

УДК 615.225.2:616.12-008.331.1:616.36-002.2-053.9(470.67)

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

Омаров Ш.М., Магомедова Р.Г., Атаев М.Г.

ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия Минздрава России», Махачкала, e-mail: amrg56@mail.ru

С целью изучения фармакоэпидемиологии стационарного лечения артериальной гипертензии с сопутствующими хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП) и без них были проанализированы данные из листков назначений 368 больных, госпитализированных в 1999–2009 годы в лечебные учреждения Дагестана. Одному больному артериальной гипертензией и ХДЗП назначались в среднем 9 ± 3 лекарственных препарата. Полипрагмазия (назначение одновременно 4 лекарственных средства и более) наблюдалась на уровне стационарной помощи в 97% случаев артериальной гипертензии, но она не сопровождалась увеличением эффективности терапии. У 39–51% назначенных препаратов больным артериальной гипертензией и ХДЗП не были обоснованы по диагнозу. Следовательно, пожилым больным артериальной гипертензией, особенно с ХДЗП, лекарственные средства нужно назначать только при наличии абсолютных показаний.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, артериальная гипертензия, болезни печени, стационарное лечение

PHARMACOEPIDEMOLOGY OF HOSPITAL ANTIHYPERTENSION TREATMENT IN CHRONIC LIVER DISEASE

Omarov S.M., Magomedova R.G., Ataev M.G.

Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, e-mail: amrg56@mail.ru

To study the pharmacoepidemiology of hospital treatment of arterial hypertension with and without chronic diffuse liver diseases (CDLD) analyzed data from 368 appointment sheets in patients hospitalized in 1999–2009 in Dagestan Republic. One patient with hypertension and CDLD prescribed an average of 9 ± 3 drugs. Polypharmacy (appointment four drugs or more) was observed at the level of inpatient care in 97% of hypertension, but was not accompanied by an increase effectiveness of therapy. In 39–51% of the prescribed drugs for treatment patients with hypertension and CDLD have not been substantiated by diagnosis. Therefore, elderly patients with hypertension, especially CDLD, drugs should be prescribed only in the presence of absolute indications.

Keywords: pharmacoepidemiology, arterial hypertension, liver disease, hospital care

Одной из актуальных патологий в настоящее время является артериальная гипертензия (АГ). Наличие АГ оказывает существенное влияние на качество и продолжительность жизни пожилых больных, поскольку заболеваемость и смертность коррелируют с уровнем артериального давления [1]. Среди пожилых людей распространенность АГ превышает 30% [2]. При лечении пожилых больных значительно чаще встречаются полипрагмазия и политерапия, поскольку количество сопутствующих заболеваний человека увеличивается с возрастом. Приблизительно 80% людей пожилого возраста страдают хроническими заболеваниями, в том числе болезнями печени, требующими длительной фармакотерапии [4]. В России распространенность АГ достигает 40% среди взрослого мужского населения и 50% среди женщин. При этом у 30% больных АГ сочетается с заболеваниями печени [2–5].

В арсенале у врачей и больных имеется большое количество препаратов для лечения АГ. Многие антигипертензивные средства (АГС) пользуются популярностью у населения, несмотря на то, что их эффективность и безопасность не подтверждены клиническими испытаниями [6]. При рандомизиро-

ванных исследованиях (SHEP, STOP, MRC и др.) доказано, что пожилые больные с АГ получают реальные выгоды от фармакологического снижения АД – уменьшение сердечно-сосудистой (сердечные и мозговые осложнения) заболеваемости и смертности [1, 6].

Известно, что лекарственные препараты подвергаются биотрансформации в печени, что должно быть учтено при ее патологии. Ряд АГС (метилдопа, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ) являются потенциально гепатотоксичными средствами [6]. Лечение артериальной гипертензии у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями печени представляет сложную задачу, так как некоторые АГС не могут быть назначены данному контингенту больных, что представляет научно-практический интерес в решении этой важной проблемы.

Несмотря на большое число уже выполненных работ в плане изучения особенностей течения и лечения АГ в различных возрастных, социально-экономических группах, в настоящее время отсутствуют систематизированные данные, характеризующие лечение АГ у пожилых больных с сопутствующими диффузными заболеваниями печени на примере Республики Дагестан (РД).

Цель работы – изучение фармакоэпидемиологических (частоты применения различных групп и препаратов) особенностей лечения АГ на фоне хронических заболеваний печени у пожилых больных для оптимизации их терапии.

