

Таблица 3

Уровни цитокинов у реципиентов и пациентов после трансплантации почки

Показатель, пг/мл	Здоровые	"Лист ожидания"	После АТПП
IL-1α	373,0±10,0	414,86±15,61 *	442,61±29,60 *
TNF-α	324,88±6,59	407,14±24,26 *	418,35±20,49 *
IL-2	112,34±12,43	145,25±27,42	71,89±8,12* #

* – значимые отличия от здоровых, $p < 0,05$; # – значимые различия между исследуемыми группами $p < 0,05$.

У пациентов после трансплантации почки содержание IL-1 и TNF-α остается на высоком уровне, а концентрация IL-2 становится 2 раза меньше чем у реципиентов. Снижение уровня IL-2 происходит за счет влияния циклоспорина, что и приводит к увеличению частоты реактивации герпесвирусных инфекций. Однако влияние циклоспорина не является единственным фактором, вызывающим нарушение противовирусного иммунитета, а скорее выступает дополнительным усугубляющим воздействием на сформировавшийся на фоне ХПН дефицит противовирусного иммунитета. Это подтверждается невысоким уровнем IL-2 у реципиентов, имеющих в то же время высокий уровень репликации герпесвирусов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

УДК 616.379–008.64–085.272:615.017(470.45)

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2 В ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ г. ВОЛГОГРАДА

Н. В. Рогова, О. И. Бутранова

Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолГМУ

В работе приведены результаты регионального фармакоэпидемиологического исследования лекарственной терапии сахарного диабета второго типа, анализ которой выявил случаи нерационального применения пероральных сахароснижающих препаратов, узость спектра врачебных назначений. Анализ назначений для терапии осложнений сахарного диабета также свидетельствует о недостаточной информированности врачей-эндокринологов в вопросах клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. Результаты исследования представляют интерес для организации и проведения дальнейшего изучения фармакоэпидемиологии лекарственной терапии с целью оптимизации медикаментозной помощи и структуры затрат при сахарном диабете второго типа.

Ключевые слова: лекарственное лечение, сахарный диабет II типа, фармакоэпидемиологическое исследование.

PHARMACOEPIDEMIOLOGIC STUDY OF DRUG THERAPY OF DIABETES MELLITUS TYPE 2 IN HOSPITALS OF VOLGOGRAD

N. V. Rogova, O. I. Butranova

Abstract. The article contains the results of regional pharmacoepidemiologic research of diabetes mellitus type 2 drug therapy. Analysis of therapy of complications of diabetes with certain drugs demonstrates irrational administration schemes of hypoglycemic drugs, narrowness of hypoglycemic drug spectrum. Therapy analysis reveals insufficient en-

Исходя из полученных результатов, можно заключить, что у больных ХПН имеется иммунопатологическое состояние, связанное с дисфункцией Т- и В-клеточного звена иммунной системы. Это приводит к снижению выработки высокоаффинных антител класса G к ЦМВ и слабой активации Th1 пути иммунного ответа. После трансплантации почки за счет иммуносупрессии циклоспорином Th1-зависимый иммунный ответ подавляется практически полностью и это усугубляет уже имеющийся дефицит противовирусного иммунитета. Это вызывает реактивацию ВПГ и ЦМВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева Г. В., Гуревич К. Я., Шумилкин В. Р. и др. // Нефрология. – 2005. – № 5 – С. 33–37.
2. Казанцева И. А. // Вестн. ВолГМУ. – 2007. – № 2. – С. 10–16.
3. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учебник / Под ред. А. А. Воробьева. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 691 с.
4. Столяр А. Г., Будкарь Л. Н., Злоказов В. Б. и др. // Нефрология и диализ. – 2007. – Т. 9, № 3. – С. 309.
5. Стрижаков А. Н., Каграманова Ж. А., Малиновская В. В. и др. // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8. – № 2-3. – С. 291.
6. Michalek J., Horvath R. // BMC Pediatr. – 2002. – Vol. 2. – P. 1.
7. Ozaki K. S., Câmara N. O. S., Nogueira E., et al. // Clinical Transplantation. – 2007. – Vol. 21, № 5. – P. 675–680.
8. Schwab M., Boswald M., Korn K., et al. // Clin. Nefrol. – 2000. – Vol. 53, № 2. – P. 132–139.

ocrinologists' knowledge of clinical pharmacology and rational pharmacotherapy. The results of research are of interest for further investigation of drug therapy with the aim to optimize drug therapy and to retain costs in diabetes mellitus type 2.

