

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ В г. КИШИНЕВ И г. КУРСК.

ГИКАВЫЙ Виктор, д.м.н., профессор, ПОВЕТКИН Сергей, д.м.н., профессор,
КЛЮЕВА Елена, к.м.н., доцент, ПОЛЬШАКОВА Ирина, к.м.н., профессор,
БАЧИНСИКИ Николае, д.м.н., профессор, ПОДГУРСКИ Лилия, к.м.н., доцент,
ЦУРКАН Лучия, к.м.н., доцент, КИААНУ Марин, ассистент

Государственный Университет Медицины и Фармации им. Николая Тестемицану, Молдова
Курский Государственный Медицинский Университет, Россия

Rezumat. Studiul farmacoepidemiologic al preparatelor utilizate în astmul bronșic în or. Chișinău și or. Kursk.

Introducere. Astmul bronșic ocupă locul 5 după maladiile cardiovasculare, ictus, cancer și diabet. Numărul bolnavilor cu astm bronșic se dublează fiecare 15 ani.

Materiale și metode. În baza anchetării medicilor din clinicile or. Chișinău și or. Kursk s-a analizat incidența prescrierii grupelor și preparatelor pentru tratamentul patogenetic și simptomatic al bolnavilor cu astm bronșic.

Rezultate. Studiul farmacoepidemiologic a demonstrat că pentru tratamentul astmului bronșic s-au prescris preparatele bronhodilatatoare și antiinflamatoare/antialergice în conformitate cu recomandările naționale și internaționale. Cel mai frecvent au fost indicați glucocorticoizii inhalatori (18-18,3%), ce corespunde recomandărilor GINA 2019. În cazul exacerbărilor maladiei se administrau beta-2-adrenomimeticele de durată scurtă (salbutamolul sau fenoterolul – 16,5-18%). În tratamentul formelor stabile ale astmului bronșic prioritar se utilizau beta-2-adrenomimeticele de durată lungă (13,4-15%) și asocierea lor cu glucocorticoizii inhalatori (13,1-16,3%), iar ca alternativă preparatele antileucotriene (6,4-8,2%). M-colinoblocantele cu durată scurtă și lungă, asocierea lor cu beta-2-adrenomimeticele de durată lungă erau prescrise în 4-6% cazuri. Aceste medicamente erau prescrise sub formă de preparate originale sau generice, în funcție de disponibilul pe piața farmaceutică.

Concluzii. Medicii din ambele orașe au prescris practic tot arsenalul de grupe și preparate, reieșind din stratificarea pacienților după categorii, particularitățile fenotipului astmului bronșic, accesibilității medicamentelor și complianței la tratament.

Cuvinte-cheie: astm bronșic, bronhodilatatoare, glucocorticoizi inhalatori, beta-2-adrenomimetice, M-colinoblocante, preparatele antinicotinice.

Summary. The pharmacoepidemiological study of drugs used in bronchial asthma in Chisinau and Kursk.

Introduction. Bronchial asthma occupies the 5 position after cardiovascular diseases, stroke, cancer and diabetes. The number of patients with bronchial asthma doubles every 15 years.

Materials and methods. Based on the investigation of the doctors from the Chisinau and Ch. Kursk it was analyzed the incidence of prescribing groups and preparations for the pathogenetic and symptomatic treatment of patients with bronchial asthma.

Results. The pharmacoepidemiological study has demonstrated that bronchodilator and anti-inflammatory/anti-allergic preparations were prescribed for the treatment of bronchial asthma in accordance with national and international recommendations. Inhaled glucocorticoids (18.-18.3%) were most commonly indicated, which corresponds to the recommendations of GINA 2019. Short-term beta-2-adrenomimetics (salbutamol or fenoterol - 16.5-18%) were administered in case of disease exacerbations. Long-term beta-2-adrenomimetics (13.4-15%) and their association with inhaled glucocorticoids (13.1-16.3%) were used as first choice in the treatment of stable forms of bronchial asthma, and as an alternative treatment - the antileukotrienic preparations (6, 4 to 8.2%). Short-term and long-acting M-cholinoblocks, their association with long-term beta-2-adrenomimetics were prescribed in 4-6% cases. These drugs were prescribed in the form of original or generic preparations, depending on the availability on the pharmaceutical market.

