

УДК:615.254.1:616.12-008.331.1-08

НЕКОТОРЫЕ ДАННЫЕ ПО ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИИ ДИУРЕТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В.П. Вдовиченко¹, Т.А. Коршак¹, М.М. Чирко¹, Г.М. Бронская²¹ УО «Гродненский государственный медицинский университет»² УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Ретроспективному анализу подвергнуты амбулаторные карты 482 больных с артериальной гипертензией (АГ), обращавшиеся в лечебные учреждения г. Гродно и г. Кобрин. Целью работы было изучение перечня и дозировок диуретиков, применяемых для лечения АГ в амбулаторных условиях. Обнаружено, что использовались только 4 вещества: 1) фуросемид, 2) гидрохлортиазид, 3) спиронолактон, 4) индапамид и комбинированный препарат (триампур композитум™). При анализе результатов выявлено следующее: 1) предпочтение врачами фуросемида (вероятно, из-за его дешевизны); 2) назначение спиронолактона для монотерапии; 3) недостаточное назначение современных препаратов (индапамида); 4) назначение заниженных доз диуретиков. Несколько иные результаты получены при недавнем анкетировании врачей (2005 г.). Хотя в анкете среди лучших гипотензивных препаратов также упомянуты те же 4 диуретика, однако предпочтение (75% анкетированных врачей) отдано гидрохлортиазиду (гипотиазиду). Затем (15%) следовал индапамид (индап, арифон) и лишь 5% врачей считали спиронолактон и фуросемид лучшими гипотензивными средствами. Согласно данным анкетирования врачей, лучшим классом антигипертензивных веществ диуретики считало всего 1.6% опрошенных. В то же время, диуретики назначают как альтернативные средства (т. е. при невозможности назначения ингибиторов АПФ или β -адреноблокаторов) при АГ 20.3% участковых врачей. Все эти факты свидетельствуют, что среди врачей необходимы комплексные мероприятия, направленные на совершенствование применения диуретиков при АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, диуретики, фармакоэпидемиология, поликлиника.

Retrospective analysis of 482 case histories of out-patients with hypertension was done in Grodno and Kobrin. The goal of the present study was the investigation of the list and dosing of diuretics used in hypertension treatment in outpatient conditions. It has been revealed that only four drugs (furosemide, hydrochlorothiazide, indapamide, spironolactone) as well as the combined drug (triampur compositum™) were used for the treatment of hypertension in outpatient hospitals. On the analysis of the results the following has been revealed: 1) the preference of furosemide by the doctors (probably, for the reason of low cost); 2) the spironolactone use for monotherapy; 3) insufficient using of modern drugs (indapamide); 4) use of diuretics in too low doses. A little bit other results have been received in recent questioning of doctors (2005). Though in the questionnaire among the best hypotensive drugs the same 4 diuretics are also mentioned, however the preference (75 % doctors) is given to hydrochlorothiazide (hypothiazid). Then (15 %) follows indapamide (indap, arifon) and only 5 % of doctors place spironolactone and furosemide among the best hypotensive drugs. According to the data of questioning of doctors, only 1.6 % interrogated consider diuretics as the best class of antihypertensive drugs. At the same time, diuretics are prescribed as alternative drugs (i.e. when it is impossible to administer ACE inhibitors or β -adrenoblockers) in AH by 20.3 % of doctors. All these facts testify, that complex actions directed to the improved application of diuretics in AH are necessary among doctors.

