

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ II СТЕПЕНИ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ. ФОКУС НА АНТИАГРЕГАНТЫ

В.И. КОЗЛОВСКИЙ, О.М. КОВТУН, Т.Н. ДУСОВА, С.М. СОБОЛЕВ, М.С. ПЕЧЕРСКАЯ, Л.В. БАБЕНКОВА, С.П. КОЗЛОВСКАЯ

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №6. – С. 32-38.

THE RESULTS OF THE LONG-TERM MONITORING OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION OF THE 2ND DEGREE AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE. FOCUS ON ANTIPLATELET AGENTS

V.I. KOZLOVSKY, O.M. KOVTUN, T.N. DUSOVA, S.M. SOBOLEV, M.S. PECHERSKAYA, L.V. BABENKOVA, S.P. KOZLOVSKAYA

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2015;14(6):32-38.

Резюме.

Клинически обследовали 627 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) II степени и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) средней тяжести. Из них 236 получали традиционную антигипертензивную и бронхолитическую терапию (1 группа). У 215 пациентов к проводимой терапии добавляли аспирин в дозе 75 мг в сутки (2 группа) и у 176 – клопидогрел в дозе 75 мг в сутки (3 группа).

Результаты. Определено, что риск развития суммарного числа инсультов, инфарктов миокарда, летальных исходов в течение 2 лет в 8,4 раза (ДИ 4,38-12,6) больше при длительности артериальной гипертензии II степени и ХОБЛ более 10 лет, курящих, при гнойной мокроте во время обострений ХОБЛ.

В группе получавших традиционную терапию АГ и ХОБЛ зарегистрировано 10 таких значимых неблагоприятных событий, как инсульты, инфаркты миокарда и летальные исходы, во второй группе, при добавлении аспирина - 2, в третьей, при назначении клопидогрела – 1. Применение аспирина и клопидогрела сопровождалось достоверным снижением числа госпитализаций, вызовов скорой помощи, посещений поликлиник при приеме аспирина – в 1,5 раза, клопидогрела – в 1,8 раза по сравнению с традиционным лечением. Достоверных отличий в эффективности аспирина или клопидогрела не выявлено.

Вывод. Назначение аспирина или клопидогрела у пациентов с артериальной гипертензией II степени и хронической обструктивной болезнью легких средней тяжести сопровождается достоверным снижением суммарного числа инсультов, инфарктов миокарда и летальных исходов. Наиболее рационально назначение аспирина или клопидогрела у пациентов с длительностью артериальной гипертензии II степени и ХОБЛ более 10 лет, курящих и при наличии гнойной мокроты.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, прогнозирование инсультов, инфарктов миокарда, летальных исходов.

Abstract.

Clinical examination of 627 patients with arterial hypertension (AH) of the 2nd degree, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of moderate severity was conducted. 236 patients out of them received conventional antihypertensive and bronchodilator therapy (group 1). In 215 patients to the provided therapy aspirin at the dose of 75 mg per day (group 2) and in 176 cases clopidogrel at the dose of 75 mg per day (group 3) were added.

Results. It has been determined that the risk of the total number of strokes, myocardial infarctions, fatal outcomes within 2 years is 8,4 times (CI 4,38-12,6) higher when the duration of arterial hypertension of the 2nd degree and

COPD is more than 10 years, in smokers, in the presence of purulent sputum during exacerbations of COPD. In the group receiving conventional therapy for arterial hypertension and COPD 10 such significant adverse events as strokes, myocardial infarctions and deaths were registered. In the second group, where aspirin was added - 2, in the third group, where clopidogrel was administered - 1. The use of aspirin and clopidogrel was associated with significant reduction in the number of hospitalizations, emergency calls, visits to the polyclinics, when aspirin was received 1,5 times decrease was observed, in case of clopidogrel - 1,8 times compared to traditional treatment. No reliable differences in the effectiveness of aspirin or clopidogrel were revealed.

