

Вдовиченко В.П., Снежицкий В.А., Гончарук В.В.
Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Vdovichenko V., Snezhitskiy V., Goncharuk V.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Ретроспективный анализ фармакотерапии пациентов с артериальной гипертензией, осложнившейся фатальным мозговым инсультом

Retrospective analysis of pharmacotherapy in patients with
hypertension complicated by fatal cerebral stroke

Резюме

Неадекватное лечение осложняет течение артериальной гипертензии (АГ) и повышает риск фатального исхода от инсульта. Целью исследования было ретроспективное изучение фармакотерапии умерших пациентов (n=400) с АГ II–III степени. Анализ историй болезни этих пациентов показывает, что:

1. У 63,25% пациентов со II и III степенью АГ проводилась антигипертензивная монотерапия, что не соответствует существующим рекомендациям лечения АГ.
2. 29,75% пациентов со II и III степенью АГ по разным причинам не получали медикаментозной терапии вообще.
3. В группе пациентов, не получавших антигипертензивных средств, средний возраст смерти достоверно меньше, чем в группе пациентов, их получавших.
4. Дозировки антигипертензивных лекарственных средств (ЛС) в 41% случаев не достигали средних терапевтических.
5. Ориентация на нижний диапазон терапевтических дозировок в сочетании с занижением количества ЛС при комбинированной терапии АГ может быть фактором, обуславливающим неэффективность фармакотерапии АГ у данного контингента пациентов.
6. При комбинированной фармакотерапии АГ чаще всего использовались индапамид, гидрохлортиазид, эналаприл, лизиноприл, бисопролол.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ретроспективный анализ историй болезни, антигипертензивное лечение.

Resume

The inadequate treatment accomplishes the course of arterial hypertension (AH) and increases the risk of fatal outcome from stroke. The aim of the research was a retrospective study of pharmacotherapy of the dead patients (n=400) with AH II–III degrees. The analysis of out-patient cards allows assuming, that:

1. 63.25% of patients with II and III degree AH had obtained antihypertensive monotherapy that mismatches the existing recommendations of treatment.
2. 29.75% of patients with II and III degree AH did not receive drug therapy at all for various reasons



3. Average age of deaths among patients without antihypertensive therapeutics is statistically lower, than among patients who had been receiving it.
4. Dosages of antihypertensive medicines did not reach average therapeutic ones in 41% of cases.
5. The use of the lower dosages associated with fewer quantity of drugs at combined antihypertensive therapy can be the factor promoting inefficiency of pharmacotherapy at the given contingent of patients.
6. Indapamide, hydrochlorothiazide, enalapril, lisinopril and bisoprolol were used more often at combined antihypertensive pharmacotherapy.

Keywords: arterial hypertension, the retrospective analysis of in-patient cards, antihypertensive treatment.

■ ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенной в мире сердечно-сосудистой патологией, оказывающей значительное влияние на структуру инвалидизации и смертности населения промышленно развитых стран мира, включая Республику Беларусь [1–3]. Современные критерии лечения АГ, включающие в себя назначение эффективных дозировок лекарственных средств (ЛС) и своевременный переход от монотерапии к комбинированной фармакотерапии, адекватной степени АГ, приняты на международном и национальном уровне [1, 3]. Существует понимание, что только использование оптимальных дозировок и сочетаний антигипертензивных средств 5 основных фармакологических классов может способствовать контролю артериального давления [2, 4, 5]. Однако, как показывает практика, соблюдается это не всегда. Если бы это было так, то пациенты с АГ не умирали бы от ее осложнений.

Известно, что одним из наиболее частых и опасных осложнений неадекватно леченой АГ является инсульт [6–9]. Поэтому в современных исследованиях обращается внимание на предотвращение осложнений АГ, в частности инсультов: «Успехи в борьбе с инсультом, достигнутые в ряде стран, стали возможными во многом благодаря комплексному подходу к проблеме, включающему... активные мероприятия по первичной и вторичной профилактике» [7]. Однако, как известно, АГ осложняет течение и повышает риск фатальных исходов и иной сердечно-сосудистой патологии, в частности ишемической болезни сердца [10–12].

