 ($_{95,0}^{97,9}$ $_{100,0}^{\%}$) пациентов. Монотерапия проводилась у 20 человек ($_{8,8}^{14,6}$ $_{20,4}^{\%}$), комбинированную АГТ получали 117 ($_{79,6}^{85,4}$ $_{91,2}^{\%}$): 50 пациентов ($_{21,2}^{36,5}$ $_{43,8}^{\%}$) получали 2 препарата, 67 ($_{40,9}^{48,9}$ $_{56,9}^{\%}$) — три и более. Количество антигипертензивных препаратов было выше у пациентов группы высокой мультиморбидности, чем у группы низкой мультиморбидности ($\chi^2 = 6,7$, $df = 2$, $p = 0,036$). Степень АГ не влияла на количество антигипертензивных средств ($\chi^2 = 3,8$, $df = 4$, $p = 0,44$). Пациенты группы 2 чаще принимали β_1 -адреноблокаторы ($p = 0,027$) и моксонидин ($p = 0,042$). Прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) снижал частоту достижения целевых значений АД у больных, которым назначались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента ($p = 0,002$). Частота достижения целевых значений АД составила $_{42,9}^{50,7}$ $_{58,6}^{\%}$, она не зависела от количества назначаемых препаратов ($p = 0,07$) и не различалась в группах умеренной и высокой мультиморбидности ($p = 0,87$). **Заключение.** Мультиморбидным пациентам требуется применение большего количества антигипертензивных средств для контроля АГ. При подборе АГТ необходимо учитывать общий уровень мультиморбидности, особен-

ности конкретных сопутствующих заболеваний и лекарственные взаимодействия. Прием НПВС оказывает существенное влияние на эффективность АГТ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, мультиморбидность, коморбидность, фармакотерапия, антигипертензивная терапия, нестероидные противовоспалительные средства

Для цитирования: Изможерова Н. В., Попов А. А., Бахтин В. М., Шамбатов М. А. Особенности медикаментозной терапии артериальной гипертензии у мультиморбидных больных в амбулаторных условиях. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(2):688–698. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-688-698

Antihypertensive therapy features in multimorbid outpatients

N. V. Izmozherova, A. A. Popov,
V. M. Bakhtin, M. A. Shambatov
The Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

Corresponding author:

Nadezhda V. Izmozherova,
The Ural State Medical University,
17 Klyuchevskaya street, Yekaterinburg,
620030 Russia.
Phone: 8(343)214-86-94.
E-mail: nadezhda_izm@mail.ru

Received 2 July 2019;
accepted 8 March 2020.

Abstract

Objective. To assess the characteristics of antihypertensive therapy (AHT) in outpatient patients in relation to comorbidities and multimorbidity level. **Design and methods.** A cross-sectional study included 140 patients with diagnosed hypertension (HTN). We performed a standardized complaints and medical history registration, questionnaire survey, anthropometry, office blood pressure (BP) assessment. Based on Charlson index the patients were divided into 2 groups: group 1 with moderate multimorbidity (≤ 4 points), group 2 with high multimorbidity level (≥ 5 points). The data are presented as median and proportions with bi-directional 95% confidence interval. **Results.** In the sampling of 100 ($_{64,3}^{71,4}$, $_{78,6}^{78,6}$ %) women and 40 ($_{21,4}^{28,6}$, $_{35,7}^{35,7}$ %) men median age was $_{65}^{68}$, $_{70}^{70}$, median Charlson index was $_{4}^{5}$, $_{5}^{5}$. Group with moderate multimorbidity included 63 patients. High multimorbidity group included 77 subjects. HTN degree did not differ between the groups. Subjects from group 2 had higher level of cardiovascular risk ($\chi^2 = 17,2$, $df = 2$, $p = 0,00018$) and were more likely to have a history of HTN-associated clinical conditions ($\chi^2 = 27,1$, $df = 2$, $p = 0,00000$). By the time of examination, AHT was started in 137 ($_{95,0}^{97,9}$, $_{100,0}^{100,0}$ %) patients. Monotherapy was ongoing in 20 cases ($_{8,8}^{14,3}$, $_{20,4}^{20,4}$ %), combined AHT was prescribed to 117 ($_{79,6}^{85,4}$, $_{91,2}^{91,2}$ %) persons: 50 ($_{21,2}^{36,5}$, $_{43,8}^{43,8}$ %) patients received 2 drugs, 67 ($_{40,9}^{48,9}$, $_{56,9}^{56,9}$ %) patients received ≥ 3 drugs. Number of antihypertensive drugs was higher in patients of group 2 than in group 1 ($\chi^2 = 6,7$, $df = 2$, $p = 0,036$). Drug number was not associated with HTN degree ($\chi^2 = 3,8$, $df = 4$, $p = 0,44$). Patients from group 2 were more likely to take β_1 -blockers ($p = 0,027$) and moxonidine ($p = 0,042$). Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) reduced the frequency of achieving the target BP level in patients treated by angiotensin converting enzyme inhibitors ($p = 0,002$). The frequency of achieving target BP was $_{42,9}^{50,7}$, $_{58,6}^{58,6}$ %, it was independent of the number of prescribed drugs ($p = 0,07$) and did not differ in the groups of moderate and high multimorbidity ($p = 0,87$). **Conclusions.** Multimorbid patients require combined antihypertensive drugs to control hypertension. Multimorbidity level, comorbidities and drug-to-drug interactions should be taken into account during individualized HTN management. NSAID significantly affect the effectiveness of antihypertensive therapy.

Key words: hypertension, multimorbidity, comorbidity, pharmacotherapy, antihypertensive therapy, non-steroid anti-inflammatory drugs

For citation: Izmozherova NV, Popov AA, Bakhtin VM, Shambatov MA. Antihypertensive therapy features in multimorbid outpatients. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(2):688–698. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-688-698

Введение

Значительная доля больных артериальной гипертонией (АГ) представлена пациентами старшей возрастной группы, для которых характерна мультиморбидность, признанная независимым фактором риска преждевременной смерти [1]. Полипрагмазия, практически неизбежная при мультиморбидности, повышает риск нежелательных лекарственных взаимодействий, негативно влияющих на эффективность и безопасность проводимой терапии.