Key words: hypertension, diuretics, pharmacoepidemiology, outpatient hospital.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых важных заболеваний развитых стран мира с экономической точки зрения. Это объясняется тем, что сосудистые нарушения при АГ затрагивают, главным образом, трудоспособную часть населения. Они приводят к повреждению органов-мишеней, включая сердце, головной мозг, сетчатку глаза, почки и артерии и влекут за собой такие опасные осложнения АГ, как инфаркт миокарда и инсульт. Таким образом, АГ имеет серьёзные социально-экономические последствия, вызванные высокой инвалидизацией и смертностью населения. В связи с этим, в последние десятилетия среди врачей неуклонно возрастает понимание того факта, что профилактические мероприятия (немедикаментозное и медикаментозное лечение)

должны стать повседневной практикой для больных с повышенным артериальным давлением. В настоящее время существуют документы, содержащие принципы диагностики и лечения АГ [18]. Несмотря на наличие таких научно обоснованных рекомендаций, следует признать, что реальная клиническая практика лечения АГ в силу различных причин по-прежнему далека от совершенства [7, 15, 16]. Следует учитывать, что гипотензивные препараты являются одним из наиболее финансово привлекательных для фармацевтических компаний секторов мирового рынка лекарств. Так, например, в 2000 г. эти препараты составляли 10% из 250 наиболее продаваемых лекарств, где три вещества (амлодипин, эналаприл и лизиноприл) были бесспорными лидерами продаж среди антигипертензивных средств [3]. Понятно, что в условиях подобной жё-

стой конкуренции для оптимального выбора лекарств существует ряд объективных (стоимость лечения, доступность конкретного препарата для пациента и др.) и субъективных причин. Среди субъективных причин важнейшую роль имеют предпочтения врачей, их склонность назначать или не назначать какие-либо препараты. Предпочтения врачей формируются в ходе получения высшего медицинского образования, в ходе работы с пациентами. Они подвергаются изменениям под влиянием лекций авторитетных специалистов, прочитанной (книги, журнальные статьи, рекламные буклеты и т.д.) и, затем, усвоенной новой информации. Таким образом, эти представления не являются и не должны быть чем-то незыблемым и застывшим во времени. Диуретики издавна применялись при АГ как при монотерапии, так и в комбинации с иными гипотензивными средствами [8, 17]. Если диуретик не назначался в качестве начального лечения АГ, он часто назначается в качестве второго препарата [12, 17]. Проведенные недавние контролируемые клинические испытания различных гипотензивных средств подтвердили и даже упрочили позиции диуретиков в лечении АГ. Так, тиазидный диуретик хлорталидон по эффективности в предупреждении смерти от ишемической болезни сердца и не закончившегося смертью инфаркта миокарда не уступал гипотензивным препаратам других фармакологических классов. При этом он даже превосходил амлодипин в предупреждении сердечной недостаточности, а лизиноприл - в предупреждении инсульта [10]. В связи с этим считается, что доля больных с АГ, которым назначаются тиазидные диуретики, должна быть увеличена по крайней мере до 50 % [7]. Поэтому представлялось полезным, с точки зрения повышения эффективности лечения, оценить современные подходы в назначении диуретиков при АГ и степень их внедрения в амбулаторное лечение в Западной Беларуси. Для этого было проведено анкетирование 64 участковых врачей, работавших в 4 поликлиниках г. Гродно.

Материалы и методы

Ретроспективному анализу в 2002-2004 гг. подвергнуты амбулаторные карты 482 больных с АГ I – II степени, обратившихся в два лечебных учреждения г. Гродно (поликлиники № 1, № 2) и территориального медицинского объединения г. Кобрин (группы 1, 2 и 3, соответственно). Для обработки результатов отобраны только те пациенты, у которых диагноз АГ являлся основным. В г. Кобрине (Брестская область) просмотрены все амбулаторные карты пациентов с АГ, имеющиеся на момент исследования. В поликлиниках № 1 и № 2 производился случайный (рандомизированный) отбор заранее фиксированного числа (250 и 150, соответственно) амбулаторных карт. Изучались перечень и дозирование мочегонных средств (диуретиков), включая торговые названия и комбинированные препараты, применяемые для лечения АГ в амбулаторных условиях. Кроме того, с помощью

анкетирования изучались представления врачей о месте и роли диуретиков в целом и их отдельных представителей в лечении АГ. Анкетирование проведено в III квартале 2005 г. среди 64 участковых врачей 4-х поликлиник г. Гродно.