Необходимость снижения артериального давления (АД) при АГ имеет под собой убедительную доказательную базу и признана практически всеми врачами. Эффективность снижения АД до целевых значений подтверждена результатами крупнейших клинических исследований и увеличением продолжительности жизни взрослого населения США и Западной Европы по мере улучшения популяционного контроля АГ. Так, например, мета-анализ большого количества проспективных и описательных исследований (61 исследование, 1 млн пациентов, 12,7 млн пациенто-лет) показал, что снижение систолического АД (САД) всего на 2 мм рт. ст. приводит к уменьшению риска смерти от мозгового инсульта на 10%; снижение же САД на 20, а диастолического (ДАД) на 10 мм рт. ст. обеспечивает уменьшение смертности в 2 раза [13].

Инсульт – третья по частоте причина смерти после заболеваний сердца и новообразований.

Можно сделать предположение, что у пациентов с АГ, умерших от инсульта, фармакотерапия АГ не смогла предотвратить фатальный исход. Для выявления особенностей фармакотерапии АГ рассматриваемой категории пациентов проведен ретроспективный анализ данных анамнеза заболевания из историй болезни.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для анализа случайным способом отбирались истории болезни пациентов с АГ II–III степени ($n=400$), находившихся на лечении и умерших в 2008–2013 гг. от инсульта. Анализировались истории болезни, хранящиеся в архиве Городской клинической больницы № 1 Гродно. В качестве источника информации о фармакотерапии АГ использовались данные анамнеза заболевания из истории болезни. Таким образом, изучались не назначения врачей, а фактически принимаемые пациентом лекарства.

Полученные данные обрабатывались при помощи компьютерной программы Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.0 (StatSoft. Inc.) [14].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст умерших пациентов составил $61,0 \pm 0,4$ года. Из них: мужчины – 79,75%, женщины – 20,25%. Средний возраст смерти мужчин $59,5 \pm 0,3$ года, средний возраст смерти женщин – $66,9 \pm 0,4$ года.

По данным анализа архивных историй болезни у пациентов, умерших от инсульта, II степень АГ была диагностирована в 19% случаев, III степень – в 81%. Пациентов с АГ I степени в исследуемой выборке не было.

Среди возможных причин неэффективности лечения АГ могут быть заниженная дозировка ЛС, недостаточное количество ЛС разных фармакологических групп при необходимости комбинированной фармакотерапии АГ или же (что, возможно, наиболее важно) недостаточная комплаентность данного контингента пациентов.

Согласно существующим стандартам лечения количество принимаемых пациентами ЛС с АГ II степени должно быть не менее 2, а пациен-

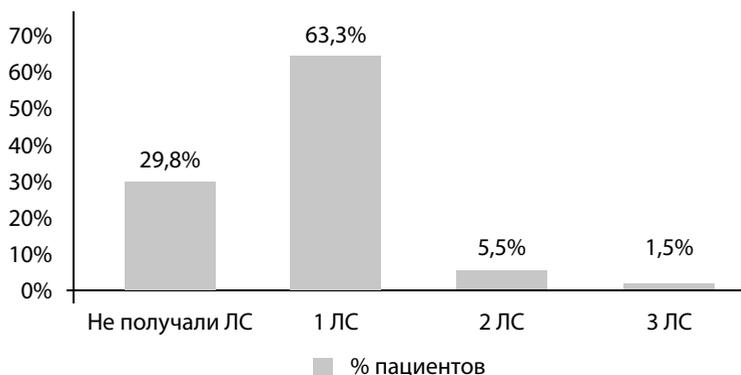


Рис. 1. Количество пациентов (%), получавших различные схемы антигипертензивной терапии



Таблица 1
Доля антигипертензивных ЛС различных фармакологических классов и их суточные дозы в исследуемой группе

ЛС	n	% от всех назначений	Суточные дозы (мг)		
			средние	максимальные	минимальные
Амлодипин	17	5,4	10,6±0,1	20	5
Бисопролол	84	26,7	12,4±0,1	20	2,5
Метопролол	29	9,2	96,6±0,4	100	50
Лизиноприл	47	14,9	14,8±0,3	40	5
Эналаприл	81	25,7	21,8±0,6	80	5
Каптоприл	15	4,8	30,0±0,2	50	25
Индапамид	22	7	2,8±0,1	5	2,5
Гидрохлортиазид	20	6,3	31,3±0,2	50	25

тами с III степенью – не менее 3 [1, 3]. В действительности же 29,75% пациентов не получали антигипертензивной терапии вообще, 63,25% – принимали 1 ЛС, 5,5% – 2 ЛС, 1,5% – 3 ЛС (рис. 1).