Key words: drug therapy, diabetes mellitus type II, pharmacoepidemiologic study.

В структуре затрат бюджета в сфере здравоохранения на одно из первых мест по значимости выходят хронические заболевания, среди которых высокий процент приходится на долю эндокринной патологии [1, 2, 6, 7]. Согласно расчетам Эндокринологического научного центра РАМН, ежегодно на эффективную терапию больного с сахарным диабетом (СД) типа 2 необходимо тратить около 5 тыс. долл. США [2, 6, 7]. В условиях дефицита финансирования здравоохранения в целом и Федеральной целевой программы "Сахарный диабет", в частности, применение фармакоэкономических методик позволит рационализировать схемы лечения данной патологии, уменьшить текущие расходы на оказание медицинской помощи, что является перспективным направлением исследований, которые не могут быть реализованы без предварительного фармакоэпидемиологического исследования.

На территории Волгоградской области фармакоэпидемиологические исследования, посвященные проблеме СД, не осуществлялись, в связи с чем настоящая работа является актуальной и дает возможность получить информацию о практической деятельности врачей-эндокринологов в данном регионе, позволит определить структуру врачебных назначений и оптимизировать фармакотерапию и снизить затраты на лечение данной группы пациентов.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

С помощью фармакоэпидемиологических методик изучить структуру врачебных назначений эндокринологов г. Волгограда при СД типа 2 для оптимизации фармакотерапии и снижения затрат на лечение данной категории пациентов.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования – ретроспективное простое эпидемиологическое исследование. В работе использован ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ медицинской документации. Выборка составила 2169 историй болезни пациентов с СД 2-го типа, легкого (в том числе впервые выявленного), среднетяжелого и тяжелого течений в фазе декомпенсации (мужчины – 916 человек или 35,6 %; женщины – 1253 человека или 64,4 %; возраст 16 – 81 год), прошедших лечение в основных стационарах г. Волгограда за период с июня 2003 по июнь 2004 г. (эндокринное отделение ГУЗ ВОКБ №1, МУЗ КБ № 4, МУЗ ГБ №25, ОКБ ст. Волгоград-1 ОАО "РЖД"). Исключались истории болезни пациентов с сопутствующей иной эндокринологической патологией, беременных женщин, больных с сопутствующими новообразованиями.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анализа диагнозов по историям болезней было выявлено, что 22,8 % пациентов проходили лечение и обследование по поводу СД типа 2 легкого течения и впервые выявленного СД типа 2, а 77,2 % – по поводу СД типа 2 среднетяжелого и тяжелого течения, фаза декомпенсации. Структура осложнений среди пациентов с сахарным диабетом типа 2 среднетяжелого и тяжелого течения имеет следующий вид. Диабетические микроангиопатии: диабетическая ретинопатия – 97 %, диабетическая нефропатия – 95 %. Диабетические макроангиопатии: артериальная гипертензия – 89 %, ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность – 87 %, поражение сосудов мозга – 38 %, поражение периферических артерий – 84 %, среди них – 17 % – синдром диабетической стопы. Диабетическая нейропатия – 98 %.

Анализ листов назначений позволил выявить перечень основных препаратов, используемых врачами г. Волгограда при лечении СД второго типа. Препараты были объединены по фармакотерапевтическому принципам в следующие группы: инсулины, пероральные сахароснижающие препараты, препараты для лечения осложнений СД. Препараты для лечения осложнений сахарного диабета структурировались с использованием следующей классификации (Ю. Н. Чернов, В. И. Золотоев, О. А. Мубаракшина и соавт., 2006).

1. Препараты с антиоксидантным механизмом действия и витамины.
2. Вазоактивные: препараты с гипотензивным действием и диуретики; антиагреганты; вазодилататоры различных фармакологических групп.
3. Гиполипидемические препараты.
4. Препараты с общим метаболическим действием и ноотропы.