Результаты и обсуждение

Обработка результатов показала, что диуретики принимали 29.6% пациентов из группы I, 61.3% – из группы II и 18.7% пациентов из группы III. Список диуретиков включал 4 вещества: 1) фуросемид, 2) гидрохлортиазид (гипотиазид), 3) спиронолактон (альдактон, верошпирон), 4) индапамид (индап), а также - комбинированный препарат гидрохлортиазида с триамтереном (триампур композитум™). Полученные данные представлены в табл. 1

Таблица 1. Диуретики в антигипертензивном лечении

Препарат	Частота назначений (%) в группе диуретиков и (в скобках) среди всех антигипертензивных средств		
	Группа I	Группа II	Группа III
1.Фуросемид	63.5 (18.8)	46.7 (37.3)	51.4 (19.4)
2.Гипотиазид	20.3 (6)	41.0 (32.7)	48.6 (18.1)
Чередование веществ 1. и 2.	13.5 (4)	-	-
3.Альдактон	2.7 (0.8)	-	-
4.Верошпирон*	-	3.3 (2.7)	-
5.Спиронолактон*	-	3.3 (2.7)	-
6.Индапамид	-	1.6 (2)	-
7.Индап	-	3.3 (2.7)	-
8.Триампур композитум™	-	0.8 (0.7)	-

Примечание: * - обычно в комбинации с фуросемидом или гипотиазидом.

Показатель частоты назначений диуретиков в группах I и III существенно (29.6 % и 18.7 %) не отличался от данных анкетирования российских врачей в ходе фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР (21.7 %), и только в группе II он был значительно выше (61.3 %). Согласно анализу анкет участковых врачей г. Гродно о предпочтениях классов гипотензивных веществ, диуретики часто назначали 21.3% опрошенных. Несмотря на это, лишь 1.6% опрошенных врачей считало диуретики лучшим классом антигипертензивных веществ. В то же время 20.3% участковых врачей назначают диуретики как альтернативные средства при АГ (т. е. при невозможности назначения ингибиторов АПФ или в-адреноблокаторов). Исследование ПИФАГОР выявило среди мочегонных средств два лидера – гипотиазид (гидрохлортиазид) и индапамид. Их предпочитало назначать, соответственно, 51.9 % и 43.9 % врачей. Третье место (4.2%) занимали комбинированные препараты, в состав которых входят диуретики [3]. Сходные результаты получены нами при анкетировании врачей поликлиник г. Гродно. Так, предпочтение (75% респондентов) отдано гидрохлортиазиду (гипотиазиду). Затем (15% анкетированных) следовал индапамид (индап, арифон) и лишь по 5% врачей считали спиронолактон и фуросемид лучшими гипотензивными средствами. По данным фармакоэпидемиологического мониторинга в Волгоградской области частота применения диуретических препаратов при лечении АГ составляет 20.4%. Из них 52.2% приходится на Арифон (Servier); 30.4%