Conclusions. Doctors in both cities have practically prescribed the entire arsenal of groups and preparations, stemming from the stratification of patients by categories, the peculiarities of the asthma phenotype, the accessibility of medicines and compliance to treatment.

Key-words: bronchial asthma, inhaled glucocorticoids, beta-2-adrenomimetics, M-cholinoblocks, antileukotrienic preparations.

Резюме.

Введение. Бронхиальная астма занимает 5-е место после сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, рака и диабета. Число больных бронхиальной астмой удваивается каждые 15 лет.

Материалы и методы. Проводилось анкетирование врачей лечебных учреждений г. Кишинев и г. Курск с целью анализа частоты назначения групп и препаратов, применяемых для патогенетической и симптоматической терапии больных бронхиальной астмы.

Результаты. Фармакоэпидемиологическое исследование показало, что бронходилататоры и противовоспалительные/противоаллергические препараты для лечения бронхиальной астмы назначались в соответствии с национальными и международными рекомендациями. Наиболее часто отмечались ингаляционные глюкокортикоиды (18-18,3%), что соответствует рекомендациям GINA 2019. Бета-2-адреномиметики (сальбутамол или фенотерол - 16,5-18%) короткого действия назначались при обострениях заболевания. Для лечения стабильных форм бронхиальной астмы использовались бета-2-адреномиметики длительного действия (13,4-15%) и их сочетание с ингаляционными глюкокортикоидами (13,1-16,3%) а в качестве альтернативы антилейкотриеновые препараты (6, от 4 до 8,2%). М-холиноблокаторы короткого и длительного действия, их сочетание с бета-2-адреномиметиками длительного действия назначались в 4-6% случаев. Эти средства выписывались в форме оригинальных препаратов или генериков в зависимости от наличия на фармацевтическом рынке.

Выводы. Врачи обоих городов использовали для лечения больных бронхиальной астмой практически весь арсенал групп и препаратов, исходя из стратификации пациентов по категориям, особенностей фенотипов бронхиальной астмой, доступности препаратов и приверженности к лечению.

Ключевые слова: бронхиальная астма, бронходилататоры, ингаляционные глюкокортикоиды, бета-2-адреномиметики, М-холиноблокаторы, антилейкотриеновые препараты.

Введение. По частоте заболеваний бронхиальная астма (БА) занимает 5-е место после сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, рака и диабета. Согласно разным эпидемиологическим исследованиям число больных БА в мире варьирует от 235 до 339 млн, из которых 14% составляют дети. Отмечалось, что число больных БА удваивается каждые 15 лет. При опросе около 50-60% пациентов отмечали недостаточный контроль БА, что выражалось в более частых обострениях и необходимости госпитализации, а последние резко увеличивают затраты на лечение и оцениваемые годы инвалидности [1, 2].

В Российской Федерации по данным недавнего эпидемиологического исследования распространенность БА среди взрослых составляет 6,9%, а среди детей и подростков – около 10%. Большинство пациентов, страдающих БА, хорошо отвечают на традиционную терапию, достигая контроля заболевания. Однако существенная часть больных (20-30%) определенного фенотипа БА, могут быть рефрактерны к традиционной терапии. У них отмечается высокая частота обострений и обращений за неотложной медицинской помощью. В приемных отделениях и отделениях неотложной помощи стационаров развитых стран на долю больных с обострением БА приходится до 12% всех поступлений, причем 20-30% больных нуждаются в госпитализации в специализированные отделения и около 4% больных – в отделения реанимации и интенсивной терапии [11].