Препараты инсулинов были назначены в 1930 историях болезней (89 %), в 239 (11 %) – назначение инсулинов не требовалось. Общее число назначений инсулинов составило 4404 случаев за счет одновременного назначения инсулинов различных групп у одного больного. Частота назначений препаратов: актрапид НМ – 19,6 % (867 случаев), инсуман-рапид – 10,35 % (456 случаев), хумалог – 4,43 % (195 случаев), хумулин R – 8,38 % (369 случаев), хумулин Н – 16,76 % (738 случаев), протафан НМ – 16,26 % (716 случаев), монотард НМ – 11,33 % (499 случаев), инсуман-базал – 4,93 % (217 случаев), ин-

(24)

суман-комб – 7,87 % (347 случаев) (рис. 1).

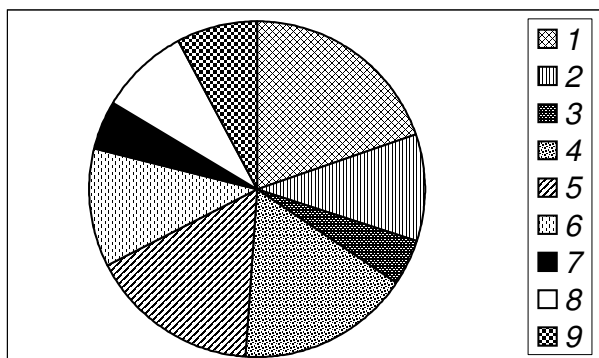


Рис. 1. Структура назначений препаратов инсулина: 1 – актрапид; 2 – инсуман-рапид; 3 – хумалог; 4 – хумулин Н; 5 – протафан НМ; 6 – монотард НМ; 7 – инсуман-базал; 8 – хумулин R; 9 – инсуман-комб

В результате сопоставления препаратов инсулинового ряда, назначенных в исследуемых историях болезней с "Национальными стандартами оказания помощи больным сахарным диабетом", разработанными в рамках Федеральной целевой программы "Сахарный диабет" [3], можно сделать вывод о том, что все использованные препараты-инсулины входят в данный перечень.

Пероральная гипогликемическая терапия была назначена в 1605 историях болезней (74 %). В 564 случаях гипогликемические препараты не были назначены (26 %), что было обусловлено преимущественно фактом назначения пациентам, находившимся на обследовании по поводу впервые выявленного СД типа 2, диеты и лечебной физкультуры. Частота назначений препаратов группы сульфонилмочевины составила 66,2 % (1062 случая); препаратов группы бигуанидов – 32,5 % (521); группы меглитинидов – 1,3 % (22) (рис. 2).

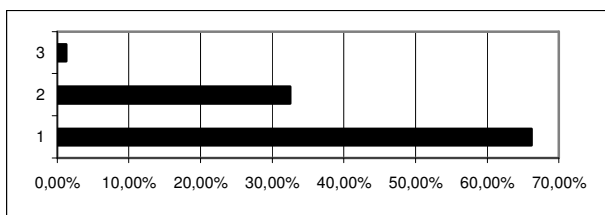


Рис. 2. Структура назначений групп гипогликемических препаратов:

1 – производные сульфонилмочевины; 2 – бигуаниды; 3 – группа меглитинидов

Внутри группы производных сульфонилмочевины распределение имело следующий вид: глибенкламид – 63,3 % (672 случая); гликлазид – 32,7 % (347 случаев); глимепирид – 4,0 % (43 случая) (рис. 3).

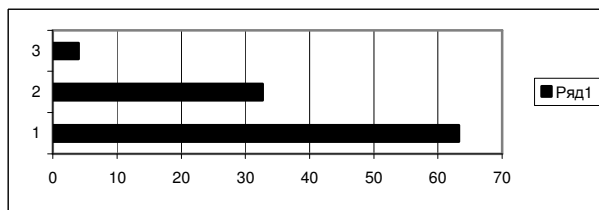


Рис. 3. Структура назначений препаратов сульфонилмочевины:

