

УДК 615.7+ 616

**АНАЛИЗ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ
КОМПЕНСАЦИИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ,
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И
ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ**

Веселенко Марина Игоревна

*МУЗ Городская больница № 2 (КМЛДО),
Краснодар, Россия*

Самородская Наталья Анатольевна - к. м. н.

*МУЗ Городская больница № 2 (КМЛДО),
Кубанский государственный медицинский
университет, Краснодар, Россия*

Макухин Валерий Валентинович - к. м. н.

*МУЗ Городская больница № 2 (КМЛДО),
Кубанский государственный медицинский
университет, Краснодар, Россия*Пономарева Ася Игоревна – д. м. н., профессор
*Кубанский государственный медицинский
университет, Краснодар, Россия*

Компаниец Ольга Геннадьевна - к. м. н., доцент

*Кубанский государственный медицинский
университет, МУЗ Городская больница № 2
(КМЛДО), Краснодар, Россия*

Шмеркин Сергей Григорьевич – д. м. н.

МУЗ Городская больница № 4, г. Сочи, Россия

В статье дан анализ медикаментозной коррекции гипергликемии, артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии, который показал необходимость более рационального подбора антигипертензивных препаратов в условиях коморбидной патологии. Продемонстрирована необходимость расширения назначений ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов к ангиотензину 2, высокоселективных бета-адреноблокаторов.

Ключевые слова: ГИПЕРГЛИКЕМИИ,
АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ,
АТЕРОСКЛЕРОЗ

UDC 615.7+ 616

**THE ANALYSIS MEDICAL COMPENSATION
OF HYPERGLYCEMIA, ARTERIAL
HYPERTANTION AND ATHEROSCLERISIS**

Veselenko Marina Igorevna

MD
City Hospital # 2 (KMMDA), Krasnodar, Russia

Samorodskaya Natalya Anatolievna

MD, Dr.Sc. (Med.).
*City Hospital # 2 (KMMDA), Kuban State Medical
University, Krasnodar, Russia*

Makukhin ValeriyValentinovich

MD, Dr.Sc. (Med.)
*City Hospital # 2 (KMMDA), Kuban State Medical
University, Krasnodar, Russia*Ponomareva Asya Igorevna – MD, Ph.D.(Med)
*Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia*Kompaniets Olga Gennadievna
MD, Dr.Sc.(Med), Ass. of Prof.
*Kuban State Medical University, City Hospital # 2
(KMMDA), Krasnodar, Russia*

Shmerkin Sergey Grigorievich

MD, Dr.Sc.(Med),
City Clinical Hospital #4, Sochi, Russia

The analysis medical compensation of hyperglycemia, arterial hypertension and athrosclerosis is evidence of necessity more reasonable choice antihypertention drugs in the combination disease. There is necessity more often to recommend angoitensin-converting-enzyme ingibitors, angoitensin-receptor blockers, selective beta- blockers, to use generic with the bioequivalence therapeutic efficacy and cost-effectiveness.

Keywords: HYPERGLYCEMIA, ARTERIAL
HYPERTENSION, ATHEROSCLEROSIS

Сахарный диабет (СД) и патология сердечно-сосудистой системы занимают лидирующие места по заболеваемости населения всех стран мира. Каждое из них само по себе уже значительно повышает риск развития макро- и микроангиопатий, опасных осложнений, снижения качества жизни и инвалидизации трудоспособного населения, а их сочетание увеличивает риск развития фатальных состояний в несколько раз. Актуальность сахарного диабета определяется быстрым ростом заболеваемости. Так, по оценкам экспертов, число больных на нашей планете к 2000 г. составило 175,4 млн., а к 2010 г. увеличится до 239,4 млн. человек. В РФ, по данным обращаемости, в 1993-1997 гг. зарегистрировано около 2,2 млн. больных сахарным диабетом, из которых около 300 тыс. приходится на больных с СД 1 типа, и около 1900 тыс. – СД 2 типа. Кроме того, в последнем десятилетии наблюдается явная тенденция к «омоложению» СД 2 типа. У больных СД частота артериальной гипертензии (АГ) в 2 раза превышает общепопуляционную, составляя 10-30% у больных СД 1 типа и 60-80% - СД 2 типа. Такая тесная взаимосвязь между СД 2 типа и АГ объясняется общим метаболическим дефектом – инсулинорезистентностью. В связи с этим на сегодняшний день сочетание сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета является актуальной и сложной задачей практической медицины.

