

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ КОГОРТНЫЕ МОДЕЛИ ЖИТЕЛЕЙ ЗАПАДНОЙ СИБИРИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Бунова С. С.¹, Николаев Н. А.¹, Жеребилов В. В.¹, Скирденко Ю. П.¹, Шустов А. В.²

¹ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Омск, e-mail: niknik.67@mail.ru

²БУЗОО «Клинический кардиологический диспансер», Омск

Изучены и сформированы фармакоэпидемиологические когортные модели женщин и мужчин, больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском. Показано, что когортные модели женщин характеризуются достигнутым уровнем целевого АД, с периодическим самостоятельным мониторингом показателей АД, одновременным приёмом не менее 3 классов антигипертензивных средств, с кратностью 2 раза в сутки, представленных тиазидным диуретиком гидрохлоротиазидом, ингибитором ангиотензинпревращающего фермента эналаприлом и бета-адреноблокатором метопрололом, в средних суточных дозах не превышающих 40 % от максимальных. Когортной модели мужчины соответствует достигнутый уровень целевого АД, при периодическом самостоятельном мониторинге показателей АД, одновременном приёме не менее 4 классов антигипертензивных средств, с кратностью 2 раза в сутки, три из которых представлено тиазидным диуретиком гидрохлоротиазидом, ингибитором ангиотензинпревращающего фермента эналаприлом и бета-адреноблокатором метопрололом, в средних суточных дозах не превышающих 35 % от максимальных; четвёртый класс антигипертензивных средств в этой модели, как правило, представлен дигидропиридиновым блокатором кальциевых каналов нифедипином в ретардной форме, в средней суточной дозе не превышающей 35 % от максимальной.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фармакоэпидемиология, когортная модель.

PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL COHORT MODEL OF THE INHABITANTS OF WESTERN SIBERIA PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Bunova S. S.¹, Nikolayev N. A.¹, Zherebilov V. V.¹, Skirdenko Y. P.¹, Shustov A. V.²

¹State Funded Educational Institution for Higher Professional Education Omsk State Medical University Ministry of Public Health, e-mail: niknik.67@mail.ru

²Budgetary healthcare institution Clinical cardiological clinic, Omsk

Researched and formed a pharmaco-epidemiological model group of men and women, hypertensive patients with high cardiovascular risk. It is shown that the cohort model of women characterized by the achieved level of target BP, periodic self-monitoring of blood pressure parameters, the simultaneous reception of at least 3 classes of antihypertensive drugs, with multiplicity 2 times a day, presents a thiazide diuretic - hydrochlorothiazide, angiotensin-converting enzyme inhibitor – enalapril and the beta-adrenoblocker – metoprolol in average daily doses not exceeding 40% of the maximum. Cohort models men correspond to the achieved level of target BP when they periodically monitoring of blood pressure parameters, simultaneously taking at least 4 classes of antihypertensive agents, with multiplicity 2 times a day, three of which are represented thiazide diuretic hydrochlorothiazide, angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril and the beta-adrenoblocker metoprolol in average daily doses not exceeding 35% of the maximum; the fourth class of antihypertensive agents in this model usually presents a dihydropyridine calcium channel blocker nifedipine in retardnoy form, in the average daily dose not exceeding 35 % of the maximum.

Keywords: arterial hypertension, pharmacoepidemiology, cohort model.

Как правило, терапия больных артериальной гипертензией (АГ) включает одно или несколько лекарственных средств, выбираемых лечащим врачом в произвольном порядке из имеющейся номенклатуры. При этом вопрос обоснованности и правильности индивидуального подбора такого комплекса препаратов конкретному пациенту в полной мере не исследован [2].

Оказалось, что большинство выполненных исследований в гипертензиологии посвящено изучению лишь монотерапии или двухкомпонентной комбинированной терапии, при этом методология многих исследований (в том числе и последних лет) не согласуется с достижениями современной клинической медицины (например, в качестве препаратов сравнения часто используются заведомо морально и технологически устаревшие препараты и/или лекарственные формы). Массивные исследования с солидной доказательной базой, посвященные многокомпонентной антигипертензивной терапии (с использованием трех и более средств одновременно), фактически отсутствуют, а у тех, что выполнены, существенным недостатком дизайна является то, что часто он не соответствует условиям реальной клинической практики.