Материалы и методы исследования

Для более обстоятельного фармакоэпидемиологического анализа терапии АГ и ХДЗП проведено исследование назначений врачей в условиях реальной практики стационаров. В медицинских картах стационарных больных диагнозы раскрыты полностью и освещена динамика и тактика лечения изучаемых заболеваний. Изучены назначения врачей по данным

368 историй болезни. Больные по диагнозам были распределены на основную группу с сочетанием АГ и ХДЗП (36 больных), а также две контрольные группы больных АГ (226 больных) и ХДЗП (46 больных).

Данные подвергнуты статистической обработке с помощью программ STATISTIKA, Microsoft Excel 2010.

Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 1 представлено среднее количество ЛС, использованных при лечении мужчин и женщин с АГ и ХДЗП в различных возрастных группах. Практически во всех группах больных при лечении АГ и ХДЗП наблюдалась полипрагмазия, которая более выражена у больных в старших возрастных группах.

Таблица 1

Среднее число лекарственных средств ($M \pm SD$), назначенных больным АГ и ХДЗП в зависимости от их пола и возраста

Пол	Возраст, годы	АГ с ХЗП	АГ	ХЗП	Всего
Женский	< 40	2,0	7,5 ± 2,6	8,5 ± 4,1	6,9 ± 2,9
	40–59	9,7 ± 4,2	8,7 ± 2,5	9,2 ± 2,4	8,9 ± 2,8
	60–79	8,9 ± 3,4	10,2 ± 2,8	6,5 ± 6,4	10,0 ± 3,1
	> 80	7,0	13,0		11,3 ± 4,0
	Итого	8,9 ± 4,0	9,2 ± 2,7	8,5 ± 3,5	9,1 ± 3,0
Мужской	< 40	10,0	8,0 ± 2,2	7,4 ± 3,5	7,0 ± 3,3
	40–59	6,9 ± 3,2	9,0 ± 2,4	9,2 ± 5,4	8,8 ± 3,2
	60–79	11,2 ± 2,9	11,1 ± 3,2	12,3 ± 1,2	10,7 ± 2,9
	> 80		11,4 ± 2,6		11,7 ± 2,1
	Итого	8,4 ± 3,6	9,6 ± 2,9	8,6 ± 4,5	9,1 ± 3,4
Оба пола		8,7 ± 3,8	9,4 ± 2,8	8,6 ± 4,2	9,1 ± 3,2

Разница среднего числа назначений между группами больных молодого и пожилого возрастов составляла в среднем 3 препарата ($P > 0,05$).

Примерно половина больных АГ и ХДЗП в условиях стационара получали 8–11 ЛС,

а пятая часть больных – более 11 ЛС (табл. 2). Подобное лечение нельзя называть рациональным по отношению печени, так как все ЛС метаболизируются в печени и являются потенциально гепатотоксичными, что непременно отражается на течении ХГ и ЦП.

Таблица 2

Количество больных АГ и ХДЗП, получавших различное количество ЛС

Пол	Число ЛС	АГ с ХЗП	АГ	ХЗП	Всего	%
Женский	0–3	2	0	1	5	3,0
	4–7	5	38	3	54	31,0
	8–11	10	57	5	80	46,0
	> 12	3	28	2	37	21,3
	Итого	20	123	11	174	100
Мужской	0–3	1	0	3	7	3,6
	4–7	7	26	13	56	28,9
	8–11	4	56	11	92	47,4
	> 12	4	21	8	39	20,1
	Итого	16	103	35	194	100
Оба пола	0–3	3	0	4	10	2,7
	4–7	12	64	16	110	29,9
	8–11	14	113	16	172	46,7
	> 12	7	49	10	76	20,7
	Итого	36	226	46	368	100

Таблица 3

Распределение больных в зависимости от возраста и количества назначенных ЛС при лечении АГ и ХДЗП