1 – глибенкламид; 2 – гликлазид; 3 – глимепирид

Анализ частоты назначения конкретных препаратов (коммерческие названия) дал следующий результат: манинил – 37,8 % (607 случаев), сиофор – 28,4 % (456 случаев), диабетон – 21,6 % (347 случаев), глибомет-500 – 4,05 % (65 случаев), глюкофаж – 4,05 % (65 случаев), амарил – 2,7 % (43 случая), новонорм – 1,4 % (22 случая) от общего числа назначений. Основываясь на данных о частоте применения гипогликемических препаратов можно сделать вывод о недостаточном использовании меглитинидов (1,3 %), отсутствии назначений препаратов из групп тиазолидиндионов, ингибиторов α-глюкозидазы и препаратов хрома в клинической практике отделения эндокринологического профиля г. Волгограда за исследованный промежуток времени. Анализируя выбор гипогликемического препарата для пациентов с артериальной гипертензией, выявленной нами в 1489 случаях, отмечено, что препарат выбора "Диабетон" назначен лишь в 347 случаях; таким образом обнаруживается явное несоответствие объемов рационального назначения данного лекарственного средства. При нефропатии у пациентов с СД рекомендуется препарат "Глюренорм" (гликвидон), который отсутствовал в листах назначений. Данные факты свидетельствуют о том, что практическое использование пероральных сахароснижающих препаратов осуществлялось во многих случаях с недостаточным знанием рациональной фармакотерапии осложнений СД.

Анализ назначений, направленных на терапию осложнений СД, обнаружил следующий результат. Препараты с антиоксидантным действием были представлены препаратами альфа-липовой кислоты (520 назначений): берлитионом – 58,3 % и тиоктацидом – 41,7 %. В 119 случаях выявлено мононазначение препаратов альфа-липовой кислоты, не являющихся гипогликемическими препаратами и в соответствии с анатомо-терапевтическо-химической классификацией, относящихся к группе "Различные прочие препараты для лечения заболеваний ЖКТ и нарушений обмена веществ" (A16AX01), что дает возможность предположить их использование в качестве гипогликемических средств, что не соответствует фармакологическим эффектам данной группы. В 401 случае отмечается совместное

назначение с пероральными гипогликемическими препаратами, что является рациональной схемой терапии полинейропатий у пациентов с СД [1, 5].

Вазоактивные препараты: препараты с гипотензивным действием и диуретики были назначены во всех историях с соответствующими диагнозами, общее количество назначений – 3643 случаев, что связано с назначением одному пациенту различных комбинаций гипотензивных препаратов, а также со сменой одного препарата на другой за время госпитализации.

По группам гипотензивных препаратов структура назначений выглядела следующим образом. Препараты группы ингибиторов АПФ – 32,0 %; блокаторы кальциевых каналов – 19,6 %; β -адреноблокаторы – 7,4 %; тиазидные и тиазидоподобные диуретики – 15,0 %; петлевые диуретики – 9 %; ингибиторы карбоангидразы – 5 %; калий-сберегающие диуретики – 12,0 %.

Внутри группы ингибиторов АПФ изучение частоты назначений препаратов дало следующий результат: эналаприл – 87,5 %; лизиноприл – 5,3 %; каптоприл – 3,7 %; периндоприл – 3,5 % (рис. 5).

Анализ иАПФ выявил отсутствие назначений фозиноприла, который является препаратом выбора при сопутствующей ХПН при СД.

В группе блокаторов кальциевых каналов: верапамил – 72,8 %, верапамил СР – 9,0 %; амлодипин – 6,0 %, дилтиазем – 12,2 % (рис. 6).

Анализ назначений блокаторов кальциевых каналов выявил низкий процент назначений верапамила СР (9 %), доказанно не вызывающего снижения уровня секреции инсулина, и высокий – простого верапамила (72,8 %), у которого имеются нежелательные эффекты [5].

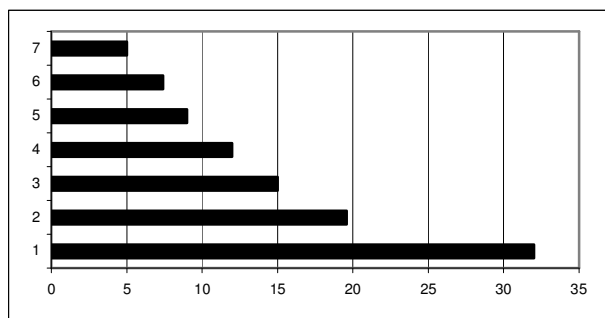


Рис. 4. Структура назначений сердечно-сосудистых препаратов:

1 – ингибиторы АПФ; 2 – антагонисты Ca²⁺; 3 – тиазидные и тиазидоподобные диуретики; 4 – калий-сберегающие диуретики; 5 – петлевые диуретики; 6 – β -адреноблокаторы; 7 – ингибиторы карбоангидразы