Это привело к необходимости рассмотрения лекарственной антигипертензивной терапии как полифокальной терапевтической пациентоориентированной системы, самостоятельные компоненты которой, действуя на различные мишени, взаимосвязаны конечным результатом. Одним из предварительных условий анализа является оценка особенностей фармакотерапии больных с конкретной нозологией. Такие вопросы лучше всего разрешаются путём формирования когортных моделей: соматической, нозологической, фармакоэпидемиологической и других. Формированию фармакоэпидемиологических моделей больных АГ жителей Западной Сибири посвящено настоящее исследование.

Цель исследования

Разработать фармакоэпидемиологические когортные модели жителей Западной Сибири, больных артериальной гипертензией высокого кардиоваскулярного риска.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе БУЗОО «Клинический кардиологический диспансер» (г. Омск, Россия) в течение 260 недель. В исследовании участвовало 1000 подписавших информированное добровольное согласие больных АГ жителей Западной Сибири (367 мужчин, 633 женщины), в возрасте от 35 лет и старше (средний возраст 63 года, М. 60 лет), со степенью АГ не ниже II (в соответствии с критериями ESH/ESC 2007) [6]. Репрезентативный объем выборки определяли по G. Gallup (1978) [6]. Изучали распространённость нозологий, соматические и морфометрические показатели у больных АГ. Респондентов обследовали в соответствии с клиническими стандартами и правилами клинической практики в РФ [3].

Статистический анализ выполняли в статистических пакетах SPSS 13.0 и Stat Soft Statistica 6.1 for Windows. Уровнем значимости α устанавливали вероятность менее 0,05. Гипотезы о виде распределения проверяли по Shapiro-Wilkin и χ^2 Kolmogorov-Smirnov. В качестве контрольных инструментов использовали: среднее выборочное значение случаев

(MEAN case), медиану (M.) случаев (MEDIAN case), минимальное (MIN case) и максимальное (MAX case) выявленные значения, 25-перцентиль (25th % case) и 75-перцентиль (75th % case) выборки. Перцентильный диапазон ($V_{\pm 25\%}$) включал область значений Q_1-Me-Q_2 при правильном и $V_{0,25}-Me-V_{0,75}$ при неправильном распределениях. Учитывали выборки: значимых наблюдений (VALIDN case); количества случаев (SUM case); долю значимых случаев в когорте, выраженную в процентах (% case); статистический шанс (RATIO case); отношение шансов в когорте женщин (ODDS ratio 1) и мужчин (ODDS ratio 2). Отношение шансов интерпретировали по SSRu: при ODDS ratio < 1 шанс реализации события в выбранной когорте меньше шанса в альтернативной когорте; при ODDS ratio > 1 шанс реализации события в выбранной когорте больше шанса в альтернативной когорте; при ODDS ratio = 1 шансы равны [1, 5].

Результаты исследования и их обсуждение

Вопросам фармакоэпидемиологии АГ в РФ посвящено незначительно количество исследований. Крупнейшим из них, как по охвату популяции, так и по уровню детализации, безусловно, является «ПИФАГОР» (исследовательские фазы I-III) [4]. Особый интерес представляет то, что I-II фазы «ПИФАГОР» реализовывались в общий временной период с набором материала для настоящего исследования. Принципиальным различием между этими исследованиями являлся уровень выборки: в исследование «ПИФАГОР» рассматривалась фармакоэпидемиология АГ в целом, тогда как в настоящем исследовании выборка была представлена стажированными больными АГ высокого сердечно-сосудистого риска. При этом во многом сходный дизайн исследований и сопоставимый объём выборок (3030 респондентов в исследовании «ПИФАГОР» из популяции РФ, и 1000 в настоящем исследовании из популяции Омской области РФ) делают возможным сравнительный анализ полученных результатов, с выделением фармакоэпидемиологических особенностей у больных с тяжёлым течением АГ.

Постоянно контролировали своё давление 9,2 % женщин и 10,9 % мужчин, ещё 82,3 % женщин и 86,1 % мужчин делали это периодически, что демонстрирует высокую степень контроля над уровнем АД в обеих когортах (отношение шансов 0,95 к 1,05). Полное отсутствие контроля над уровнем АД было отмечено лишь у 8,5 % женщин и 3 % мужчин. На фоне проводимой терапии целевых значений АД удавалось достигнуть у 72 % респондентов – 66,8 % женщин и 76,3 % мужчин. Этот показатель оказался большим, чем в исследовании «ПИФАГОР» (42 % в целом по выборке), что во многом объясняется как исходными различиями в тяжести заболевания, так и особенностями лекарственной терапии респондентов.