Conclusion. Aspirin or clopidogrel administration in patients with arterial hypertension of the 2nd degree and chronic obstructive pulmonary disease of moderate severity is accompanied by a significant reduction in the total number of strokes, myocardial infarctions and fatal outcomes. Aspirin or clopidogrel administration in patients with the duration of arterial hypertension of the 2nd degree and COPD for more than 10 years, in smokers and in the presence of purulent sputum is the most rational.

Key words: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, prediction of strokes, myocardial infarctions, fatal outcomes.

Хроническая обструктивная болезнь легких встречается почти у 10% взрослого населения и характеризуется значительными социально-экономическими затратами [1, 2]. Многими экспертами прогнозируется увеличение распространенности ХОБЛ как вследствие высокого уровня курения, так и загрязнения атмосферного воздуха [1, 3]. Заболевание характеризуется малосимптомностью на ранних стадиях развития, однако имеет неуклонно прогрессирующее течение с формированием морфологических изменений в бронхах и легких, что приводит к выраженной дыхательной недостаточности [1, 4]. ХОБЛ рассматривают как заболевание дыхательных путей и легких с системными проявлениями, к числу которых относятся снижение питательного статуса, дисфункция скелетных мышц, остеопороз, анемия и сердечно-сосудистые эффекты [1, 5]. У пациентов с ХОБЛ риск сердечно-сосудистой смерти повышен в 2-3 раза, причем ССЗ ответственны приблизительно за 50% всех летальных исходов [4, 5, 6]. Тяжелая и очень тяжелая ХОБЛ осложняется легочной гипертензией и хроническим легочным сердцем, в развитии которых играет роль гипоксемия, микроциркуляторные расстройства в виде агрегации клеточных элементов крови и закупорки капилляров, ремоделирование сосудистого русла легких.

ХОБЛ часто сочетается с артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца [5, 6]. При этом риск развития сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается в 2-3 раза [3, 6]. Артериальная гипертензия (АГ) встречается в среднем у 34% пациентов с ХОБЛ [1, 3, 6]. Полагают, что в патогене-

зе поражений сердечно-сосудистой системы значительную роль играют как одинаковые факторы риска: курение, малоподвижный образ жизни, гипоксия, системные эффекты хронического воспаления бронхиального дерева. Кроме этого определено, что как в повышении артериального давления, так и в ухудшении бронхиальной обструкции имеют значение нарушения микроциркуляции и, прежде всего, повышения агрегации тромбоцитов. Последующее повышение продукции ТхА2, факторов роста приводят к повышению как системного сосудистого тонуса, так и тонуса легочной артерии [1, 5, 7].

Адекватное лечение обострений ХОБЛ, своевременная коррекция эритроцитоза и гиперкоагуляции сопровождаются достоверным повышением выживаемости этой группы пациентов [1, 7].

Имеющиеся в литературе данные указывают на возможности применения антиагрегантной терапии с целью профилактики инсультов и инфарктов миокарда у пациентов с АГ и ХОБЛ, однако достоверных и убедительных доказательств эффективности длительной терапии этими препаратами не получено [3].

Следует отметить, что применение аспирина или клопидогрела ассоциировано с повышением риска желудочно-кишечных кровотечений. До настоящего времени нет и убедительных данных о безопасности длительного применения этой группы препаратов у пациентов с АГ и ХОБЛ [9].

Цель исследования – определение возможности и эффективности использования аспирина или клопидогрела для профилактики неблагоприятных событий в комплексной

терапии пациентов с артериальной гипертензией II степени и ХОБЛ.

Материал и методы

Обследовано 627 пациентов с артериальной гипертензией II ст., риск II-III и сопутствующим диагнозом ХОБЛ легкой и средней тяжести. Диагноз артериальной гипертензии и оценка риска проводилась на основании национальных рекомендаций 2010 г. Средний возраст составил $55,9 \pm 11,6$ лет. Мужчин было 412, женщин – 215. Длительность заболевания АГ составила в среднем $10,3 \pm 6,8$ лет. Оценка тяжести ХОБЛ определялась на основании результатов спирометрии с помощью прибора МАС-1 и данных клинического обследования [2].