Таким образом, данные ретроспективного анализа историй болезни демонстрируют несоответствие получаемого пациентами лечения существующим рекомендациям по фармакотерапии АГ в зависимости от ее степени.

Следует отметить, что средний возраст смерти пациентов, не получавших гипотензивного лечения, составил 57,5±0,3 года, а средний возраст смерти пациентов, получавших гипотензивное лечение, – 62,5±0,4 года.

Особенности дозировки и перечень назначенных пациентам ЛС представлены в табл. 1.

Одной из причин неадекватного контроля АД могут быть недостаточные дозировки ЛС, используемые для лечения АГ. Изучение данных фактической фармакотерапии (фармакотерапии с учетом комплаентности пациентов) позволило выявить занижение дозировок антигипертензивных ЛС (табл. 2).

Известно о корреляции между величиной суточной дозировки антигипертензивного ЛС и ожидаемым терапевтическим эффектом. Так, установлено, что максимальная суточная доза обеспечивает 100% максимального терапевтического антигипертензивного эффекта, 50% максимальной дозы – 75%, а 1/4 максимальной суточной дозы – 60% желаемых эффектов [15]. При комбинировании ЛС антигипертензивный эффект суммируется, но, как следует из приведенных выше данных, только 7% пациентов получали комбинированную фармакотерапию (2–3 ЛС).

Как видно из табл. 2, лишь дозировки лизиноприла и эналаприла примерно в половине случаев (соответственно в 44,7% и 46,9%) приближались к рекомендуемым средним терапевтическим дозам [13, 16–18]. Амлодипин в 41,2% случаев принимался пациентами в максимальных рекомендуемых дозах, а в 23,5% – его дозировка даже превышала максимальную рекомендуемую. Бисопролол назначался либо в максимально рекомендуемых (41,7%), либо в меньших, чем средние терапев-

Таблица 2

Суточные дозы антигипертензивных ЛС основных фармакотерапевтических классов*

ЛС	Пациенты, получавшие ЛС в суточных дозах								Рекомендуемые стандартные терапевтические суточные дозы (мг) [19]	
	меньше средних терапевтических		превышающих максимально рекомендуемые		максимально рекомендуемых		средних рекомендуемых		средние	максимальные
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Амлодипин	0	0	4	23,5	7	41,2	6	35,3	5	10
Бисопролол	24	28,6	0	0	35	41,7	25	29,7	10	20
Метопролол	29	100	0	0	0	0	0	0	225	450
Лизиноприл	25	53,2	0	0	1	2,1	21	44,7	20	40
Эналаприл	28	34,6	6	7,4	9	11,1	38	46,9	20	40
Всего	106	41	12	4,7	50	19,4	90	34,9		

Примечание: * – без тиазидных диуретиков.

тические (28,6%), и только 29,7% пациентов принимали бисопролол в средних рекомендуемых дозах. Метопролол во всех наблюдениях принимался в дозировках, меньших, чем средние терапевтические.

Общая тенденция применения антигипертензивных ЛС основных фармакотерапевтических классов в различных суточных дозировках представлена на диаграмме (рис. 2).

Несмотря на то что II и III степень была диагностирована у всех пациентов, дозировки антигипертензивных ЛС в своем большинстве (41%) были настолько низкие, что не достигали даже средней терапевтической дозы.

Отдельного внимания заслуживает проблема комбинирования антигипертензивных ЛС. Как уже было сказано, по результатам нашего исследования только 7% пациентов получали комбинированную терапию АГ. Несмотря на столь низкий процент комбинаций антигипертензивных ЛС, представляется важным проанализировать особенности этих комбинаций.