Ключевую роль в ведении мультиморбидных пациентов играет врач «первого контакта» [1].

Цель исследования — оценка особенностей назначения антигипертензивной терапии (АГТ) у амбулаторных пациентов в зависимости от наличия коморбидных заболеваний и уровня мультиморбидности.

Материалы и методы

В одномоментное исследование на условиях добровольного информированного согласия включено 140 пациентов с АГ. Критериями включения были установленный диагноз АГ (систолическое артериальное давление (САД) ≥ 140 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. на момент исследования или до инициации АГТ) и наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие.

Исследование проводилось на базе амбулаторно-поликлинических учреждений Екатеринбурга в период с 01.06.2018 по 01.11.2018. Работа получила одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ на заседании № 5 от 18.05.2018.

Анкетирование респондентов проводилось с помощью специально разработанного опросника. Всем пациентам проводились антропометрия, определение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Измерение АД проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению АГ [2]: первично АД однократно определялось на обеих руках, после чего выбиралась рука с наибольшим значением, и на ней проводилось еще два измерения с интервалом в 2 минуты. Далее рассчитывалось среднее значение АД из трех измерений на выбранной руке (первоначального и двух последующих). У всех пациентов

был собран структурированный анамнез жизни. Из амбулаторных карт были получены данные лабораторных и инструментальных исследований.

Индивидуальное бремя мультиморбидности оценивали с помощью индекса Чарлсон (ИЧ) [1, 3], представляющего собой балльную систему оценки наличия сопутствующих заболеваний. Данный показатель используется для прогноза 10-летней летальности у мультиморбидных больных. При расчете ИЧ суммируются баллы за наличие наиболее социально значимых хронических неинфекционных заболеваний, к которым относятся перенесенный острый инфаркт миокарда (ОИМ), хроническая сердечная недостаточность, поражение периферических сосудов, преходящее и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), деменция, бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), диффузные болезни соединительной ткани, язвенная болезнь, цирроз печени, сахарный диабет (СД), злокачественные опухоли, синдром приобретенного иммунодефицита. К индексу добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни, начиная с сорока [1, 3]. Повышение ИЧ на один балл равноценно сокращению продолжительности жизни на 10 лет [1, 3].

В зависимости от значения ИЧ пациенты были разделены на две группы: 1 — с умеренным уровнем мультиморбидности (≤ 4 баллов), 2 — с высоким уровнем мультиморбидности (≥ 5 баллов).

Оценивались частота назначения АГТ, количество используемых у одного пациента препаратов, а также частоты назначения пяти основных классов антигипертензивных средств: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II 1-го типа (БРАП), β -адреноблокаторов (β_1 -АБ), блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) дигидропиридинового ряда, диуретиков.

Эффективность АГТ оценивалась по достижению целевых значений АД [2] (САД < 140 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст.).

Статистическая обработка данных проводилась в среде Statistica 13.0. (№ лицензии JPZ904I805602ARCN25ACD-6). Характер распределения признаков в полученных выборках оценивали с помощью критериев Колмогорова–Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. Учитывая то, что распределение выборок не подчинялось нормаль-

ному закону, данные были представлены в виде медиан с двусторонними точными 95-процентными доверительными интервалами (95% ДИ) [4]. Для всех пропорций также были вычислены двусторонние точные 95% ДИ [5]. Существенность разности долей определялась с помощью свободно распространяемой программы MOVER-D (by Professor Robert Newcombe).

Значимость различий выборок оценивалась с помощью U-критерия Манна–Уитни и H-критерия Краскела–Уоллиса. Статистическая значимость различия встречаемости признаков определялась с помощью двустороннего точного ф-критерия Фишера, критерия χ^2 Пирсона. Оценка влияния нескольких факторов на проявление качественного признака оценивалась с помощью логлинейного анализа многовходовых таблиц сопряженности. Для оценки тесноты взаимосвязи признаков использовался критерий корреляции τ Кендалла, для которого вычислялся 95% ДИ [6]. Различия и ассоциации признавались статистически значимыми при достижении уровня $p < 0,05$.

Результаты

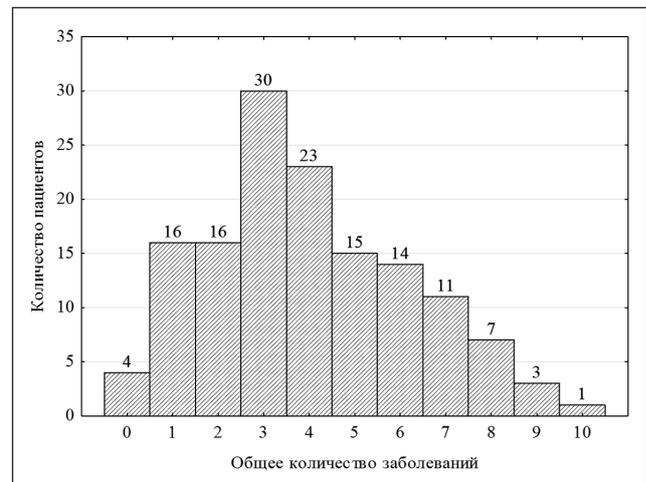
В исследованной выборке из 140 человек было 100 (71,4%) женщин и 40 (28,6%) мужчин. Медиана возраста пациентов составила 65_{65}^{70} лет. Различия в возрасте женщин (66_{66}^{71} лет) и мужчин (57_{57}^{64} года) не были статистически значимы ($p = 0,055$).

Медиана ИЧ составила 4_{4}^{5} . В группу больных с умеренной коморбидностью (1) вошли 63 пациента, в группу с высокой (2) — 77.