Постулаты о необходимости протекции органов-мишеней и снижения артериального давления (АД) до целевых величин не вызывают сомнений [1, 2, 3]. Несмотря на определение четких целевых уровней гликемии, артериального давления и липидного спектра в отечественных и зарубежных рекомендациях в реальной клинической практике медикаментозная компенсация этих параметров достигается далеко не у каждого пациента. Мы предположили, что частично этот факт связан не только с истинной лекарственной рефрактерностью, но и с недостаточной настороженностью врачей различных специальностей к выявлению и контролю за

состояниями, которые трактуются по отношению к специализации врача как второстепенные, что обычно отражено в диагнозе сопутствующей патологии.

Целью нашего исследования явился анализ медикаментозной компенсации гипергликемии, артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии у пациентов с сочетанной кардиальной патологией и сахарным диабетом кардиологами и эндокринологами.

Методы исследования. Аналитическая работа проведена в городе Краснодаре на базе двух многопрофильных стационаров и трех поликлиник, одного стационара г. Сочи. Ретроспективно сравнивалась медикаментозная компенсация указанных выше параметров в стационаре и поликлинике эндокринологами и кардиологами. Уточнялись предпочтения врачей различных специальностей в выборе лекарственных средств.

В ходе исследования были проанализированы истории болезни и амбулаторные карты поликлинического наблюдения 2008 г и первого полугодия 2009 года. Общеизвестно, что ряд антигипертензивных препаратов обладают отрицательным метаболическим эффектом [4, 5, 6, 7]. Мы обращали внимание, прежде всего, на соотношение метаболически нейтральных лекарственных средств и препаратов потенциально опасных развитием гипергликемии и гиперлипидемии.

Результаты. Всего проанализировано 329 амбулаторных карт и 388 историй болезни.

Анализ данных эндокринологических отделений стационара. Возраст пациентов от 42 до 74 лет, мужчины – 76%, женщины - 24%. Преимущественная госпитализация пациентов с СД 1 типа – 2%, СД 2 типа – 98%, из них на инсулинотерапии 57,1%, гипогликемические препараты принимают 18,4%, немедикаментозное лечение - 4%, комбинированную терапию - 22,5%. Согласно современным рекомендациям, для пациентов, имеющих сочетанную патологию СД и АГ, целевым уровнем систолического АД яв-

ляется менее 130 мм. рт. ст. Вследствие проведенной гипотензивной терапии целевых уровней удалось достичь у 92%. Диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) верифицирован у 23%, а хронической сердечной недостаточности (ХСН) – у 38% пациентов.

Гипотензивная терапия проводилась следующими группами препаратов:

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – Лизиноприл 23,8%, Периндоприл 23,8%, Эналаприл 33,3%, Каптоприл 14,3%, Моноприл 4,7% .

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (АРА) – не использовались.

Бета-адреноблокаторы – Бисопролол 40%, Метопролол 40%, Небиволол 10%.

Диуретики – Индапамид 63,6%, Спиринолактон 13,6%, Гидрохлортиазид – 22,8%.

Центральные агонисты адренергической системы - Моксонидин – 4%.

Блокаторы медленных кальциевых каналов – Амлодипин 87,9%, Верапамил 11,1%, дилтиазем 10%.

Комбинированные препараты: Ко-ренитек (Гидрохлортиазид 25мг.+эналаприл10 мг.) 90,2%, Нолипрел (периндоприл 2мг.+индапамид 0,625мг.) 9,8%.

Статины – 6%: Аторвастатин, Симвастатин

Анализ кардиологических отделений стационаров. Возраст пациентов от 40 до 83 лет, мужчин 46%, женщин 54%. Сахарным диабетом 2 типа страдали 26 пациентов, из них 83,3% принимали пероральные гипогликемические средства.

Вследствие проведенной гипотензивной терапии целевых уровней АД удалось достичь у 92%. Из обследованных больных у 47 пациентов ве-

рифицирована АГ. Диагноз ИБС верифицирован у 8, а ХСН – у 44 пациентов.

Гипотензивная терапия проводилась следующими группами препаратов:

ИАПФ – Периндоприл 4,3% , Эналаприл 39 % , Рамиприл 4,3% , Фозиноприл 26% , Лизиноприл 30,4% .

АРА – Лозартан 62,5%, Вальсартан 37,5%.

Бета адреноблокаторы (БАБ) – Бисопролол 46,1%, Метопролол 42,3%, Бетаксалол 11,6%.

Диуретики – Индапамид 50%, Гидрохлортиазид 50%.

Центральные агонисты адренергической системы – не использовались

Блокаторы медленных кальциевых каналов – Амлодипин 28,6%, Верапамил 14,3%, Нифекард XL 57,1%.