Всем пациентам проводилась гипотензивная терапия, включающая ежедневный прием эналаприла 20-40 мг/сут, лизиноприла – 5-10 мг в сутки, периндоприла – 2-6 мг в сутки, гипотиозида 25-100 мг/сут, амлодипина 5-10 мг/сут, дилтиазема 90-180 мг/сут. У пациентов младше 60 лет достигался уровень артериального давления 140/90 мм рт.ст., у пациентов старше 60 – 150/90 мм рт.ст.

Бронхолитическая терапия включала: ипратропиума бромид и бета-2 агонисты длительного действия – форметерол, солметерол. При обострениях ХОБЛ у части пациентов назначались антибиотики и муколитики [2, 10].

Пациентов с артериальной гипертензией и ХОБЛ разделили на 3 группы, сравнимые по половому составу и возрасту, числу принимаемых антигипертензивных и бронхолитических препаратов. Все они получали традиционное антигипертензивное лечение и бронхолитическую терапию. 1-я группа, 236 человек (мужчины – 137, женщины – 99, средний возраст - $54,0 \pm 10,6$ лет) – только антигипертензивные препараты, 2-я – 215 человек (мужчины – 141, женщины – 74, средний возраст - $54,9 \pm 9,69$ лет) – антигипертензивное лечение и дополнительно аспирин в дозе 75 мг в сутки, 3-я, 176 человек (мужчины – 134, женщины – 42, средний возраст - $55,3 \pm 11,1$ лет) – дополнительно клопидогрел в дозе 75 мг в сутки.

Из исследования исключали пациентов с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, с острыми инфекционными заболеваниями, хронической почечной недостаточностью, сердечной недостаточностью более I

степени, нарушениями ритма сердца и проводимости, хроническими гепатитами и циррозом печени, бронхиальной астмой.

Регистрировали число инсультов, инфарктов миокарда, летальных исходов, госпитализаций, посещений поликлиник, вызовов скорой помощи (связанных как с патологией сердечно-сосудистой системы, так и обострениями ХОБЛ) в течение 1 года лечения в поликлинике под контролем участкового терапевта и двух последующих лет на основании анализа амбулаторных карт, историй болезни, регистрационных талонов скорой помощи, результатов аутопсий. Для получения сравнимых данных число неблагоприятных событий пересчитали на 100 пациентов.

Оценка желудочно-кишечных кровотечений проводилась по клиническим данным, определению изменений уровня эритроцитов в крови, наличию мелены, вызовов скорой помощи и госпитализаций.

Затраты на проведение лечебных мероприятий рассчитывались по данным за январь 2015 года в Витебске [11].

Материал обработан с помощью базы данных MS Excel и пакета статистических программ Statistica 8.0. Связь показателей оценивали с помощью коэффициента гамма-корреляции [12, 13].

Результаты

В процессе антигипертензивной терапии у пациентов основной и контрольной групп младше 60 лет достигался уровень артериального давления до 140/90 мм рт.ст., у пациентов старше 60 – до 150/90 мм рт.ст.

В группе пациентов, получавших только традиционное лечение, суммарное число инсультов и инфарктов миокарда было 10, что достоверно больше, чем у пациентов, получавших клопидогрел (1) или аспирин (2). Оказалось, что в группах, получавших антиагреганты отмечалось достоверное снижение числа госпитализаций, посещений поликлиник и вызовов скорой помощи (табл. 1).