Среди наиболее часто выявляемых заболеваний были хроническая болезнь почек (ХБП) (71 пациент из 109 с известным значением скорости клубочковой фильтрации, $56,9_{56,9}^{65,1}$ $73,4$ %), ожирение (70 пациентов, $42,1_{42,1}^{50}$ $57,9$ %), хроническая сердечная недостаточность (66 пациентов, $39,3_{39,3}^{47,1}$ $55,0$ %), хронический холецистит (62 пациента, $36,4_{36,4}^{44,3}$ $52,1$ %), СД 2-го типа (46 пациентов, $25,7_{25,7}^{32,9}$ $40,0$ %), стенокардия напряжения (41 пациент, $22,1_{22,1}^{29,3}$ $36,4$ %), остеоартроз (39 пациентов, $20,7_{20,7}^{27,9}$ $35,0$ %), желчнокаменная болезнь (34 пациента, $17,9_{17,9}^{24,3}$ $30,7$ %). Инфаркт миокарда перенес 21 пациент ($9,3_{9,3}^{15,0}$ $20,7$ %), ишемический инсульт — 22 пациента ($10,0_{10,0}^{15,7}$ $21,4$ %). Остальные заболевания выявлялись значительно реже.

На рисунке 1 представлена гистограмма количества заболеваний у обследованных пациентов. Отмечается, что распределение не соответствует нормальному закону (критерий Шапиро–Уилка, $p = 0,00038$) и имеет вид логнормального. Скос распределения вправо говорит о преобладании в выборке пациентов с выраженной полиморбидностью.

Рисунок 1. Гистограмма распределения количества заболеваний у пациентов



Сравнение клинического статуса пациентов двух групп приведено в таблице 1. Тяжесть АГ не различалась у пациентов групп умеренной и высокой мультиморбидности. Бессимптомное поражение органов-мишеней и ассоциированные клинические состояния чаще выявлялись у пациентов второй группы. У пациентов группы высокой мультиморбидности отмечены более высокие уровни сердечно-сосудистого риска. Для пациентов группы умеренной мультиморбидности в сравнении с высокомультиморбидными были характерны более низкие уровни ДАД, а уровень САД значимо не различался.

Отмечается более частое выявление ХБП стадии C_1 (отсутствующего повреждения почек) среди пациентов группы умеренной мультиморбидности на $17,1_{17,1}^{35,2}$ $51,6$ % и стадии C_{3A} среди больных группы высокой мультиморбидности на $8,2_{8,2}^{19,7}$ $30,8$ % (рис. 2). Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) было ассоциировано с высоким значением ИЧ ($\tau = -0,57_{-0,57}^{-0,32}$ $0,07$, $p = 0,000001$). У пациентов как с бессимптомным, так и с клинически выраженным поражением органов-мишеней (ПОМ) выявлялись более поздние стадии ХБП ($\chi^2 = 21,9$, $df = 8$, $p = 0,005$).

К моменту обследования АГТ была инициирована у 137 ($95,0_{95,0}^{97,9}$ $100,0$ %) пациентов из 140. Ежедневно принимали назначенные препараты 127 пациентов, а 10 — только при повышении АД.

Количество антигипертензивных препаратов, принимаемых пациентами, приведено в таблице 2.

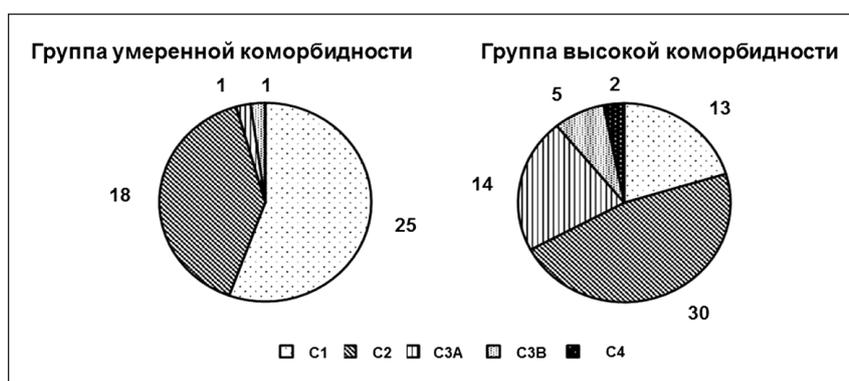
Пациенты с умеренным уровнем мультиморбидности получали меньшее количество антигипертензивных средств, чем высокомультиморбидные. Больше количество препаратов принимали пациенты группы высокой мультиморбидности (рис. 3), категории очень высокого риска, больные с бессимптомным и клинически выраженным ПОМ, а также пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС).

СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ ГРУПП УМЕРЕННОЙ И ВЫСОКОЙ КОМОРБИДНОСТИ

Признак	Вся выборка N = 140	Группа 1 N = 63	Группа 2 N = 77	Различие групп 1 и 2
Степень АГ: число пациентов (доля, %)				
1-я степень	16 (6,4 11,4 12,4 %)	8 (4,8 12,7 22,2 %)	8 (3,9 10,4 18,2 %)	$\chi^2 = 0,2$ df = 2 p = 0,91
2-я степень	50 (28,6 35,7 42,9 %)	22 (23,8 34,9 46,6 %)	28 (26,0 36,4 46,8 %)	
3-я степень	74 (45,0 52,9 60,7 %)	33 (39,7 52,4 65,1 %)	41 (44,9 53,2 63,6 %)	
ПОМ: число пациентов (доля, %)				
АГ без ПОМ	37 (20,0 26,4 33,6 %)	30 (34,9 47,6 60,3 %)	7 (2,6 9,1 15,6 %)	$\chi^2 = 27,1$ df = 2 p < 0,00001
Бессимптомное ПОМ	17 (7,1 12,2 17,1 %)	7 (3,2 11,1 19,0 %)	10 (5,2 13,0 20,8 %)	
Ассоциированные состояния	86 (53,6 61,4 68,6 %)	26 (30,2 41,3 52,4 %)	60 (68,8 77,9 87,0 %)	
Кардиоваскулярный риск: число пациентов (доля, %)				
Умеренный	19 (8,6 13,6 19,3 %)	15 (14,3 23,8 34,9 %)	4 (0,0 5,2 10,4 %)	$\chi^2 = 17,2$ df = 2 p = 0,00018
Высокий	34 (17,9 24,3 30,7 %)	20 (20,6 31,8 42,9 %)	14 (10,4 18,2 27,3 %)	
Крайне высокий	87 (54,3 62,1 69,3 %)	28 (33,3 44,4 55,6 %)	59 (67,5 76,6 85,7 %)	
АД, мм рт. ст.: медиана и 95 % ДИ				
САД	133,3 138,0 141,7	130,0 138,3 141,7	131,7 137,7 143,3	p = 0,71
ДАД	81,3 81,7 84,0	81,3 83,3 86,7	80,0 81,7 83,3	p = 0,042

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ПОМ — поражение органов-мишеней; АД — артериальное давление; ДИ — доверительный интервал; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Рисунок 2. Выявление различных стадий хронической болезни почек в зависимости от уровня коморбидности



Степень АГ не была ассоциирована с количеством получаемых пациентами препаратов.