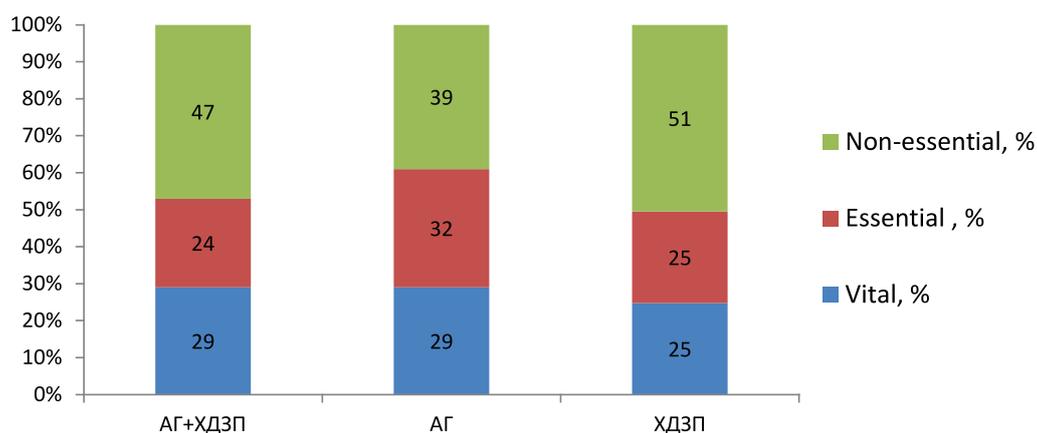
Возраст, годы	Число ЛС	АГ с ХДЗП	АГ	ХДЗП	Всего	%
18–39	0–3	1		2		18
	4–7		4	10	25	50,0
	8–11	1	5	6	16	32,0
	> 12			3	3	6,0
	Итого	2	9	21	50	100
40–59	0–3	2		1	3	1,5
	4–7	8	47	6	65	31,7
	8–11	8	75	8	106	51,7
	> 12	3	21	5	31	15,1
	Итого	21	143	20	205	100
60–79	0–3			1	1	1,0
	4–7	3	13		19	19,0
	8–11	5	29	2	44	44,0
	> 12	4	26	2	36	36,0
	Итого	12	68	5	100	100
> 80	0–3				0	0,0
	4–7	1			1	7,7
	8–11		4		6	46,2
	> 12		2		6	46,2
	Итого	1	6		13	100

Доля больных АГ и ХДЗП, которым назначали более 8 ЛС, закономерно растет с увеличением возраста пациентов, особенно в возрасте старше 80 лет (табл. 3).

В условиях стационара при лечении АГ и ХДЗП значительно чаще используются ЛС с доказанным благоприятным действием, но половина назначений приходится на неэффективные ЛС, что показывает на высокий уровень квалификации врачей ста-

ционаров. Но при этом врачи стационаров ведут агрессивную фармакотерапию с использованием большого количества ЛС.

Больным АГ и ХДЗП в стационаре назначались в общей сложности 105 препаратов, из которых 29% соответствовали жизненно важным, 30% – необходимым и 42% – второстепенным ЛС. Распределение расхода ЛС при VEN-анализе показано в рисунке.



VEN-анализ лечения АГ и ХДЗП в условиях стационара

В табл. 4 представлены группы ЛС, назначенных больным АГ с без ХДЗП. При ранжировании групп ЛС по частоте их включения в лечение больных АГ выявлено, что в основной группе больных АГ

с ХДЗП частота прописанных витаминов составила 5,5% (против 4% в контрольной группе больных АГ), β-адреноблокаторов – 4,8% (5,6% в контроле), антитромботических средств – 4,7% (5,3% в контроле),

ИАПФ – 4,7% (5,1% в контроле), кардиопротекторов – 4,2% (5,1% в контроле), гастроэнтерологических препаратов – 3,7% (1,5% в контроле), диуретиков – 3,7% (3,8% в контроле), нитратов – 2,6% (4% в контроле).

Ранжированный список групп ЛС, прописанных больным с и без ХДЗП, показанный в табл. 4, демонстрирует, что предпочтение лечащими врачами отдается

витаминам, гепатопротекторам и кардиопротекторам и другим метаболитам, которые не входят в стандарт оказания медицинской помощи больным ХДЗП.

Структура групп ЛС, назначаемых больным АГ и ХДЗП в стационарах, имеет свои особенности. Больным при стационарном лечении АГ и ХДЗП была назначена 21 группа ЛС.

Таблица 4

Рейтинг групп ЛС, используемых чаще в стационаре для лечения больных АГ и ХДЗП

АГ + ХДЗП (n = 36)			АГ (n = 226)			ХДЗП (n = 46)		
Рейтинг	Группы ЛС	n	Рейтинг	Группы ЛС	n	Рейтинг	Группы ЛС	n
1	Витамины	34	1	β-Адреноблокаторы	237	1	Витамины	138
2	β-Адреноблокаторы	30	2	Антитромботики	224	2	Гастроэнтерологические	57
3	Антитромботики	29	3	Ингибиторы АПФ	216	3	Гепатопротекторы	45
4	Ингибиторы АПФ	29	4	Кардиопротекторы	214	4	Растворы	43
5	Кардиопротекторы	26	5	Нитраты	171	5	Антибиотики	27
6	Гастроэнтерологические	23	6	Витамины	169	6	Диуретики	22
7	Диуретики	23	7	Диуретики	160	7	Кардиопротекторы	11
8	Нитраты	16	8	Гастроэнтерологические	63	8	Антитромботики	9
9	Растворы	13	9	Растворы	55	9	β-Адреноблокаторы	9
10	Антибиотики	11	10	Психотропные	48	10	Минералы	7
	Итого	622		Итого	4232		Итого	796