В Республике Молдова по данным специалистов Министерства Здравоохранения и

Социальной Защиты насчитываются около 160 000 больных БА (22,8 на 10 000) или почти 4% населения [7].

Вопросы контроля и лечения БА находятся под постоянным наблюдением Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ). В апреле 2019 года Глобальная инициатива по астме (GINA) опубликовала новые рекомендации, основанные на всестороннем обзоре данных о неблагоприятных результатах лечения только адреномиметиками короткого действия (КДАМ), а также их влияния на обострения и смертность от любой формы БА и решила, что в настоящее время имеются достаточно доказательства, чтобы рекомендовать взрослым и подросткам использовать не только КДАМ. Больные должны получать либо симптоматическое (при легкой форме астмы), либо ежедневное лечение, содержащее ингаляционные глюкокортикоиды (ИГК), чтобы снизить риск серьезных обострений. Варианты лечения для достижения положительных целей представлены в отчете о стратегии GINA 2019 [4, 8].

Цель исследования: анализ структуры выписываемых препаратов для лечения бронхиальной астмы врачами г. Кишинев (Республика Молдова) и г. Курск (Российская Федерация).

Материалы и методы. Проводилось одномоментное описательное исследование в период с февраля по сентябрь 2018 года, в ходе которого было осуществлено анкетирование врачей лечебных учреждений г. Кишинев и г. Курск с целью анализа частоты назначения групп и препаратов,

применяемых для патогенетической и симптоматической терапии больных БА. Разработанная анкета по исследованию фармакоэпидемиологических аспектов использования указанных классов препаратов, состояла из общей (специальность – пульмонолог или терапевт, место работы – поликлиника или стационар, стаж работы) и специальной части (частота назначения основных групп (БАМ, М-ХБ (М-холиноблокаторы), ИГК, СГК (системные глюкокортикоиды), МКС (метилксантины), АЛП (антилейкотриеновые препараты), АИЕ (антагонисты иммуноглобулина Е) и их представителей).

В анкетировании приняли участие 136 врачей – 65 в г. Курск (47,8%) и 71 в г. Кишинев (52,2%), из них 15 пульмонологов (11,3%) и 121 терапевт (88,7%). По стажу работы врачи распределились следующим образом: г. Курск – до 10 лет - 31 (47,7%), от 10 до 20 лет - 13 (20%), от 20 до 30 лет - 9 (13,8%) и от 30 до 40 лет – 12 (18,5%); г. Кишинев - до 10 лет - 29 (40,8%), от 10 до 20 лет - 27 (38%), от 20 до 30 лет - 9 (12,7%) и от 30 до 40 лет – 6 (8,5%). В исследовании участвовали 33 врача стационаров (24,2%) и 103 из поликлиник (75,8%), но если в г. Курск преобладали врачи поликлиник – 62 (95,4%), то в г. Кишинев врачи поликлиник составили 41 (57,8%), а стационаров 30 (42,2%). В специальной части анкеты врачи отмечали частоту назначения таких групп как бета-адреномиметики короткого (КДАМ) и длительного действия (ДДАМ), М-холиноблокаторы короткого (КДХБ) и длительного действия (ДДХБ), ИГК и СГК, МКС, АЛП и АИЕ.

Статистическую обработку данных проводили с помощью методов параметрической и непараметрической статистики [10, 12]. При сравнении дискретных величин в системе четырехпольных таблиц с помощью критерия χ^2 , последний оценивали с коррекцией на непрерывность по Йетсу. При наличии в одном из полей таблицы 2x2 значения признака менее 5, использовали точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Исследование выполнено в рамках договора о научно-практическом сотрудничестве между ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России и ОУ Государственный Университет Медицины и Фармации им. Николая Тестемицану, Республика Молдова.