Количество компонентов АГТ находилось в обратной ассоциации со значением СКФ ($\tau = -0,41 - 0,15_{0,11}$, p = 0,017).

Частота использования антигипертензивных препаратов различных классов в зависимости от уровня коморбидности представлена на рисунке 4.

Частота назначения ИАПФ, БРАП, БМКК и диуретиков не различалась у больных групп мультикоморбидности и умеренной коморбидности (p = 0,61; p = 0,87; p = 0,12; p = 0,17 соответственно).

ИАПФ статистически значимо реже назначались пациентам с остеоартрозом (p = 0,001) и больным, нуждающимся в приеме нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) (p = 0,005). Выявлена тенденция к более частому назначению БРАП пациентам с остеоартрозом (p = 0,092), а БМКК — пациентам с потребностью в приеме НПВС (p = 0,052).

Прием НПВС снижал частоту достижения целевых значений АД у больных, которым назначались ИАПФ (логлинейный анализ: $\chi^2 = 32,8$, df = 2, p = 0,002). Без приема НПВС целевые значения АД достигались у 34 из 56 пациентов, принимавших

Рисунок 3. Количество антигипертензивных препаратов в зависимости от уровня мультиморбидности

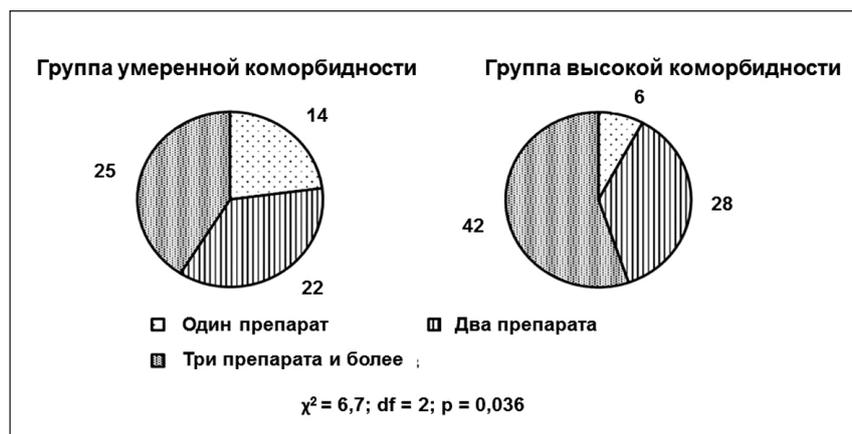
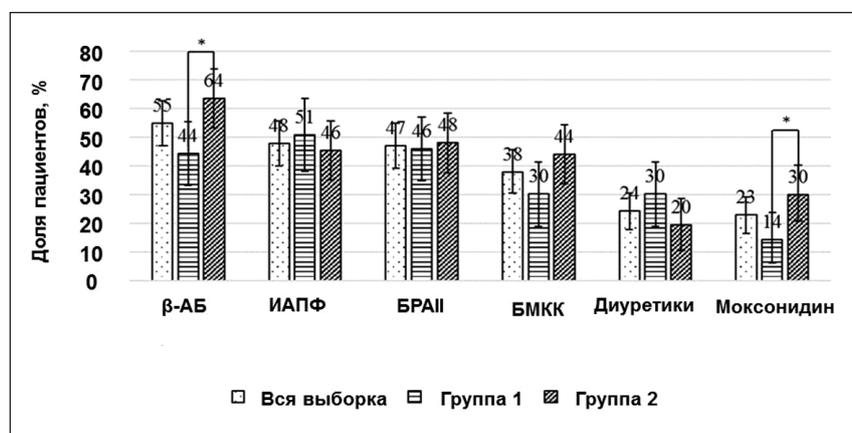


Рисунок 4. Частота использования различных классов антигипертензивных средств



Примечание: β -АБ — β -адреноблокаторы; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРАП — блокаторы рецепторов ангиотензина II; БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов. Представлены доли и 95-процентный доверительный интервал для долей; * — различия между группами 1 и 2 значимы при $p < 0,050$, двусторонний точный критерий Фишера.

ИАПФ, и у 14 из 45 больных, не принимавших препараты данного класса ($p = 0,005$); при использовании НПВС — у 6 из 11 принимавших ИАПФ и у 17 из 28 больных, не принимавших препараты данного класса ($p = 0,73$). Количество антигипертензивных препаратов, получаемых пациентами, нуждающимися и не нуждающимися в приеме НПВС, не различалось ($\chi^2 = 8,3, df = 4, p = 0,08$).

Всего НПВС принимали 39 пациентов, медиана потребности в данной группе препаратов составила 10_{12} дней в месяц. Неселективные ингибиторы циклооксигеназы 1 и 2 (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) принимали 22 пациента (диклофенак — 6, ибупрофен — 5, метамизол натрия — 2, лорноксикам — 3, кетопрофен — 2, кеторолак — 2, ацеклофенак — 1, индометацин — 1); избирательные ингибиторы ЦОГ-2 — 12 (нимесулид — 10, мелоксикам — 2); кроме того, парацетамол принимали 5 человек, а селективные ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, эторикоксиб) не получал ни один пациент.