– на гипотиазид (Chinoin); 13.0% - на индапамид (Nemofarm) и 4.3% – на фуросемид (Polpharm) [9]. То есть, лидеры назначений среди диуретиков были те же. Однако в назначениях гидрохлортиазид (гипотиазид) уступал по популярности (30.4 %) препаратам индапамида (65.2%). Фуросемид назначался редко (4.3%). Сходный с III группой белорусских пациентов показатель назначения диуретиков (15%), отмечен в более раннем российском исследовании [2]. Диуретические препараты в этом исследовании распределились так: гипотиазид (32%), фуросемид (30%), индапамид (23%), триампур композитум™ (10%), верошпирон (5%). Таким образом, общее для всех вышеупомянутых российских исследований – предпочтение препаратов тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, т. е. гидрохлортиазид (гипотиазид) и индапамида. Согласно этим же данным, частота назначений фуросемида, по крайней мере, вдвое уступала тиазидным диуретикам. Подобные тенденции характерны и для современной лечебной практики стран Запада [16]. Полученные данные обработки амбулаторных карт (см. таблицу 1) по структуре назначений диуретиков отличаются от российских данных. Бесспорным лидером среди диуретиков был фуросемид (он, в среднем, назначался в 53.9 % случаев), затем – гидрохлортиазид (39.5 %). Все остальные диуретики не имели сколько-нибудь заметного распространения для лечения больных с АГ: спиронолактон (2.7 %), индапамид (2.5 %) и комбинированный диуретический препарат (0.8%). Кроме того, у 13.5 % пациентов из группы I производилось чередование гидрохлортиазид с фуросемидом. При анализе дозирования диуретиков обращает на себя внимание, что врачи в большинстве случаев избегали ежедневного назначения фуросемида, гипотиазида, индапа и триампур композитума™. Эти вещества назначались несколько раз в неделю (см. таблицу 2). Другими словами, прослеживается тенденция занижения доз диурети-

ков. Анкетирование врачей полностью подтверждает такую практику в отношении фуросемида и, частично (почти 20% врачей), в отношении гипотиазида (гидрохлортиазид). Следует отметить, что фуросемид и другие короткодействующие петлевые диуретики считаются худшим вариантом, чем тиазидные и тиазидоподобные в большинстве случаев АГ [14, 15, 17]. Кратковременное действие любых гипотензивных препаратов, кроме всего прочего, ведёт к недостаточной комплаентности больных, что, в свою очередь, приводит к недостаточной эффективности лечения [4]. Калийсберегающие диуретики тоже не являются средством выбора для лечения АГ из-за слабого эффекта. Их назначают в качестве дополнения к другим, более сильным диуретикам, для предотвращения потери организмом калия [15, 17].

Для выяснения возможной связи назначений мочегонных средств с их стоимостью проведен подсчёт стоимости дневного лечения АГ с помощью монотерапии наиболее распространёнными на рынке РБ препаратами диуретиков (см. табл. 3).

Как следует из таблицы 3, наиболее экономически предпочтительно лечение препаратами гидрохлортиазид (производства Украины и фирмы

Таблица 2. Дозирование диуретиков

Препарат	Режим дозирования (в скобках указана группа)*	Режим дозирования согласно анкетированию (в %)	Рекомендуемый диапазон дозировок ***
Фуросемид	40 мг 2 р/нед (I)** 40 мг 2 р/нед (II) 40 мг 2 р/д (III)	40 мг 1 р/д (12.7) 40 мг 2 р/нед (78.2) 40 мг 3 р/нед (7.3) 40 мг 1 р/нед (1.8)	Начальная доза 20-40 мг 2 р/д, максимально 320 мг за 2 приёма в день [11, 19].
Гипотиазид	12.5-25 мг через день (I)* 12.5- 25 мг 1 р/д (II) - 40.8% пациентов 25 мг через день (II) - 34.7% пациентов 25 мг 2 р/нед (II) - 24.5% пациентов 25 -50 мг 1 р/д (III)	12.5 мг 1 р/д (28.1) 25 мг 1 р/д (53.1) 50 мг 2 р/нед (15.6) 25 мг 2 р/нед (1.6) 25 мг 3 р/нед (1.6)	12.5-50 мг 1 р/д [11].
Альдактон	25 мг 3 р/д (I)	-	25-100 мг в день за 1-3 приёма [11].
Верошпирон	25 мг 1 -2 р/д (II)	-	25-100 мг за 1-3 приёма [11].
Спиронолактон	12.5- 25 мг 1-2 р/д (II)	-	То же [11].
Индапамид	1.25 мг 1 р/д (II)	-	1.25-5 мг 1 р/д [11].
Индап	2.5 мг 2 р/нед (II)	-	1.25 1 р/д [11].
Триампур композитум™ (гидрохлортиазид 12.5 мг + триамтерен 25 мг)	1 табл. 3 р/нед (II)	-	По 1-2 таблетки 1 р/д [5].