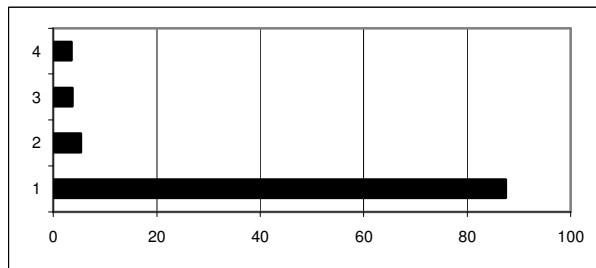


Рис. 5. Структура назначений ингибиторов АПФ: 1 – эналаприл; 2 – лизиноприл; 3 – каптоприл; 4 – периндоприл

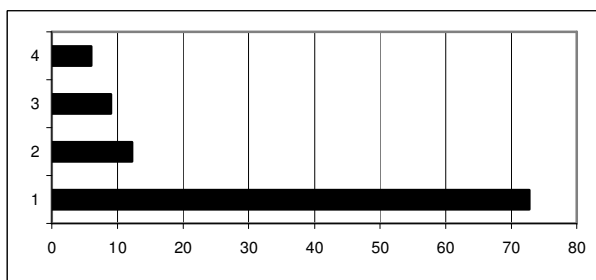


Рис. 6. Структура назначений блокаторов кальциевых каналов:

1 – верапамил; 2 – дилтиазем; 3 – верапамил СР; 4 – амлодипин

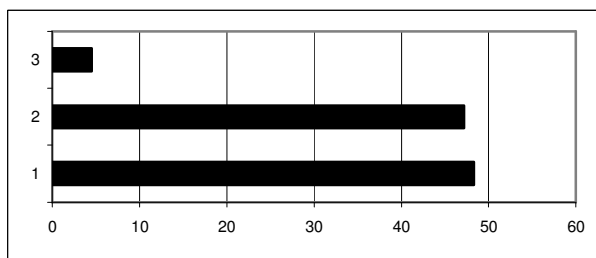


Рис. 7. Структура назначений β -адреноблокаторов: 1 – метопролол; 2 – бисопролол; 3 – атенолол

В группе β -адреноблокаторов: метопролол – 48,3 %; бисопролол – 47,2 %; атенолол – 4,5 % (рис. 7).

Таким образом, в группе β -адреноблокаторов выявлено назначение препаратов с большим числом побочных эффектов. При СД, сочетающемся с сосудистой патологией, более рациональным препаратом является карведилол, влияющий и на α - и β -адренорецепторы.

В группе тиазидных диуретиков: гидрохлоротиазид – 68,1 %; индапамид – 31,9 %. Петлевые диуретики представлены одним препаратом – фуросемидом (9,0 %); ингибиторы карбоангидразы – ацетазоламидом (диакарб) (5,0 %); калий-сберегающие диуретики – спиронолактоном (верошпирон) – 12,0 %. Среди назначенных тиазидных диуретиков доказательная база, говорящая об отсутствии отрицательного влияния на секрецию инсулина, имеется лишь у Арифона (Сервье).

Анализ полученных результатов (предпочтение ингибиторов АПФ, антагонистов кальция недигидропиридинового ряда продленного дей-

ствия, β -адреноблокаторов) свидетельствует об общем соответствии врачебных назначений "Национальным стандартам оказания помощи больным сахарным диабетом" [3]. Тем не менее следует отметить отсутствие назначений антагонистов ангиотензиновых рецепторов, представленных в стандартах и обладающих высоким кардио- и нефропротективным эффектами, и высокую частоту назначений недигидропиридиновых антагонистов кальция непродленного действия, что не согласуется с современными рекомендациями по лечению артериальной гипертензии у пациентов с СД типа 2. При сравнении назначенных препаратов (учитывались торговые названия), влияющих на сердечно-сосудистую систему с препаратами, представленными в "Перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств" [4] было выявлено, что в него входят: ателолол, индапамид, эналаприл, верапамил. Большая же часть препаратов не входила в "Перечень" и приобреталась пациентами на свои средства (конкор, эгилок, эднит, дилтиазем, изоптин, диротон, капотен, кардилопин, престариум). При сопоставлении назначений диуретиков с препаратами "Перечня" выявлено, что в него входят верошпирон, гипотиазид, лазикс (фуросемид); не включен препарат диакارب. Сопоставление врачебных назначений с рекомендациями Ю. Н. Чернова, В. И. Золоедова, О. А. Муборакшиной и соавт. (2006 г., Воронеж) дает возможность сделать заключение о том, что практика преобладающего назначения ингибиторов АПФ, антагонистов кальция недигидропиридинового ряда продленного действия является оправданной и соответствует современным взглядам на терапию осложнений СД. Но в то же время анализ частоты назначения конкретных препаратов в рамках каждой из вышеперечисленных фармакологических групп для лечения осложнений сахарного диабета обнаруживает некоторую степень неосведомленности врачей-эндокринологов в вопросах клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии.