Комбинированные препараты – Ко-ренитек (Гидрохлортиазид 25мг.+эналаприл 10 мг.) 50% , Экватор (амлодипин 5мг.+лизиноприл 10мг.) 30% , Энап НЛ (Гидрохлортиазид 12,5мг.+эналаприл10 мг) 20% .

Статины – Аторвастатин 5,6%, Симвастатин 83,3%, Розувастатин 11,2%.

Компенсации гликемии при выписке не удалось достичь в связи с тем, что гликемия определялась только однократно. У 10 пациентов уровень общего холестерина не определялся, повышение холестерина у больных с изолированной сердечно-сосудистой патологией было зарегистрировано в 21 случае. Статины получали 19 чел.

Анализ амбулаторных карт пациентов, находящихся под наблюдением эндокринологов поликлиник. Возраст пациентов от 35 до 77 лет, мужчин 30%, женщин – 70%. Сахарный диабет 1 типа диагностирован у 6%, 2 тип – у 94%, из них инсулинотерапию получали 17%, находились только на диете - 6,4%, принимали пероральные сахароснижающие препараты

65,9%, немедикаментозную терапию - 6,4%, комбинированное лечение 10,7%. Вследствие проведенной гипотензивной терапии целевых уровней АД удалось достичь у 68%. Из обследованных больных 32% оказались с сочетанной кардиологической патологией. Из них: с АГ 31% пациент, диагноз ИБС верифицирован у 2, а ХСН – у 4 пациентов.

Гипотензивная терапия проводилась следующими группами препаратов:

ИАПФ – Лизиноприл 11,8%, Эналаприл 64,7%, Фозиноприл 23,6%.

АРА – не использовались.

Бета адреноблокаторы – Бисопролол 60%, Метопролол 40%.

Диуретики – 11 чел: Индапамид 81,8%, Гидрохлортиазид 18,2%.

5. Центральные агонисты адренергической системы – нет.

6. Блокаторы медленных кальциевых каналов – 1 пациент Нифекард XL.

7. Комбинированные препараты – Ко-ренитек (Гидрохлортиазид 25мг.+эналаприл 10 мг.) 33,3%, Тенорик (атенолол 50мг.+хлорталидон 12,5мг.) 67,7%.

8. Статины – Аторвастатин 60%, Симвастатин 40%.

Вследствие проведенной гипотензивной терапии целевых уровней АД удалось достичь у 92% , при этом 9 из них имели сочетанную кардиологическую и эндокринную патологию. Из обследованных больных у 46 человек верифицирована АГ. Диагноз ИБС верифицирован у 39, а ХСН – у 49 пациентов.

Гипотензивная терапия проводилась следующими группами препаратов:

ИАПФ – Периндоприл 16,6%, Эналаприл 50% , Фозиноприл 30%, Лизиноприл 5,4%.

АРА – 1 пациент получал эпросартан.

Бета адреноблокаторы – Бисопролол 44%, Метопролол 44%, Бетаксалол 8% , Пропранолол 4%.

Диуретики – Индапамид 38,5%, Гидрохлортиазид 50%, Фуросемид 11,5% .

Центральные агонисты адренергической системы – 8 пациентов (моксонидин).

Блокаторы медленных кальциевых каналов – Амлодипин 63,2%, Нифедикар XL 36,8%.

Комбинированные препараты Ко-ренитек (Гидрохлортиазид 25мг.+эналаприл 10 мг.) 90%, Нолипрел (периндоприл 2мг.+индопамид 0,625мг.) 10%.

Статины – Аторвастатин 50%, Симвастатин 50%.

У 17% пациентов уровень общего холестерина не определялся, повышение уровня холестерина у больных с изолированной сердечно-сосудистой патологией было зарегистрировано в 22 случаях. Как и предполагалось, пациентам с тяжелой и средней степенью тяжести заболеваний помощь оказывалась в условиях стационара, больные с легкой и средней степенью тяжести проходили амбулаторное лечение в поликлиническом звене. Анализируя изложенную информацию можно сказать, что, на сегодняшний день, врачи как кардиологических, так и эндокринологических отделений стационара и поликлиники достигают целевых уровней АД, используя комбинацию нескольких групп гипотензивных препаратов. К наиболее часто используемым лекарственным средствам относятся ИАПФ, второе и третье места делят диуретики и БАБ. Именно эти группы рекомендует использовать Всероссийское Научное Общество Кардиологов (ВНОК) не только с целью гипотензивного, но и нефропротективного эффектов за исключением гидрохлортиазида, использование которого, особенно в сочетании с бета-адреноблокаторами, необходимо сократить в связи с негативным влиянием на липидный и углеводный обмены.