Частота назначения β_1 -АБ была выше у пациентов с более поздними стадиями АГ ($\chi^2 = 10,1, df = 2, p = 0,006$) и у пациентов группы высокой мультиморбидности по сравнению с группой низкой мультиморбидности ($p = 0,027$). Данная группа препаратов чаще назначалась пациентам со стенокардией напряжения ($p = 0,024$) и пациентам, перенесшим сосудистые катастрофы (ОИМ и ОНМК, $p = 0,039$). Частота назначения β_1 -АБ не отличалась у пациентов с хроническими респираторными заболеваниями (БА, ХОБЛ) ($p = 0,61$; $p = 0,51$ соответственно).

Моксонидин значимо чаще назначался пациентам 2-й группы ($p = 0,042$), пациентам с более поздними стадиями ХБП ($\chi^2 = 21,2, df = 4, p = 0,00029$) и больным хроническим холециститом ($p = 0,025$).

Целевые значения АД достигнуты у 71 пациента ($50,7_{58,6}\%$). Частота достижения целевых значений АД не зависела от количества назначаемых препаратов ($\chi^2 = 8,6, df = 4, p = 0,07$) и не различалась

КОЛИЧЕСТВО АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ КАТЕГОРИЙ*

Группы пациентов	Количество (доля, %) пациентов, получавших:			Различие групп
	1 препарат	2 препарата	3 и более препаратов	
Все получавшие АГТ N = 137	20 (8,8 14,6 20,4 %)	50 (21,2 36,5 43,8 %)	67 (40,9 48,9 56,9 %)	—
Пациенты различных степеней мультиморбидности				
Группа умеренной мультиморбидности N = 61	14 (13,1 23,0 34,4 %)	22 (24,6 36,0 47,5 %)	25 (29,5 41,0 52,5 %)	$\chi^2 = 6,7$ df = 2 p = 0,036
Группа высокой мультиморбидности N = 76	6 (1,3 7,9 14,5 %)	28 (26,3 36,8 47,4 %)	42 (44,7 55,3 65,8 %)	
Пациенты различной тяжести АГ				
АГ 1–2-й степени N = 65	10 (6,2 15,4 24,6 %)	27 (30,8 41,5 53,8 %)	28 (32,3 43,1 55,4 %)	$\chi^2 = 1,8$ df = 2 p = 0,41
АГ 3-й степени N = 72	10 (5,6 13,9 22,2 %)	23 (22,2 31,9 43,1 %)	39 (43,1 54,2 65,3 %)	
Пациенты с различной тяжестью ПОМ				
АГ без ПОМ N = 35	8 (8,6 22,9 37,1 %)	20 (40,0 57,1 74,3 %)	7 (5,7 20,0 34,3 %)	$\chi^2 = 22,6$ df = 4 p = 0,00015
Бессимптомное ПОМ N = 17	5 (5,9 29,4 52,9 %)	6 (11,8 35,3 58,8 %)	6 (11,8 35,3 58,8 %)	
Ассоциированные состояния N = 85	7 (2,4 8,2 14,1 %)	24 (18,8 28,2 37,6 %)	54 (54,1 63,5 72,9 %)	
Пациенты различных категорий сердечно-сосудистого риска				
Умеренный и высокий риск N = 52	10 (9,6 19,2 30,8 %)	27 (38,5 51,9 65,4 %)	15 (17,3 28,9 42,3 %)	$\chi^2 = 13,6$ df = 2 p = 0,0011
Крайне высокий риск N = 85	10 (4,7 11,8 18,8 %)	23 (17,6 27,1 36,5 %)	52 (51,8 61,2 70,6 %)	
Пациенты с ИБС и без нее				
Пациенты с ИБС N = 70	4 (0,5 5,7 11,4 %)	18 (15,7 25,7 35,7 %)	48 (58,6 68,6 78,6 %)	$\chi^2 = 23,6$ df = 2 p = 0,00001
Пациенты без ИБС N = 67	16 (13,4 23,9 34,3 %)	32 (35,8 47,8 59,7 %)	19 (17,9 28,4 38,8 %)	

Примечание: АГТ — антигипертензивная терапия; АГ — артериальная гипертензия; ПОМ — поражение органов-мишеней; ИБС — ишемическая болезнь сердца; * — в таблице приведены данные только для пациентов с инициированной антигипертензивной терапией.

лась в группах умеренной и высокой мультиморбидности (p = 0,87).

Обсуждение

Обследованная выборка амбулаторных пациентов с АГ практически на 100% представлена мультиморбидными больными. Медианное значение ИЧ составило 5 баллов, что говорит о снижении

10-летней выживаемости у таких пациентов до 21% [3]. У пациентов с высокой мультиморбидностью ожидаемо регистрировались поздние стадии АГ и более высокий сердечно-сосудистый риск, более низкие значения СКФ и более поздние стадии ХБП.

Практически все пациенты (97,9%) получали АГТ. Отмечается высокая частота использования комбинаций нескольких препаратов, монотерапию

получал только 1 из 7 больных. По результатам исследования ПИФАГОР III в 2010 году, АГТ в режиме монотерапии проводилась у 26% пациентов [7]. Последующее исследование ПИФАГОР IV (2015) обнаружило несколько возросшую частоту использования врачами монотерапии — 30,1% [8]. В настоящем исследовании, проведенном в 2018 году, монотерапия использовалась лишь у 14,6% больных.

Согласно данным эпидемиологических исследований, более чем у 70% больных АГ для достижения целевого уровня АД требуется применение двух антигипертензивных средств и более [9]. Действующие национальные клинические рекомендации предусматривают начало терапии АГ сразу же с комбинации двух препаратов [2]. Использование монотерапии предпочтительно только у пациентов с АГ 1-й степени и низким кардиоваскулярным риском, а также у ослабленных пожилых больных. Исследованная выборка включала, в основном, пациентов категорий высокого и очень высокого риска с АГ 2-й и 3-й степени. Таким образом, наблюдаемые режимы АГТ соответствуют рекомендованным.