При оценке частоты назначения основных классов препаратов в когортах мужчин и женщин были выявлены некоторые различия. Наиболее назначаемыми в выборке оказались ингибиторы АПФ (ИАПФ) – их получали 83,4 % респондентов, с практически равной частотой – 83,41 % женщин и 83,38 % мужчин (рис. 59). Но если в когорте мужчин ИАПФ безусловно лидировали, то у женщин наиболее назначаемой оказалась группа тиазидных и хлорбензамидных диуретиков, тогда как ИАПФ находились на втором месте. Диуретики получали 83,3 % респондентов – 85,6 % женщин и 79,3 % мужчин. На третьем месте по частоте назначений находились бета-адреноблокаторы – их принимали 59,5 % респондентов, с практически одинаковой частотой – 58,9 % женщин и 60,5 % мужчин. Замыкали четвёрку назначений блокаторы медленных кальциевых каналов дигидропиридинового ряда. Они назначались в 28,8 % случаев (у 30,2 % женщин и 26,4 % мужчин). В целом препараты указанных четырёх классов назначались с частотой 2,55 на 1 респондента (в том числе 2,58 на 1 женщину и 2,49 на 1 мужчину).

Представители других классов антигипертензивных средств назначались врачами или принимались респондентами самостоятельно в 41,7 % случаев, в том числе в 47,7 % случаев женщинами и в 31,3 % случаев мужчинами. При этом частота назначения препаратов этих классов была крайне незначительной: комбинированные средства (адельфан, кристепин и трирезид) принимали 7,7 % респондентов, фенилалкиламины (верапамил) – 7,3 %, альфа-адреноблокаторы (доксазозин, празозин и фентоламин) – 5,1 % респондентов, антиадренергические средства центрального действия (клофелин, пирроксан, метилдофа) – 4,7 %, антагонисты рецепторов альдостерона (спиронолактон) – 4,7 %. Доля приёма респондентами препаратов прочих антигипертензивных средств для каждого класса в отдельности не превышала 3 %. В среднем по выборке на 1 участника исследования приходилось 3,36 одновременно принимаемых класса препаратов (в том числе 3,33 на 1 женщину и 3,4 на 1 мужчину).

Антигипертензивная монотерапия проводилась в 2,4 % случаев (у 2,8 % женщин и 1,6 % мужчин), одновременный приём препаратов двух классов был отмечен у 15,6 % респондентов (17,1 % женщин и 14,2 % мужчин), трёх классов – у 31,9 % (32,1 % женщин и 31,6 % мужчин), четырёх классов – у 40,2 % (37,4 % женщин и 44,9 % мужчин), пяти классов – у 7,5 % (8,4 % женщин и 6 % мужчин). Область значений $V_{\pm 25\%}$ в когортах была равной и находилась в диапазоне 3–4, а медианные значения (3 – у женщин и 4 – у мужчин) свидетельствовали об общей тенденции более частого приёма мужчинами одновременно 3 и более препаратов, по сравнению с женщинами.

Из ИАПФ преобладало назначение эналаприла – 72,8 %, на втором месте по частоте назначений находился лизиноприл – 22,7 %, на третьем – периндоприл 3,9 %. Прочие ИАПФ

(моноприл, квинаприл, трандолаприл, фозиноприл, рамиприл) назначались в единичных случаях – 0,6 % по выборке. Назначения тиазидных и хлорбензамидных диуретиков фактически были представлены гидрохлоротиазидом – 66,5 % назначений, и индапамидом – 32,8 % назначений. Другие препараты (преимущественно хлорталидон) принимали лишь 0,7 % респондентов. Массив назначений бета-адреноблокаторов включал в себя три препарата: метопролол (66,1 % всех назначений), атенолол (24,7 %) и бисопролол (6,7 %). Приём других бета-адреноблокаторов (пропранолол, карведилол, бетоксалол) отмечался респондентами лишь в 2,5 % случаев. Из дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов наиболее часто использовались формы медленного высвобождения нифедипина (70,8 %) и амлодипин (15,3 %). Другие БКК отмечались в 13,9 % случаев и были представлены никардипином, исрадипином, нитрендипином, фелодипином и лацидипином.