Особое место при лечении пациентов с метаболическим синдромом, хронической сердечной недостаточностью следует уделять именно рациональному выбору адrenoблокатора [8, 9, 10]. Часть недавно завершившегося исследования ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), в которой доксазозин сравнивался с хлорталидоном, была прекращена досрочно из-за большей частоты сердечно-сосудистых событий (+25%) среди больных, принимавших альфа-блокатор. В группе доксазозина частота всех сердечно-сосудистых событий была выше на 20%, в том числе на 80% для сердечной недостаточности, и на 26% - для инсульта [11]. В литературе активирована широкая дискуссия, вызванная неоднозначными данными о влиянии бета-адrenoблокаторов [12, 13, 14, 15]. Например, при равной степени снижения уровня АД на фоне применения блокатора рецепторов ангиотензина II лозартана и β -адrenoблокатора атенолола в исследовании LIFE получено достоверно большее число осложнений по комбинированному показателю "инсульты + инфаркт миокарда + сердечно-сосудистая смерть" в группе больных, получавших атенолол [16]. Предварительные результаты ASCOT заставили Наблюдательный комитет по безопасности досрочно прекратить ветвь с атенололом, поскольку у этой группы пациентов очевидно увеличилась вероятность развития неблагоприятных исходов по сравнению с лечением амлодипином и периндоприлом. [17]. Эксперты Британского гипертонического общества и Американской ассоциации сердца практически исключили группу бета-адrenoблокаторов для стартовой терапии впервые выявленной неосложненной АГ. Однако негативные данные основаны, прежде всего, на результатах изучения низкоселективного атенолола. Предпочтение при нарушении углеводного, липидного обменов следует отдавать высокоселективным бета-адrenoблокаторам – бисопрололу и его фиксированной комбинации с низкой дозой 6,25 гидрохлортиазида (лодоз). В отношении использования высокоселективного препарата небиволола

появились новые фармакоэкономические перспективы в связи с регистрацией на отечественном фармацевтическом рынке дженерика под торговой маркой Бинелол. Во всем мире фармакоэкономические исследования широко вошли в практику изучения новых лекарственных средств, а результаты таких исследований являются обязательными для разработки протоколов лечения различных нозологий, федеральных программ, лекарственных формуляров. В условиях повышающейся стоимости медикаментозного лечения больному и обществу важно знать, насколько оправданы расходы на лечение теми или иными препаратами [18, 19]. Мы провели фармакоэкономический расчет «затраты-эффективность», приняв за критерий эффективности данные рандомизированных исследований, которые показали, что в среднем на монотерапии достичь целевого уровня АД возможно не более чем у 50% пациентов. В случае равной терапевтической эффективности, например, оригинального препарата и дженерика сравниваются схемы лечения с помощью анализа «минимизация затрат» (CMA – cost – minimization analysis), расчет проводят по формуле: $CMR = (DC1 + IC1) - (DC2 + IC2)$, где CMA – показатель разницы затрат; DC1 – прямые затраты при применении 1-го метода; IC1 – косвенные затраты при применении 1-го метода; DC2 и IC2 – соответственно, прямые и косвенные затраты при использовании 2-го метода. Предварительные расчеты показывают возможность удешевления терапии пациентов с метаболическим синдромом почти в 2 раза при введении в широкую практику рекомендации Бинелола. Однако в связи с недавней регистрацией этого препарата накопление данных о терапевтической эквивалентности потребует дополнительного анализа.

Низкий уровень назначений АРА 2 возможно связан с более высокой стоимостью и опасением врачей повышения риска развития гипогликемии, т.к. они способны повышать чувствительность к инсулину. Мы считаем, что эти опасения не оправданы и данная группа является приоритетной в

перечне препаратов выбора для лечения сочетанной патологии АГ и СД. Второй причиной является достаточно высокая стоимость оригинальных препаратов этой группы, что делает актуальным широкую информированность врачей о приемлемых с точки зрения терапевтической и фармакоэкономической эффективности дженериков. К сожалению, в условиях кардиологического наблюдения компенсация пациентов по уровню гликемии и липидов проводится менее активно. Согласно последнего популяционного исследования Национального комитета по здоровью США оказалось, что целевые уровни по гликемии имеют – 37%, а по контролю липидного обмена – 50% пациентов. Полученные нами данные по гликемической компенсации несколько ниже, а по коррекции гиперхолестеринемии результаты более негативные. Остается открытым вопрос о неназначении статинов пациентам, имеющим абсолютные показания в соответствии с последними рекомендациями ВНОК.