Характерно, что большее количество препаратов получали больные с высокими категориями сердечно-сосудистого риска, с клинически выраженным ПОМ и с большим уровнем мультиморбидности. Число антигипертензивных средств не различалось у пациентов, имеющих разные степени АГ. Схожие результаты были получены во всероссийском исследовании эффективности АГТ в реальной практике (2018), где количество компонентов АГТ не отличалось у пациентов с разным уровнем достигнутого АД [10]. Большее количество препаратов назначалось коморбидным больным, но не приводило к лучшему контролю АГ. Субанализ исследования ЭССЕ-РФ за 2012–2013 годы выявил, что с возрастанием сердечно-сосудистого риска пациенты получали большее количество препаратов, однако увеличение их количества не приводило к повышению эффективности терапии [11]. Опрос врачей в рамках крупного фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР IV [8] показал, что при выборе АГТ медики учитывают наличие сопутствующей патологии (90,6% опрошенных), степень повышения АД (90,9%), наличие ПОМ (85,4%) и возраст пациентов (78,3%).

Можно заключить, что потребность в увеличении числа антигипертензивных препаратов, назначаемых пациенту в существующей практике, определяется скорее не тяжестью АГ, а уровнем мультиморбидности, наличием ПОМ и кардиоваскулярным риском. В данном исследовании многокомпонентная АГТ была ассоциирована с высоким уровнем мультиморбидности, наличием клинически выраженного

ПОМ, крайне высоким сердечно-сосудистым риском, ИБС и снижением СКФ.

АГТ у обследованных больных базировалась на пяти основных классах препаратов: β_1 -АБ (55,0%), ИАПФ (47,9%), БРАП (47,1%), БМКК (37,9%) и диуретиках (30,0%). Дополнительно ряд пациентов получал агонист имидазолиновых I_1 -рецепторов моксонидин (22,9%). Данная структура терапии соответствует рекомендованной [2]. Пациентам обследованной выборки не назначались клонидин, α -адреноблокаторы (празозин, доксазозин) и симпатолитики (резерпин). Отмечается снижение частоты назначения данной группы «старых» препаратов по сравнению с 2008 годом (27%, ПИФАГОР III [6]) и с 2015 годом (14%, ПИФАГОР IV [8]).

Частота назначения β_1 -АБ была выше в группе высокой мультиморбидности, а также у больных со стабильной стенокардией и пациентов, перенесших сосудистые катастрофы. Схожие результаты были получены в исследовании ПИФАГОР III [7], где после ОИМ пациенты получали β_1 -АБ в среднем на 5% чаще. Данное наблюдение согласуется с рекомендациями по дифференцированному подбору АГТ [2].

Пациентам, нуждающимся в приеме НПВС, ИАПФ назначались реже, а принимавшие ИАПФ вместе с НПВС значительно реже достигали целевых значений АД, в связи с чем вполне объяснима выявленная тенденция к более частому назначению таким пациентам БРАП и БМКК.

Негативное влияние приема НПВС на течение АГ хорошо известно [12, 13]. Эффективность средств, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), может резко снижаться на фоне приема НПВС [13]. Механизмы данного явления связывают с модулирующей активностью простагландинов по отношению к РААС, которая проявляется в регуляции вазоконстрикторного и натрийуретического действия ангиотензина II. Предполагается наличие обратной связи между активностью ангиотензина II или альдостерона с экспрессией генов ЦОГ-2 в корковом веществе почек [14]. Некоторые экспериментальные исследования показали повышение секреции ренина в ответ на селективное ингибирование ЦОГ-2 [14].

Негативный эффект НПВС реализуется прежде всего за счет снижения образования вазодилатирующих простагландинов (E_2 и I_2), снижения СКФ, стимуляции секреции ренина, усиления обратной реабсорбции натрия из первичной мочи [13, 14]. Не исключено и прямое токсическое воздействие НПВС на почки [13].

Описано снижение антигипертензивного эффекта ИАПФ, БРАП и β_1 -АБ на фоне применения НПВС [12, 14, 15]. Средства этих классов в той или

инной степени обладают способностью ингибировать РААС. Для ИАПФ или БРАП характерна прямая блокада звеньев цепи «ренин — ангиотензин II — рецепторы AT-1 — альдостерон». β_1 -АБ же воздействуют на данный каскад опосредованно путем антагонизма с β_1 -адренорецепторами клеток темного пятна юкстагломерулярного аппарата почек, за счет чего снижается выработка ренина.

В рандомизированных клинических исследованиях НПВС в меньшей степени ослабляли действие БМКК [12, 13]. В исследуемой выборке имелась тенденция к более частому назначению данного класса препаратов у больных с потребностью в НПВС. Вероятно, врачи амбулаторного звена, клинически регистрируя неэффективность использования ИАПФ у лиц, принимающих НПВС, производили эмпирическую замену препарата на более эффективный.

Ухудшение прогноза сердечно-сосудистых заболеваний при приеме НПВС также обусловлено их способностью повышать риск кровотечений и тромбообразования [16]. В настоящее время считается, что наилучшим профилем кардиоваскулярной безопасности среди НПВС обладает напроксен [12, 13, 16]. Однако в отечественной клинической практике данный препарат назначается крайне редко. Выборка в текущем исследовании на 86,4% состояла из пациентов категорий высокого и крайне высокого кардиоваскулярного риска, однако напроксен не получал ни один пациент, нуждающийся в приеме НПВС. Данный результат схож с итогами всероссийского проекта «ПРИНЦИП», где напроксен был использован лишь у 5 из 53 нуждающихся в приеме НПВС больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [16].

Моксонидин значимо чаще назначался больным группы высокой коморбидности. Имеются данные о наличии у данного препарата определенных метаболических эффектов, в частности, способности снижать инсулинорезистентность [17], активность симпатoadреналовой системы, а опосредованно — и ренин-ангиотензин-альдостероновой [18]. В крупном исследовании SAMUS [19], посвященном оценке эффективности применения моксонидина у пациентов с АГ и метаболическим синдромом, было показано снижение массы тела пациентов с ожирением на 1,4 кг.

Пациенты с ХОБЛ и БА не имели каких-либо особенностей проводимой АГТ. Следует учитывать, что применение ИАПФ и β_1 -АБ у таких пациентов может приводить к повышению гиперреактивности бронхов и усугублению течения респираторного заболевания [15, 20]. В то же время одна из основных причин смерти больных ХОБЛ — сердечно-со-

судистая патология, которая может обостряться на фоне бронхоспазма и прогрессирующей гипоксии [15]. Это делает рациональным применение ИАПФ и β_1 -АБ даже при сочетании АГ с респираторным заболеванием, что не противоречит и рекомендациям GOLD [15].