Результаты и их обсуждение. Анализ статуса врачей, участвовавших в анкетировании, показал, что в обоих городах преобладали терапевты – 95,4% (62 чел.) в г. Курск и 83,4% (59 чел.) в г. Кишинев, а пульмонологи составляли соответ-

ственно 4,6% (3) и 16,9% (12) ($p < 0,05$). По стажу работы наибольшее число врачей было до 10 лет, 31 чел. (47,7%) в г. Курск и 29 чел. (40,8%) в г. Кишинев. Доктора со стажем работы от 10 до 20 лет (27 чел., 38%) преобладали в г. Кишинев, а в Курске – специалисты со стажем от 30 до 40 лет (12 чел., 18,5%), ($p < 0,05$). Представительство врачей, имеющих стаж работы от 20 до 30 лет было сопоставимым (12,7% и 13,8% соответственно). По месту работы в г. Кишинев распределение было почти равномерным – 30 чел. (42,2%) в стационарах и 41 чел. (57,8%) в поликлиниках, тогда как в г. Курск преобладали врачи поликлиник – 62 чел. (95,4%) и только 3 чел. (4,6%) из стационаров ($p < 0,001$). Анализ выписываемых препаратов - оригиналы или генерики - показал, что 30 врачей г. Курска (46,2%) назначали оригинальные препараты, а 35 чел. (53,8%) - генерики. Врачи г. Кишинев чаще выписывали генерические препараты - 59 чел. (83,1%) и реже оригинальные средства – 12 чел. (16,9%), ($p < 0,001$).

Сравнительный анализ структуры врачебных назначений лекарственных препаратов, применяемых для лечения БА, показал сопоставимость выписываемых групп за исключением достоверно более частого использования МКС ($p < 0,05$) - докторами г. Кишинев (таблица 1).

Таблица 1

Структура (%) назначения различных классов препаратов, применяемых при БА, врачами г. Курск и г. Кишинев

Группа препаратов	г. Курск	г. Кишинев	p
КДАМ	18,0	16,5	нд
ДДАМ	15,0	13,4	нд
КДХБ	6,4	5,7	нд
ДДХБ	5,5	5,7	нд
ИГК	18	18,3	нд
СГК	3,6	4,6	нд
ДДАМ+ДДХБ	3,9	3,7	нд
ДДАМ+ИГК	16,3	13,1	нд
МКС	5,0	10,0	*
АЛП	6,4	8,2	нд
АИЕ	1,9	0,8	нд

Примечание. Достоверность различий: * - $p < 0,05$. нд - недостоверно

Более углубленный анализ по отдельным представителям исследуемых групп препаратов показал, что больным с БА сальбутамол и фенотерол курские врачи назначали в равной степени, тогда как кишиневские доктора отдавали предпочтение сальбутамолу (67,2%, $p < 0,05$), а фенотерол применяли реже (21,9%, $p < 0,01$). Препараты из группы ДДАМ врачами обоих городов назначались почти с равной ($p > 0,05$) частотой (табл.2).

Единственным представителем группы КДХБ, назначаемый докторами Кишинев и Курска, был ипратропий. Врачи обоих городов практически с одинаковой частотой ($p>0,05$) назначали различные ДДХБ: аклидиний, гликопироний, тиотропий, умеклидиний (табл.2). Структура назначения ингаляционных глюкокортикоидов достоверно не различалась ($p>0,05$) в исследуемых регионах. Необходимо отметить, что в обоих городах доктора выписывали весь спектр ИГК, за исключением флунизолида врачами г. Курск. Кишиневские врачи несколько чаще назначали беклометазон (29,6%, против 27,7%), мометазон (11,3%, против

9,2%), флутиказон (28,3%, против 27,7%), тогда как курские доктора - будесонид (30,8%, против 22,5%). Из СГК врачи г. Курск назначали только преднизолон, тогда как г. Кишинев в 4 случаях и дексаметазон (табл.2).