Таким образом, необходима дальнейшая работа по оптимизации медикаментозного лечения артериальной гипертензии и сахарного диабета. Необходимо:

Уменьшить использование лекарственных средств с отрицательным влиянием на углеводный и липидный обмен.

Оптимизировать лечение за счет приоритетного выбора препаратов без негативного влияния на течение сахарного диабета (ИАПФ, АРА).

Обеспечить назначение статинов в условиях стационара.

Оптимизировать контроль за достижением целевых значений гликемии, артериального давления и липидемии.

Литература

1. *Астахова А.В., Лепяхин В.К.* Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. М.: Эксмо, 2008. 256 с.
2. *Белоусов Ю.Б.* Оценка органопротективных эффектов современных антигипертензивных препаратов / Ю.Б.Белоусов, М.В. Леонова, А.В. Тарасов, М.А. и др. // Вестник Российского государственного университета. 2006. № 4. С. 22 – 27.
3. *Воробьев П.А.* Клинико-экономический анализ / П.А.Воробьев, М.В.Авксентьева, О.В. Борисенко и др. М.: Ньюдиамед, 2008. 778 с.
4. Клиническая фармакология и фармакотерапия: учеб. / под ред. В.Г. Кукеса А.К. Стародубцева. – 2-е изд., испр. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 640 с.
5. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под общей редакцией А.Г. Гилмана, редакторы Дж. Хардман и Л. Лимберд. Пер. с англ. М., Практика, 2006. 1648 с.
6. *Оганов Р.Г.* Национальные рекомендации. Сборник под ред. Р.Г.Оганова.- 2-е издание. М.: Силицея-Полиграф, 2009. 528 с.
7. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. Руководство для практикующих врачей. Т 1. Под ред. Ю.Б.Белоусова, М.В.Леоновой. М., Бионика, 2002.
8. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Рук. для практикующих врачей./ Е.И.Чазов, Ю.Н.Беленков, Е.О.Борисова, Е.Е.Гогин и др.. Под общ. ред. Е.Е.Чазова, Ю.Н.Беленкова. М.: Литтерра, 2004. 972 с. (Рациональная фармакотерапия: Сер. рук. для практикующих врачей; Т. 6).
9. *Решетников А.В.* Применение клинико-экономического анализа в медицине (определение социально-экономической эффективности): учебное пособие / А.В.Решетников, Н.Г.Шамшурина, В.М.Алексеева и др.; под ред. А.В. Решетникова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 179 с.
10. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск X. М.: Эхо, 2009. 896 с.
11. *Чазова И.Е.* Рациональная антигипертензивная терапия: уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений – не только результат снижения артериального давления (по результатам исследования LIFE) // Артериальная гипертензия. 2003. Т.9, №1. С. 5 – 8.
12. *Шляхто Е.В.* Альфа- и бета- адреноблокаторы в лечении артериальной гипертензии/ Е.В.Шляхто, Е.И.Баранова, О.О.Большакова // Новая аптека. 2008. № 5. С. 60 – 61.
13. *Beevers DG.* The end of beta blockers for uncomplicated hypertension? // Lancet. – 2005. – V. 366(9496). – P. 1510 – 1512.
14. *Black H.* Metabolic and clinical outcomes in nondiabetic individuals with the metabolic syndrome assigned to chlorthalidone, amlodipine, or lisinopril as initial treatment for hypertension: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) / H.Black, B.Davis, J.Barzilay et al // Diabetes Care. – 2008. – V. 31 (2). – P. 353 – 360.
15. *Carlberg B.* Atenolol in hypertension: is it a wise choice? / B.Carlberg, O.Samuelsson, L.Lindholm // Lancet. – 2004. –V. 364. – P. 1684 – 1689.
16. *Dahlof B.* Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial -Blood Pressure Lowering Arm
17. *Kaplan N.M.* Controversies in hypertension / N.M.Kaplan, L.H.Opie // Lancet. – 2006. – V. 367 (9505). – P. 168 – 176.

18. *Lindholm L.H.* Should beta-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis / L.H.Lindholm, B.Carlberg, O.Samuelsson // *Lancet*. – 2005. – V. –366 (9496). – P. 1545 – 1553.

19. *Reneland R.* Induction of insulin resistance by beta-blockade but not by ACE-inhibition: long-term treatment with atenolol or trandolapril / R.Reneland, E.Alvares, P.L.Andersson [et al] // *J. Hum. Hypertens.* – 2000. – V.14. – P. 175 – 80.