Препараты группы антиагрегантов были назначены в 1574 случаях. Структура назначений выглядела следующим образом: пентоксифиллин – 43,0%; дипиридамол (курантил) – 7,0%; метилэтилпиридинола гидрохлорид (эмоксипин) – 5,5%; аспирин – 44,5%. *Вазодилататоры различных фармакологических групп* назначались в 349 случаях: кавинтон – 44,2%; сулодексид – 55,8%.

Гиполипидемические препараты преимущественно были представлены никотиновой кислотой, которые назначались в 97% историй болезней; препараты группы статинов назначались в 3,5% случаев. В 97% историй болезней отмечалось назначение витаминов группы В.

Препараты с общеметаболическим и ноотропным действием были назначены в 543 случаях и представлены двумя лекарственными средствами: актовегином (68%) и пирацетамом (32%).

Также в 477 случаях были отмечены назначения реополиглюкина и в 195 случаях – гемодеза.

По результатам анализа назначений препаратов, влияющих на гемореологию, можно сделать вывод, что препараты данной группы преимущественно не входят в "Перечень" и их приобретение осуществлялось за счет средств пациентов. Сопоставление врачебных назначений с рекомендациями Ю. Н. Чернова, В. И. Золоедова, О. А. Муборакшиной и соавт. (2006 г., Воронеж) обнаруживает адекватность выбранной тактики лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный фармакоэпидемиологический анализ позволяет утверждать, что медикаментозное лечение больных СД второго типа в г. Волгограде осуществляется с использованием существующих "Национальных рекомендаций по лечению сахарного диабета (инсулины и пероральные сахароснижающие препараты)". Тем не менее обращает на себя факт узкого спектра врачебных назначений: гипогликемическая терапия представлена практически двумя группами препаратов, преобладающими по удельному весу, – производными сульфонилмочевины и бигуанидами. Группа меглитинидов представлена практически в 1% от числа всех назначений. Не используются на практике представители тиазолидиндионов, группа ингибиторов α -глюкозидазы, препараты хрома. Анализ терапии артериальной гипертензии при СД дает возможность сделать заключение о том, что практика преобладающего назначения ингибиторов АПФ, антагонистов кальция недигидропиридинового ряда продленного действия и тиазидных диуретиков является оправданной и соответствует современным взглядам на терапию осложнений СД. Вместе с тем недостатком является отсутствие назначений антагонистов ангиотензиновых рецепторов, представленных в стандартах и обладающих высоким кардио- и нефропротективным эффектами, и относительно высокая частота назначений недигидропиридиновых антагонистов кальция непродленного действия. Анализ терапии осложнений СД свидетельствует о недостаточной информированности врачей-эндокринологов в вопросах клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. В условиях реальной практики оптимизация фармакотерапии может быть достигнута путем организации обучающих курсов по клинической фармакологии для врачей-эндокринологов, курсов лекций по доказательной медицине, информирующих о современных подходах

к лечению пациентов с СД типа 2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. *Диабетология*. М: Медицина, 2000.

2. Дедов И. И., Сунцов Ю. И., Кудрякова С. В. // *Сахарный диабет*. – 2000. – № 3. – С. 56–58.

3. Дедов И. И., Шестакова М. В., Максимова М. А. *Национальные стандарты оказания помощи больным сахарным диабетом. Федеральная целевая программа "Сахарный диабет": метод. рекомендации*. – М.: Медиа

Сфера, 2002.

4. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 21 октября 2004 г. №1344-р).

5. Регистр лекарственных средств в России. Энциклопедия лекарств. 10-й вып. – М., "РЛС-2003".

6. International Diabetes federation // *Diabetes and Cardiovascular Disease. Time to act*. – 2001. – P. 2–7.

7. Liebl A., Neiss A., Spannheimer A., et al. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.* – 2002. – Vol. 110. – P. 10–16.