Несмотря на наличие большого разнообразия антигипертензивных средств, фиксированных комбинаций веществ, оригинальных и воспроизведенных препаратов, актуальной остается проблема достижения целевых значений АД. По данным различных исследований, частота достижения целевого АД составляет от 22 до 50% [10]. В текущем исследовании данный показатель составил $42,9$ $50,7$ $58,6$ %, причем частота достижения целевых значений АД не зависела от количества назначаемых препаратов и была одинаковой в группах высокой и низкой коморбидности. Тем не менее пациентам, имеющим большее количество коморбидных заболеваний, назначалось большее количество средств при получении того же клинического эффекта.

Ограничения настоящей работы обусловлены одномоментным дизайном и коротким сроком набора материала. Условия проведения исследования не позволяли полностью исключить вероятность вторичной АГ у пациентов, не достигавших целевых уровней контроля АД, а также реальную приверженность обсуждаемой группы выполнению полученных рекомендаций.

Таким образом, доступная выборка амбулаторных пациентов, наблюдаемых в условиях реальной клинической практики, позволила подтвердить результаты многоцентровых исследований и выделить ряд нерешенных вопросов, требующих дальнейшего изучения.

Выводы

1. Коморбидным пациентам требуется применение большего количества антигипертензивных средств для контроля АГ по сравнению с малокморбидными больными.
2. При подборе АГТ необходимо учитывать общий уровень коморбидности, особенности конкретных сопутствующих заболеваний и лекарственные взаимодействия.
3. Прием НПВС является одним из наиболее частых и легко выявляемых факторов, которые необходимо учитывать при проведении АГТ у коморбидных пациентов.

Благодарность / Acknowledgments

Авторы выражают искреннюю благодарность Д. А. Акуловой, К. Е. Волковой, М. В. Вьюхиной, Е. В. Гамзовой,

Т. В. Гладких, И. Р. Исламову, Е. М. Красулину, М. В. Мещеряковой, В. В. Чечель за бесценный труд и высокое качество первичных данных. Особую благодарность за консультативную помощь в статистической обработке данных авторы выражают доктору физико-математических наук, профессору А. Н. Вараксину. / The authors would like to thank D. A. Akulova, K. E. Volkova, M. V. Vyukhina, E. V. Gamzova, T. V. Gladkikh, I. R. Islamov, E. M. Krasulin, M. V. Meshcheryakova, V. V. Chechel for their invaluable help and high-quality of the primary data. The authors would also like to thank Professor A. N. Varaksin for the assistance in data statistical processing.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Оганов Р. В., Симаненков В. И., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Барбараш О. Л., Бойцов С. А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5–66. DEUjj7mi5N67b6LYZPApyoV8Ek8hdNL1Vy. [Oganov RV, Simanenkov VI, Bakulin IG, Bakulina NV, Barbarash OL, Boitsov SA et al. Comorbid pathology in clinical practice. Diagnostic and treatment algorithms. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prophylaxis*. 2019;18(1):5–66. DEUjj7mi5N67b6LYZPApyoV8Ek8hdNL1Vy. In Russian].
2. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. [от имени экспертов]. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Системные гипертензии. 2019;1:6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179. [Chazova IE, Zhernakova YuV [on behalf of experts]. Arterial hypertension diagnostics and treatment. Clinical recommendations. *Sistemnye Gipertenzii = System Hypertensions*. 2019;1:6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179. In Russian].
3. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–383.
4. Закс Л. Статистическое оценивание. М.: Статистика, 1976. 600 с. [Zaks L. *Statistical estimation*. M.: Statistics, 1976. 600 p. In Russian].
5. Афифи А., Эйзен С. Статистический анализ: подход с использованием ЭВМ. М.: Мир, 1982. 488 с. [Afifi A. Eisen S. *Statistical analysis: computer-based*. M.: Mir, 1982. 488 p. In Russian].
6. Айвазян С. А., Енюков И. С., Мешалкин Л. Д. Прикладная статистика: исследование зависимостей. Под ред. С. А. Айвазяна. М.: Финансы и статистика, 1985. 487 с. [Ayvasyan SA, Yenyukov IS, Meshalkin LD. *Applied statistics: associations assessment*. Ed. By SA Ayvasyan. M.: Finances and statistics, 1985. 487 p. In Russian].
7. Леонова М. В., Белоусов Ю. Б., Штейнберг Л. Л., Галицкий А. А., Белоусов Д. Ю. Особенности лечения больных артериальной гипертензией в России (по результатам исследования ПИФАГОР III). Артериальная гипертензия. 2010;16(5):449–456. [Leonova MV, Belousov YuB, Shteinberg LL, Galitskii AA, Belousov DYU. Arterial hypertension patients treatment features (in “PIFAGOR III” clinic trial results). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2010;16(5):485–92. In Russian].
8. Леонова М. В., Штейнберг Л. Л., Белоусов Ю. Б., Белявская Д. В., Выдрин О. И., Пастернак Е. Ю. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV: приверженность врачей. Российский кардиологический журнал. 2015;1(117):59–66. doi:10.15829/1560-4071-2015-1-59-66. [Leonova MV, Shteinberg LL, Belousov YuB, Belyavskaya DV, Vydrina OI, Pasternak EYu et al. Arterial hypertension pharmacoepidemiological study PIFAGOR IV results: doctors commitment. *Russian Cardiology Journal*. 2015;1(117):59–66. doi:10.15829/1560-4071-2015-1-59-66. In Russian].
9. Арутюнов Г. П., Недогода С. В., Гиляревский С. Р., Баранова Е. И., Драпкина О. М., Конради А. О. и др. Сложные вопросы лечения артериальной гипертензии: влияние повышенной частоты сердечных сокращений и сопутствующих заболеваний на выбор антигипертензивной терапии в практике кардиолога и терапевта. Заключение совета экспертов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(1):63–67. [Arutyunov GP, Nedogoda SV, Gilyarevskiy SR, Baranova EI, Drapkina OM, Konradi AO. Challenging problems of hypertension management: the effect of increased heart rate and comorbidities on the choice of antihypertensive therapy in practice of cardiologist and therapist. The Conclusion of the Expert Council. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii = Ration Pharmacother Cardiol*. 2015;11(1):63–67. In Russian].
10. Недогода С. В., Сабанов А. В. Достижение целевого артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии в условиях реальной клинической практики. 2018;23(11):100–109. doi:10.15829/1560-4071-2018-11-100-109. [Nedogoda SV, Sabanov AV. Target blood pressure achievement in arterial hypertension patients on the antihypertensive therapy background in real clinic practice. *Russian Cardiology Journal*. 2018;23(11):100–109. doi:10.15829/1560-4071-2018-11-100-109. In Russian].
11. Шальнова С. А., Деев А. Д., Баланова Ю. А., Жернакова Ю. В., Конради А. О., Бойцов С. А. Лечение гипертензии у пациентов высокого риска. Монотерапия или комбинация? Лечащий врач. 2016;7:17. [Shal'nova SA, Deev AD, Balanova YuA, Zhernakova YuV, Konradi AO, Boitsov SA. Treatment of hypertension in high-risk patients. Monotherapy or combination? *Lechashchii Vrach = Physician*. 2016;7:17. In Russian].
12. Родионов А. В. Нестероидные противовоспалительные препараты и артериальная гипертензия: актуальность проблемы и тактика ведения пациентов. Лечащий врач. 2013;2:25–31. [Rodionov AV. Non-steroid anti-inflammatory drugs and arterial hypertension: problem relevance and patients management tactics. *Lechashchii Vrach = Physician*. 2013;2:25–31. In Russian].
13. Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Ивашкин В. Т., Яхно Н. Н., Чичасова Н. В., Алексеева Л. И. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4–23. DEUjj7mi5N67b6LYZPApyoV8Ek8hdNL1Vy. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, Yakhno NN, Chichasova NV, Alekseeva LI et al. Clinical recommendations “Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID) rational using in clinical practice”. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology*. 2015;9(1):4–23. DEUjj7mi5N67b6LYZPApyoV8Ek8hdNL1Vy. In Russian].
14. Cheng HF, Harris RC. Cyclooxygenases, the kidney, and hypertension. *Hypertension*. 2004;43(3):525–530. doi:10.1161/01.HYP.0000116221.27079.ea
15. Конради А. О. Основные проблемы лечения артериальной гипертензии у пациентов с коморбидностью. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2010;1(51):37–41. [Konradi AO.