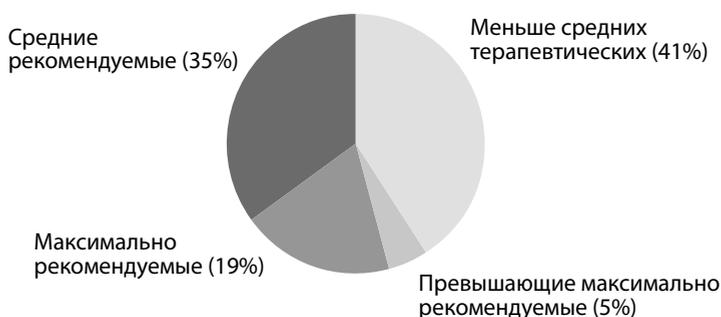


Рис. 2. Особенности применения антигипертензивных ЛС в различных суточных дозах

Как известно, нормализация цифр АД для большинства пациентов предполагает применение более чем одного антигипертензивного ЛС. Это нашло отражение в современных официальных рекомендациях по лечению АГ [1]. Использование комбинации антигипертензивных препаратов становится неоспоримым, особенно при лечении АГ высокого риска, у больных с поражением почек, сахарным диабетом, для которых целевые значения АД ниже. Начало лечения с комбинации препаратов наиболее предпочтительно у больных с более низкими целевыми значениями АД (в том числе у пациентов с риском возникновения мозгового инсульта), при АГ высокого и очень высокого риска, а также при выраженном повышении АД (160/100 мм рт. ст. и выше).

Комбинации антигипертензивных препаратов отличаются по эффективности и безопасности. Относительные польза и риск комбинированного использования антигипертензивных средств двух разных классов изучены на основании анализа данных многоцентрового проспективного эпидемиологического когортного исследования WHI. После учета многих дополнительных факторов было установлено, что комбинированное лечение диуретиком и антагонистом кальция (АК) по сравнению с сочетанной терапией диуретиком и бета-адреноблокатором (БАБ) приводило к увеличению риска смерти от сердечно-сосудистой патологии на 85%. При исключении из анализа данных о больных сахарным диабетом сочетанное использование диуретика и АК ассоциировалось с еще большим повышением риска смерти по сравнению с комбинацией диуретика и БАБ [20]. В нашем исследовании отмечено только 3 случая комбинирования диуретика и АК и 9 случаев комбинирования диуретика и БАБ.

В то же время комбинированное лечение ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и диуретиком по сравнению с использованием диуретика и АК или БАБ приводило к снижению относительного риска смерти от сердечно-сосудистой патологии на 13% [20]. В нашем исследовании комбинация диуретика с иАПФ встретилась 19 раз.

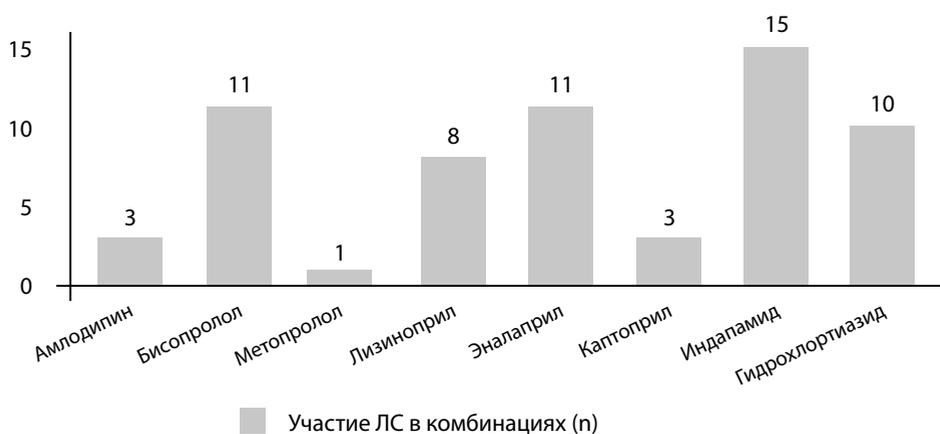


Рис. 3. Представленность антигипертензивных ЛС основных фармакотерапевтических классов в комбинированных схемах лечения АГ

Общая картина доли антигипертензивных ЛС основных фармакотерапевтических классов в комбинированных схемах лечения АГ, установленная в процессе данного исследования, представлена на рис. 3.