Видно, что при значительном количестве зарегистрированных в РФ антигипертензивных средств (в том числе – 12 ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, 7 тиазидных и хлорбензамидных диуретиков, 11 бета-адреноблокаторов и 9 дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов), более 90 % всего объёма антигипертензивной терапии выполнялось с помощью всего 8 видов лекарственных средств – 2 ИАПФ (эналаприл и лизиноприл), 2 диуретика (гидрохлоротиазид и индапамид), 2 бета-адреноблокатора (атенолол и метопролол) и 2 дигидропиридиновых блокатора кальциевых каналов (нифедипин и амлодипин).

Такая фармакоэпидемиологическая особенность может быть объяснена взаимодействием следующих факторов: структурой перечней лекарственного обеспечения граждан, включённых в систему социальной поддержки ОМС (44,3 % респондентов инвалидизирована); социальным статусом респондентов (84,5 % респондентов являлись неработающими), лимитирующим их диапазон возможностей по самообеспечению дорогостоящими лекарственными препаратами; менталитетом медицинского персонала, ориентированного на умеренный консерватизм при назначении лекарственных средств, что ограничивало возможность применения «новых» лекарственных препаратов

В результате в клинической практике врачами, как правило, назначались одни и те же препараты, что повышало уровень преемственности в лечении пациентов, но существенно суживало диапазон выбора конкретных лекарственных средств. Такая система демонстрировала умеренную эффективность (достижение целевого АД у 70 % больных), однако она же являлась лимитирующей (указанный результат являлся предельным в данных условиях и существенно превышал средний эпидемиологический по РФ).

Помимо фармакоэпидемиологической оценки, самостоятельный интерес представлял анализ дозовых терапевтических стратегий, для конкретных препаратов. В классе ИАПФ

эналаприл женщины и мужчины принимали в сходных дозах (средне выборочное 21,4 мг и 18,5 мг, при медианах в обоих случаях 20 мг), с равным межквартильным размахом – 20–40 мг. Применяемые дозы от максимальных составляли 35,7 % у женщин и 30,8 % у мужчин. У принимавших лизиноприл, средне выборочное для женщин составило 12,1 мг (медиана 10 мг), для мужчин – 10,9 мг (медиана 10 мг). Область значений $V_{\pm 25\%}$ ограничивалась диапазоном 10–20 мг для женщин и 10–10 мг для мужчин. Применяемые дозы от максимальных составляли 15,1 % у женщин и 13,6 % у мужчин. По периндоприлу средне выборочное составило 5,1 мг у женщин (медиана 4 мг) и 3,6 мг у мужчин (медиана 4 мг). Область значений $V_{\pm 25\%}$ ограничивалась диапазоном 4–8 мг для женщин и 4–4 мг для мужчин. Применяемые дозы от максимальных составляли 31,7 % у женщин и 22,3 % у мужчин. Таким образом, у мужчин и женщин наиболее применяемые ИАПФ назначались в сходных дозировках, в дозах ниже среднетерапевтических для каждого из препаратов. Средние дозировки ИАПФ в когортах женщин были на 15–20 % больше, чем таковые в когортах мужчин.

Спектр тиазидных и хлорбензамидных диуретиков был ограничен гидрохлоротиазидом и индапамидом. По гидрохлоротиазиду средне выборочное для женщин составило 16 мг, для мужчин – 15,9 мг (в обоих случаях медиана 12,5 мг). Область значений $V_{\pm 25\%}$ ограничивалась диапазоном 12,5–25 мг как для женщин, так и для мужчин. Применяемые дозы от максимальных составляли 32,1 % у женщин и 31,8 % у мужчин. По индапамиду средне выборочное составило 2,33 мг у женщин (медиана 2,5 мг) и 2,26 мг у мужчин (медиана 2,5 мг). Область значений $V_{\pm 25\%}$ в обеих когортах ограничивалась диапазоном 2,5–2,5 мг. Применяемые дозы от максимальных составляли 93,2 % у женщин и 90,4 % у мужчин, что объясняется как узким терапевтическим диапазоном индапамида, так и низкой долей использования ретардных форм индапамида, с дозировкой 1,5 мг и менее.