Анализ назначений комбинированных препаратов показал, что доктора обоих городов выписывали представители группы ДДАМ+ДДХБ в сопоставимом ($p>0,05$) отношении. Препараты содержащие ДДАМ и ИГК врачи г. Курск и г. Кишинев использовали примерно с равной ($p>0,05$) частотой, хотя Курские врачи чаще выписывали будесонид+формотерол - 35,6%, тогда как

Таблица 2

Структура (%) назначения различных препаратов, применяемых при БА, врачами г. Курск и г. Кишинев

Группа препаратов	Международное непатентное название препаратов	г. Курск	г. Кишинев	p
		%	%	
КДАМ	Салбутамол	47,7	67,2	*
	Фенотерол	46,2	21,9	**
	Тербуталин	6,1	10,9	нд
ДДАМ	Салметерол	38,9	44,2	нд
	Формотерол	40,7	30,8	нд
	Вилантерол	7,4	3,8	нд
	Индакатерол	5,6	13,5	нд
	Олодатерол	7,4	7,7	нд
КДХБ	Ипратропий	100	100	нд
ДДХБ	Аклидиний	20	18,2	нд
	Гликопироний	15	18,2	нд
	Тиотропий	60	50	нд
	Умеклидиний	5	13,6	нд
	ИГК	Беклометазон	27,7	29,6
	Будесонид	30,8	22,5	нд
	Мометазон	9,2	11,3	нд
	Флутиказон	27,7	28,3	нд
	Циклесонид	4,6	7	нд
	Флунизолид	0	1,4	нд
СГК	Преднизолон	100	83,3	нд
	Другие (дексаметазон)	0	16,7	нд
ДДАМ+ДДХБ	Гликопироний+индакатерол	34,8	35,7	нд
	Тиотропий+олодатерол	52,2	50,0	нд
	Умеклидиний+вилантерол	13,0	14,3	нд
ДДАМ+ИГК	Беклометазон+формотерол	27,1	31,4	нд
	Будесонид+формотерол	35,6	17,6	нд
	Флутиказон+салметерол	28,8	41,2	нд
	Флутиказон+вилантерол	8,5	9,8	нд
МКС	Теофиллин	100	89,7	нд
	Аминофиллин	0	10,3	нд
АЛП	Зафирлукаст	39,1	37,5	нд
	Монтелукаст	60,9	59,4	нд
	Зилеутон	0	3,1	нд
АИЕ	Омализумаб	100	100	нд

Примечание. Достоверность различий: * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$. нд - недостоверно

кишиневские доктора – флутиказон+салметерол – 41,2% (табл.2).

Доля МКС во врачебных назначениях докторов обоих городов была незначительной. Врачи г. Курск выписывали только теofilлин, а доктора г. Кишинев - теofilлин и аминофиллин. Не выявлено существенных различий в назначении АЛП (зафирлукаст и монтелукаст), тогда как курские врачи чаще использовали АИЕ - омализумаб (табл.2).

Исходя из выше изложенного можно отметить, что врачи обоих городов назначали больным БА доступные препараты, руководствуясь современными рекомендациями и обзорами рандомизированных клинических исследований.

В основу выбора врачи ставят эффективность и безопасность противоастматических средств, форму БА и ее тяжесть, индивидуальные особенности больного, патогенетический подход и влияние назначенного лечения на симптомы болезни, качество жизни и прогноз [1, 2, 5, 6, 8, 13]. Следует отметить, что практические врачи располагают достаточно широким кругом научной литературы, который позволяет аргументированно назначать соответствующие группы препаратов или их комбинации. В этом отношении имеются данные об эффективности и безопасности ИГК [4, 6], ДДАМ [2, 4, 6,], ДДХБ [1, 5, 6], ИГК+ДДАМ [4, 8], МКС [9], АЛП и АИЕ [2, 3].