Примечания: * р/д – раз в день; р/нед – раз в неделю; ** - чередование у 4% пациентов фуросемида 40 мг (1-2 раза в неделю) и гипотиазида (12.5 -25 мг) через день; *** - согласно указанному литературному источнику в скобках.

Таблица 3. Стоимость монотерапии артериальной гипертензии диуретиками

Диуретик (фирма или страна-производитель)	Форма выпуска (табл., капс.) / количество	Рекомендуемая средняя дневная доза *	Стоимость антигипертензивного лечения в день (бел. руб)**
Гидрохлортиазид			
Гидрохлортиазид (Украина)	25 мг № 30	25 мг 1 раз в день	34
Гипотиазид (Санофи)	25 мг № 20	25 мг 1 раз в день	222
Гипотиазид (Санофи)	100 мг № 20	25 мг 1 раз в день	65.5
Дисалунил (Берлин-Хеми)	25 мг № 30	25 мг 1 раз в день	130
Индапамид			
Индап (Чехия)	2.5 мг № 30	2.5 мг 1 раз в день	211
Индапен (Польша)	2.5 мг № 20	2.5 мг 1 раз в день	250
Индапрес (Польша)	2.5 мг № 30	2.5 мг 1 раз в день	240
Арифон (Сервье)	2.5 мг № 30	2.5 мг 1 раз в день	648
Арифон ретард (Сервье)	1.5 мг № 30	1.5 мг 1 раз в день	638
Фуросемид			
Фуросемид (РБ)	40 мг № 25	160 мг***	45
Фуросемид (РБ)	40 мг № 50	160 мг***	70

Примечания: * [11,19]; ** средние цены на 1.05.2006 г.; *** - большое колебание доз у разных пациентов - указана средняя терапевтическая доза [19].

Санофи). Экономически выгоден также фуросемид производства РБ (40 мг № 25).

Выводы

1. Перечень мочегонных средств для лечения АГ достаточно скудный, что, возможно, объясняется экономическими причинами, т. к. лидер назначений фуросемид является одним из наименее дорогостоящих диуретиков.

2. Существует тенденция к занижению доз диуретиков (особенно фуросемида) для лечения артериальной гипертензии.

3. Согласно данным анкетирования врачей в последнее время гидрохлортиазид (гипотиазид) превзошёл по популярности фуросемид, что является положительной тенденцией, т. к. соответствует общепринятым в мире стандартам лечения.

5. Спиринолактон не должен назначаться для лечения АГ в качестве препарата монотерапии вместо других мочегонных средств.

6. Дозирование диуретиков должно соответствовать рекомендациям фармакотерапии – они должны назначаться ежедневно.

7. Для лучшей ориентации врачей в современных подходах к использованию диуретиков при АГ необходимы дополнительные усилия преподавателей медицинских университетов и медицинских представителей фирм, производящих современные диуретические препараты (чтение лекций, распространение рекламных буклетов, выпуск книг, статей с соответствующей информацией и т. п.).