Применение бета-адреноблокаторов у респондентов заключалось в приоритетном использовании метопролола и атенолола. По метопрололу средне выборочное для женщин составило 50,2 мг, для мужчин – 49,7 мг (в обоих случаях медиана 50 мг). Область значений $V_{\pm 25\%}$ ограничивалась диапазоном 25–50 мг как для женщин, так и для мужчин. Применяемые дозы от максимальных составляли 16,7 % у женщин и 16,6 % у мужчин. По атенололу средне выборочное составило 60,9 мг у женщин и 58,2 мг у мужчин (медиана и у женщин и у мужчин 50 мг). Область значений $V_{\pm 25\%}$ в когорте женщин ограничивалась диапазоном 50–100 мг, в когорте мужчин – 50–50 мг. Применяемые дозы от максимальных составляли 30,5 % у женщин и 29,1 % у мужчин.

В спектре дигидропиридиновых БКК преобладали ретардные формы нифедипина и амлодипин. По нифедипину средне выборочное для женщин составило 40 мг, для мужчин –

39,2 мг (в обоих случаях медиана 40 мг). Область значений $V_{\pm 25\%}$ ограничивалась диапазоном 40–40 мг как для женщин, так и для мужчин. Применяемые дозы от максимальных составляли 33,3 % у женщин и 32,7 % у мужчин. По амлодипину среднее выборочное для женщин составило 6,9 мг, для мужчин – 6,7 мг (в обоих случаях медиана 5 мг, а область значений $V_{\pm 25\%}$ ограничивалась диапазоном 5–10 мг как для женщин, так и для мужчин. Применяемые дозы от максимальных составляли 69,4 % у женщин и 67,3 % у мужчин.

Резюмируя результаты исследования, можно сформировать следующие фармакоэпидемиологические когортные модели респондентов.

Когортная фармакоэпидемиологическая модель № 1: женщина с достигнутым уровнем целевого АД, периодически самостоятельно мониторирующая показатели АД, одновременно принимающая не менее 3 классов антигипертензивных средств, с кратностью 2 раза в сутки, представленных тиазидным диуретиком (гидрохлоротиазид), ингибитором АПФ (эналаприл) и бета-адреноблокатором (метопролол) в средних суточных дозах не превышающих 40 % от максимальных.

Когортная фармакоэпидемиологическая модель № 2: мужчина с достигнутым уровнем целевого АД, периодически самостоятельно мониторирующий показатели АД, одновременно принимающий не менее 4 классов антигипертензивных средств, с кратностью 2 раза в сутки, три из которых представлено тиазидным диуретиком (гидрохлоротиазид), ингибитором АПФ (эналаприл) и бета-адреноблокатором (метопролол) в средних суточных дозах не превышающих 35 % от максимальных. Четвёртый класс антигипертензивных средств, как правило, представлен дигидропиридиновым блокатором кальциевых каналов нифедипином в ретардной форме, в средней суточной дозе не превышающей 35 % от максимальной.

Выводы

1. У больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском терапия при адекватном выборе фармакологических классов препаратов обеспечивается узким арсеналом лекарственных средств низкой комплаентности.

2. Достижение результата фармакологического контроля артериальной гипертензии у мужчин высокого сердечно-сосудистого риска обеспечивается большим, по сравнению с женщинами, количеством одновременно используемых лекарственных средств.

Список литературы

1. Добреньков В. И. Методы социологического исследования / В. И. Добреньков, А. И.

Кравченко. – М.: Феникс, 2011. – 768 с.

2. Жеребилов В. В. Интегральная количественная оценка результата лекарственной терапии / В. В. Жеребилов, Н. А. Николаев, Ю. П. Скирденко. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований – 2015. – №11 (часть 1). – С. 519-522.

3. Правила клинической практики в Российской Федерации. Утверждены Приказом Министерства здравоохранения РФ от 19.06.2003 г., № 266.

4. Результаты фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР-III / М. В. Леонова и аналитическая группа ПИФАГОР Российского общества клинических исследователей // Кардиология. – 2010. – № 1. – С. 8-15.

5. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. – СПб.: ВМедА, 2002. – 266 с.

6. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. – 2007. – № 25. – P. 105-1187.

7. Gallup G. The Gallup poll: Public opinion 1978. Wilmington, Delaware: Scholarly Resources. – 1979. – P. XLIV.