■ ВЫВОДЫ

Анализ данных архивных историй болезни пациентов с АГ, умерших от инсульта, позволяет сделать следующие выводы:

1. У 63,25% пациентов со II и III степенью АГ проводилась антигипертензивная монотерапия, что не соответствует существующим рекомендациям лечения АГ.
2. 29,75% пациентов со II и III степенью АГ по разным причинам не получали медикаментозной терапии вообще.
3. В группе пациентов, не получавших антигипертензивных средств, средний возраст смерти достоверно меньше, чем в группе пациентов, их получавших.
4. Дозировки антигипертензивных ЛС в 41% случаев не достигали средних терапевтических.
5. Использование нижнего диапазона терапевтических дозировок в сочетании с занижением количества ЛС при комбинированной терапии АГ может быть фактором, обуславливающим неэффективность фармакотерапии АГ у рассматриваемого контингента пациентов.
6. При комбинированной фармакотерапии АГ чаще всего использовались индапамид, гидрохлортиазид, эналаприл, лизиноприл, бисопролол.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Национальные рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертонии. – Минск, 2010.
2. Лечение артериальной гипертензии в амбулаторной практике фиксированной низкодозовой комбинацией / Т.А. Нечесова [и др.] // Лечебное дело. – 2008. – № 1. – С. 1–4.
3. Reappraisal of European Guidelines on Hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force / G. Mancia [et al.] // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27. – P. 1–38.
4. Сидоренко, Б.А. Комбинированная терапия гипертонической болезни / Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский // Кардиология. – 1997. – № 2. – С. 84–89.
5. Шварц, Ю.Г. Амбулаторное лечение артериальной гипертонии / Ю.Г. Шварц, Е.А. Наумова // Клиническая фармакология и терапия. – 2000. – № 4. – С. 19–21.
6. Верткин, А.Л. Неотложная помощь при гипертонических кризах / А.Л. Верткин, А.В. Тополянский // Неотложная терапия. – 2001. – Т. 36–42. – С. 81–88.
7. Кулеш, С.Д. Мозговой инсульт: комплексный анализ региональных эпидемиологических данных и современные подходы к снижению заболеваемости, инвалидности и смертности: монография / С.Д. Кулеш. – Гродно : ГрГМУ, 2012. – 204 с.
8. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13.000 strokes in 450.000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration // Lancet. – 1995. – Vol. 346. – P. 1647–1653.



9. Whisnant, J.P. Effectiveness versus efficacy of treatment of hypertension for stroke prevention / J.P. Whisnant // *Neurology*. – 1996. – Vol. 46. – P. 301–307.
10. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context / R. Collins [et al.] // *Lancet*. – 1990. – Vol. 335. – P. 827–38.
11. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis / B.M. Psaty [et al.] // *JAMA*. – 2003. – Vol. 289. – P. 2534–2544.
12. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials / J.A. Staessen [et al.] // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355. – P. 865–872.
13. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies / S. Lewington [et al.] // *Lancet*. – 2002. – № 360. – P. 1903–1913.
14. Боровиков, В.П. *Statistica. Искусство анализа данных на компьютере* / В.П. Боровиков. – СПб. : Питер, 2003. – 688 с.
15. Бова, А.А. Комбинированная лекарственная терапия при артериальной гипертензии / А.А. Бова, Е.Л. Трицветова, П.П. Пашкевич // *Мед. новости*. – 2006. – № 7. – С. 23–28.
16. Khan, M.G. *Cardiac Drug Therapy* / M.G. Khan. – Philadelphia : Humana Press, 2007. – 420 p.
17. Morrison, A.E. *Hypertension* / A.E. Morrison // *The Washington Manual™ of Medical Therapeutics*. – 32-d ed. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2007. – P. 102–119.
18. Moser, M. *Clinical Management of Hypertension* / M. Moser. – 2-d ed.; PCI, 1997. – 192 p.
19. *Tarascon Pocket Pharmacopoeia*. – Loma Linda, 2011. – 348 p.
20. Association between cardiovascular outcomes and antihypertensive drug treatment in older women / S. Wassertheil-Smoller [et al.] // *Jama*. – 2004. – № 292 (23). – P. 2849–2859.

Поступила в редакцию 25.02.2014
 Контакты: vmariposa60@yahoo.com
 (Владимир Петрович Вдовиченко)