Литература

1. Видаль 2004. Лекарственные препараты в России. М., «Астра-ФармСервис», 2005. - 1520 С.
2. Захаревич О.А., Леонова М.В. Фармакоэпидемиологическое исследование приверженности врачей к назначению гипотензивных лекарственных средств. Качественная клиническая практика. – 2001. - № 1. – С. 61-64.
3. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. Первое российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертензии. Кардиология. – 2003. - № 11. - С. 23-26.
4. Конради А.О., Полуничева Е.В. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции. Артериальная гипертензия. – 2004. - № 3. – С. 20-24.
5. Курбат Н.М., Станкевич П. Б. Фармакорепетурный справочник врача. Минск, «Высшая школа», 2003. - С. 236.
6. Кукес В. Г. Клиническая фармакология. – М.: Изд-во Гэотар медицина, 2004. - С. 350-368.
7. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Должны ли измениться взгляды российских врачей на принципы лечения артериальной гипертензии в свете результатов исследования ALLHAT. Сердце. -2003. - № 1 (7). - С. 44-50.
8. Машковский М. Д. Лекарственные средства. Пособие по фармакотерапии для врачей. Т.1, 10-е изд., М., «Медицина», 1987. - С. 478.
9. Петров В.И., Недогода С.В., Лопатин Ю.М. Фармакоэпидемиология антигипертензивных препаратов в Волгоградской области. Клини. фармакология и терапия. - 2002. - № 1(11). - С. 62-65.
10. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to Doxazosin vs Chlortalidone: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial //JAMA 2002; 288:2981.
11. Green G.B., Harris I.S., Lin G.A., Moylan K.C. The Washington Manual™ of Medical Therapeutics. 31st Ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2004, p. 72 -91.
12. Katzung B. G. Basic & Clinical Pharmacology, 9th Ed., McGraw-Hill, 2004, p. 160- 183.

13. Koda-Kimble M. A., Young L. Y., Kradjan W. A., Guglielmo B. J. Handbook of Applied Therapeutics. 7th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2002, 11.9-11.17.
14. Kostowski W. Farmakologia/Podstawy farmakoterapii, Wydanie II, PZWL, 2001, s. 459-460.
15. Larsen E. B., Ramsey P. G. Medical Therapeutics, 3rd Ed., W. B. Saunders Company, 1998, p. 205-209.
16. Monthly Prescribing Reference. January 2003, New York, p. 2-40.
17. Moser M. Clinical Management of Hypertension. 2nd ed., PCI, 1997. – p. 41-78.
18. The Seventh Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // JAMA 2003 289:2560.
19. Tarascon Pocket Pharmacopoeia. Loma Linda, CA: TP, 2006. - P.113.

Resume

SOME DATA ON PHARMACOEPIDEMOLOGY OF DIURETICS IN TREATMENT OF HYPERTENSION

V.P. Vdovichenko, T.A. Korshak, M.M. Chirko,
G.M. Bronskaya
Grodno State Medical University
Gomel State Medical University

Retrospective analysis of 482 case histories of outpatients with arterial hypertension was done. The goal of the present study was the investigation of the list and dosing of diuretics in arterial hypertension treatment in outpatient conditions. It has been revealed that only four drugs (furosemide, hydrochlorothiazide, indapamide, spironolactone) as well the combined drug (triampur compositum™) were used for the treatment of arterial hypertension in outpatient hospitals. The administration of drugs has the economic explanation. So, cheap furosemide was the most popular diuretic drug. At the same time more effective, but more expensive drugs (indapamide) don't have sufficient use. Other disadvantages of pharmacotherapy are monotherapy with weak drugs (spironolactone) and too low doses of diuretics. A little bit other results have been received in recent questioning of doctors (2005). Though in the questionnaire among the best hypotensive drugs the same 4 diuretics are also mentioned, however the preference (75 % doctors) is given to hydrochlorothiazide (hypothiazid). Then (15 %) follows indapamide (indap, arifon) and only 5 % of doctors place spironolactone and furosemide among the best hypotensive drugs. According to the data of questioning of doctors, only 1.6 % interrogated consider diuretics as the best class of antihypertensive drugs. At the same time, diuretics are prescribed as alternative drugs (i.e. when it is impossible to administer ACE inhibitors or β -adrenoblockers) in arterial hypertension by 20.3 % of doctors. All these facts testify that complex actions directed to improved application of diuretics in arterial hypertension are necessary among doctors. In particular, propaganda of modern principles of use of diuretics in arterial hypertension treatment among doctors is necessary.

Поступила 04.05.06