Arterial hypertension treatment main problems in comorbid patients. *Serdts: Zhurnal dlya Praktikuyushchikh Vrachey = Russian Heart Journal*. 2010;1(51):37–41. In Russian].

16. Каратеев А. Е., Лиля А. М., Чурюканов М. В., Скоробогатых К. В., Амелин А. В., Захаров Д. В. и др. Оценка эффективности алгоритма назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), основанного на анализе факторов риска лекарственных осложнений, в реальной клинической практике. Результаты всероссийского проекта «ПРИНЦИП» (Применение рекомендаций по использованию НПВП: целенаправленное изменение практики). *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):485–492. doi:10.14412/1995-4484-2017-485-492. [Karateev AE, Lila AM, Churyukanov MV, Skorobogatikh KV, Amelin AV, Zakharov DV et al. Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) prescription algorithm efficacy evaluation based on drug complications risk factors analysis in current practice. All-Russian project “PRINCIP” (NSAIDs using recommendations application: purposeful practice changing. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology*. 2017;55(5):485–492. doi:10.14412/1995-4484-2017-485-492. In Russian].

17. Михайлов А. А., Шилов А. М., Спасский А. А. Отечественный и зарубежный опыт применения препарата Физиотенз® в лечении «заболеваний цивилизации». *Архив внутренней медицины*. 2012;1(3):41–45. [Mikhailov AA, Shilov AM, Spasskii AA. Drug “Physiotens” using domestic and foreign experience in “civilization diseases” treatment. *Arkhiv Vnutrennei Meditsiny = Archive of Internal Medicine*. 2012;1(3):41–45. In Russian].

18. Недогода С. В. Комбинация ингибитора АПФ с агонистом II-имидазолиновых рецепторов: новые возможности антигипертензивной терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2016;12(140):103–108. doi:10.15829/1560-4071-2016-12-103-108. [Nedogoda SV. Combination of ace inhibitor with agonist of II-imidazoline receptors: new opportunities for antihypertensive therapy. *Russian Cardiology Journal*. 2016;12(140):103–108. doi:10.15829/1560-4071-2016-12-103-108. In Russian].

19. Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J Hum Hypertens*. 2004;18(9):669–675. doi:10.1038/sj.jhh.1001676

20. Чесникова А. И., Сафроненко В. А., Скаржинская Н. С., Сафроненко А. В., Коломацкая О. Е. Особенности артериальной гипертензии у коморбидных больных. *Медицинский вестник Юга России*. 2017;1(8):32–38. [Chesnikova AI, Safronenko VA, Skarzhinskaya NS, Safronenko AV, Kolomatskaya OE. Arterial hypertension features in comorbid patients. *Meditsinskii Vestnik Yuga Rossii = Russian South Medical Messenger*. 2017;1(8):32–38. In Russian].

Информация об авторах

Изможерова Надежда Владимировна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ;

Попов Артем Анатольевич — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ;

Бахтин Виктор Михайлович — аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ;

Шамбатов Мураз Акбар оглы — студент VI курса лечебно-профилактического факультета ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ.

Author information

Nadezhda V. Izmozherova, MD, PhD, DSc, Head, Pharmacology and Clinical Pharmacology Chair, The Ural State Medical University;

Artem A. Popov, MD, PhD, DSc, Head, Hospital Therapy and Emergency Medical Care Chair, The Ural State Medical University;
Victor M. Bakhtin, MD, PhD Student, Pharmacology and Clinical Pharmacology Chair, The Ural State Medical University;
Muraz A. O. Shambatov, 6th year Student, of the General Medicine Faculty, The Ural State Medical University.