Согласно GINA 2019, в целях безопасности, не рекомендуют использование КДАМ для планового лечения БА. Больные должны получать либо лечение обусловленное симптомами (при легкой форме), либо ежедневно ИГК. Данные рекомендации основаны на рандомизированных контролируемых исследованиях, которые продемонстрировали, что при легкой форме БА ИГК снижали количество обострений (на 50%), улучшали контроль симптомов и улучшали качество жизни. Многочисленные исследования показали, что регулярное использование только КДАМ, даже краткосрочное применение их, ответственно за снижение эффективности и развитие побочных эффектов (повышенную гиперреактивность дыхательных путей, бронхоспазм и аллергические реакции, повышение эозинофильного воспаления, высвобождение медиаторов из тучных клеток), что увеличивало количество обострений заболевания, госпитализаций, а также смертность от БА. Проведенный в Великобритании обзор исследований смертности от БА показал, что 9% случаев

приходилось на пациентов, получавших только КДАМ, и 39% были связаны с избыточным их назначением [4, 8].

Выводы:

- врачи обоих городов использовали для лечения больных БА практически весь арсенал групп и препаратов, исходя из стратификации пациентов по категориям, особенностей фенотипов БА, доступности препаратов и приверженности к лечению;

- достаточно частое назначение КДАМ, по-видимому, обусловлено использованием по необходимости при легкой форме БА или для купирования приступов при обострений, а также за счет предпочтения больных в зависимости от удобств применения и доступности препаратов;

- увеличение доли назначения ИГК и их сочетания с ДДАМ обусловлено стремлением врачей к совершенствованию лечения больных БА на основе рекомендации GINA;

- расширение спектра выписываемых противоастматических средств обусловлено ростом числа препаратов зарегистрированных в странах, а также стремлением врачей к практическому применению принципов персонализированной медицины;

- некоторые ограничения к более широкому использованию ряда групп и препаратов (ИГК, ИГК+ДДАМ, ИГК+ДДХБ, АЛП, АИЕ), по-видимому, обусловлено способностью финансового обеспечения систем здравоохранения, регистрацией лекарств и необходимостью врачей учитывать приверженность больного к проводимому лечению.

Литература

1. Aalbers R, Park HS. *Positioning of Long-Acting Muscarinic Antagonists in the Management of Asthma*. Allergy Asthma Immunol Res. 2017 Sep;9(5):386-393.
2. Buhl R., Hamelmann E. *Future perspectives of anticholinergics for the treatment of asthma in adults and children*. Ther Clin Risk Manag. 2019 Mar 14;15:473-485.
3. Eger KA, Bel EH. *The emergence of new biologics for severe asthma*. Curr Opin Pharmacol. 2019 Jun 21;46:108-115.
4. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma management and Prevention*, 2019. www.ginasthma.org.
5. Goldstein S. *Clinical efficacy and safety of anticholinergic therapies in pediatric patients*. Ther Clin Risk Manag. 2019 Mar 14;15:437-449.
6. Maglione M., Poeta M., Santamaria F. *New Drugs for Pediatric Asthma*. Front Pediatr. 2019 Jan 16;6:432.

7. Protocol clinic național. *Astmul bronșic la adult*. 2013. 55 p.
8. Reddel H.K. et al. *GINA 2019: a fundamental change in asthma management*. European Respiratory Journal 2019 53: 1901046;
9. Zuo H et al. *Phosphodiesterases as therapeutic targets for respiratory diseases*. Pharmacol Ther. 2019 May;197:225-242.
10. Боровиков В.П., Боровиков И.П. *STATISTICA. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows*. М.; Филинь. 1998; 608с
11. *Бронхиальная астма*. Клинические рекомендации. 2019, 96с. http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf
- 12.. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. М.; Практика. 1999; 429с.
- 13.. Синопальников А.И. *Фиксированные комбинации бронходилататоров в лечении больных БА: проблема выбора*. Медицинский совет. 2018; 15, 96-100.