Таблица 5

Структура антагонистов кальция при лечении больных АГ и ХДЗП в стационаре (%)

Антагонисты кальция	АГ + ХДЗП	АГ	ХДЗП	Всего
Нормодипин	96,6	88,2	0	84,6
Амлодипин	0,0	5,9	0	5,1
Нифедипин	3,4	0,0	0	2,6
Верапамил	0,0	5,9	0	5,1
Итого	100,0	100,0		100,0

Блокаторы кальциевых каналов назначались только 36 больным АГ. Предпочтение отдавалось производным дигидропиридина, из них чаще назначался нормодипин, реже прописывались амлодипин (норваск) и нифедипин (кордафен). Также были редки назначения производного фенилалкиламина верапамила (финоптина) (табл. 5).

БАБ встречались в 318 назначениях врачей больным АГ и ХДЗП в условиях стационарного лечения. Половине больных был назначен метопролол (также его синонимы беталок, эгилок, сердол, корвитол), который обладает свойствами β₁-селективного блокатора без внутренней симпатомиметической активно-

сти. Остальным больным назначались другие β₁-блокаторы: атенолол, бисопролол (конкор) и бетаксол (бетак). Относительно реже назначался блокатор β- и α₁-адренорецепторов карведилол (акридиллол) (табл. 6).

Назначение БАБ можно считать обоснованным при портальной гипертензии у больных ЦП для профилактики пищевого кровотечения, но при наличии СН у больных может нарастать отечный синдром, что объясняется снижением сократительной функции миокарда.

В 272 назначениях больным АГ и ХДЗП были препараты, угнетающие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, из

которых ИАПФ составляли основную долю ЛС, а блокаторы рецепторов ангиотензина II (подтип АГ₁) встречались реже в листках назначений (табл. 7).

Таблица 6

Структура назначения β-блокаторов при стационарном лечении больных АГ и ХДЗП (%)

Блокаторы β-адренорецепторов	АГ + ХДЗП	АГ	ХДЗП	Всего
Метопролол	53,3	41,8	55,6	44,7
Бисопролол	23,3	39,7	22,2	36,5
Атенолол	16,7	15,6	0,0	15,1
Карведилол	6,7	2,5	22,2	3,5
Бетаксоллол	0,0	0,4	0,0	0,3
Итого	100,0	100,0	100,0	100,0

Таблица 7

Структура ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в назначениях врачей при стационарном лечении больных АГ и ХДЗП

Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	АГ + ХДЗП	АГ	ХДЗП	Всего
Лизиноприл	55,2	63,0	0,0	60,3
Периндоприл	24,1	11,6	100,0	16,9
Эналаприл	13,8	17,6	0,0	15,8
Фозиноприл	3,4	5,1	0,0	4,4
Валсартан	3,4	1,4	0,0	1,5
Лозартан	0,0	1,4	0,0	1,1
Итого	100,0	100,0	100,0	100,0

При ранжировании ИАПФ по частоте назначений больным АГ и ХДЗП, то они имеют следующий ряд: лизиноприл (диротон), периндоприл (престариум), эналаприл (эднит), фозиноприл (моноприл), при этом половина больных с АГ получали лизиноприл. Несколько больных получали блока-

торы рецепторов ангиотензина II: валсартан (диофан) и лозартан (брозаар).

Диуретики встречались в 240 назначениях обследованных больных. При этом в 44–64% случаев назначался верошпирон, в 13–32% случаев – фуросемид, до 21% назначений содержали индапамид (табл. 8).

Таблица 8

Структура диуретиков в назначениях врачей при стационарном лечении больных АГ и ХДЗП

Диуретики	АГ + ХДЗП	АГ	ХДЗП	Всего
Верошпирон (Спиринолактон), таб.	56,5	44,4	63,6	49,2
Фуросемид, таб.	21,7	13,1	31,8	17,9
Арифон (Индапамид), таб.	17,4	21,3	0,0	15,8
Триампур (Гидрохлоротиазид + триамтерен), таб.	0,0	11,3	4,5	9,6
Гипотиазид (Гидрохлоротиазид), таб.	4,3	7,5	0,0	5,4
Диакарб (Ацетазоламид), таб.	0,0	2,5	0,0	2,1
	100,0	100,0	100,0	100,0

Антитромботические ЛС из 322 назначений в основном представлены ацетилсалициловой кислотой и гепарином. Реже назначались клопидогрел, варфарин и фенолин.

В арсенале у врачей и больных имеется большое количество препаратов для лечения АГ, но эффективность и безопасность многих антигипертензивных препаратов не

подтверждены клиническими испытаниями (Оганов Р.Г. и соавт., 2001). Фармакотерапия АГ у пожилых больных уменьшает сердечно-сосудистую (сердечные и мозговые осложнения) заболеваемость и смертность [Карпов Ю.А., 1995, Метелица В.И., 2005].

В условиях повышающейся стоимости фармакотерапии больному и обществу важно знать размер расходов на лечение,

особенно АГ [Метелица В.И., 2005]. Фармакоэкономический анализ лечения требует проведения сложных расчетов, что создает трудности его внедрения в практическую деятельность поликлиник и стационаров. Тем не менее, фармакоэкономическая оценка лечения заболевания показывает приоритеты у больных и врачей при терапии этих заболеваний.

Проведенный анализ частоты назначения антигипертензивных средств показал, что практически во всех историях болезни стационарного больного наблюдается полипрагмазия. Политерапия и полипрагмазия являются факторами риска поражения печени, поэтому лечение больных с сопутствующей патологией печени представляет определенные трудности. Так как в стационарах РД при фармакотерапии АГ врачами практически не учитывается наличие заболевания печени.

Выводы

1. На стационарном этапе фармакотерапии больных АГ врачи практически не придерживаются принципов фармакотерапии.

2. Лечение больных АГ с и без сопутствующей хронической патологии печени достоверно не отличаются друг от друга, что указывает на отсутствие настороженности к гепатотоксичности препаратов.

3. В перечень препаратов для лечения АГ часто включают ЛС, противопоказанные при АГ: инфузионные растворы, противовоспалительные средства.

Список литературы

1. Кобалава Ж.Д. АРГУС 2000: середина пути. Актуальные вопросы артериальной гипертензии // Медицинское издание фармацевтической группы Сервье. – 2000. – № 3. – 11 с.
2. Лазебник Л.Б., Комисаренко И.А., Милукова О.М. Артериальная гипертензия у пожилых. М.: Изд-во МАИ, 2002. – 260 с.
3. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Журавлева И.Г. Особенности течения циррозов печени у лиц пожилого и старческого

возраста // Клиническая геронтология. – 2000. – № 7–8. – С. 79.

4. Лазебник Л.Б., Михеева О.М. Лечение артериальной гипертензии у пожилых больных с патологией органов пищеварения // Клиническая геронтология. – 2011. – № 1–2. – С. 3–7.

5. Лазебник Л.Б., Михеева О.М., Дроздов В.Н., Петраков А.В., Сильвестров С.Ю. Лечение больных артериальной гипертензией при заболеваниях печени β-адреноблокаторами и ингибиторами АПФ // Клиническая геронтология. – 2009. – № 1. – С. 10–16.

6. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2005. – С. 61–62.

References

1. Kobalava J.D. *Meditsinskoe izdanie farmatsevticheskoy gruppy Servie* [Medical Edition pharmaceutical group Servie], 2000, no. 3, pp. 11.
2. Lazebnik L.B., Komisarenko I.A., Milyukova O.M. *Arterialnaya gipertoniya u pozhilykh* [Arterial hypertension in of older]. Moscow, Publishing House of Moscow Aviation Institute, 2002, 260 p.
3. Lazebnik L.B., Konev Yu.V., Zhuravleva I.G. *Klinicheskaya gerontologiya* [Clinical Gerontology], 2000, no. 7–8, pp. 79.
4. Lazebnik L.B., Mikheeva O.M. *Klinicheskaya gerontologiya* [Clinical Gerontology], 2011, no. 1–2, pp. 3–7.
5. Lazebnik L.B., Mikheeva O.M., Drozdov V.N., Petra- kov A.V., Silvestrov S.Yu. *Klinicheskaya gerontologiya* [Clinical Gerontology], 2009, no. 1, pp. 10–16.
6. Metelitsa V.I. *Spravochnik po klinicheskoy farmakologii serdechno-sosudistykh lekarstvennykh sredstv* [Handbook of Clinical Pharmacology of Cardiovascular drugs], 3rd ed., Revised. and add. Moscow, ООО «Medical News Agency», 2005, pp. 61–62.

Рецензенты:

Шамов И.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Дагестанская государственная медицинская академия, г. Махачкала;

Хасаев А.Ш., д.м.н., профессор, главный кардиолог Республики Дагестан, кафедра госпитальной терапии № 1 Дагестанской государственной медицинской академии, г. Махачкала.

Работа поступила в редакцию 19.11.2013.