Для сравнения динамики изменений частоты неблагоприятных событий в процессе традиционного лечения пациентов с ХОБЛ и артериальной гипертензией оценили число неблагоприятных событий в течение года, предшествовавшего началу контролируемого

Таблица 1 – Частота неблагоприятных событий у пациентов с АГ II степени и ХОБЛ при наблюдении в течение 2 лет при включении в лечение аспирина или клопидогрела

Группы пациентов	К-во пациентов	События						
		Инсульт (Инс)	Инфаркт (ИМ)	Лет исход (ЛИ)	Суммарное число Инс, ИМ, ЛИ	Госпитализации	Скорая помощь	Посещение поликлиник
АГ и ХОБЛ	236	5	2	3	10	62	37	94
АГ и ХОБЛ + аспирин	215	1	0	1	2*	38*	11*	67
АГ и ХОБЛ + клопидогрел	176	1	0	0	1*	25*	12*	71

Примечание: * - достоверное отличие от данных в группе контроля (p<0,05).

лечения, и пересчитали суммарное число неблагоприятных событий на 100 человек.

Оказалось, что в течение года до начала контролируемого лечения число событий было практически одинаковым во всех трех группах (рис. 1). Последующие 2 года 1 группе число событий и (P3) мало отчетливую тенденцию к повышению, а у пациентов, получавших аспирин или клопидогрел было достоверное снижение числа неблагоприятных эффектов (рис. 1, P2, P1).

Число инсультов, инфарктов миокарда, летальных исходов достоверно коррелировало с длительностью артериальной гипертензии более 10 лет (r=0,43), наличием гнойной мокроты в период обострений (r=0,58), длительностью ХОБЛ более 10 лет (r=0,42) и куре-

нием (r=0,38). Оказалось, что наличие суммы этих факторов у пациентов сопровождается повышением риска неблагоприятного события в 8,4 раза (ДИ 4,38-12,6) по сравнению с группой без них. Эти данные показывают возможность и необходимость выделения группы пациентов с этими параметрами и добавление в комплекс терапии препаратов, достоверно снижающих инсульты и инфаркты миокарда. Наиболее обоснованной группой таких средств являются антиагреганты, в частности клопидогрел или аспирин.

Следует отметить, что у всех пациентов с ХОБЛ и артериальной гипертензией, получавших аспирин или клопидогрел, не выявлялись признаки желудочно-кишечных кровотечений: уровень эритроцитов достоверно не ме-

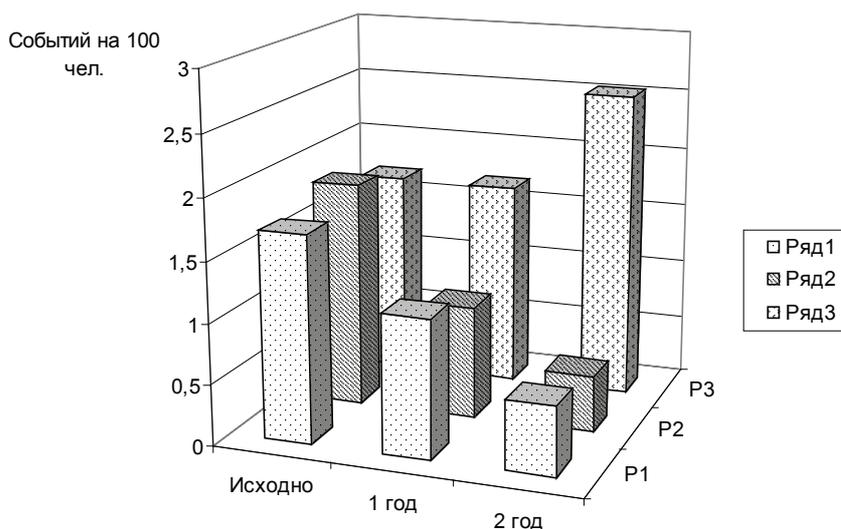


Рисунок 1 – Динамика числа неблагоприятных событий у пациентов с артериальной гипертензией и ХОБЛ при традиционной терапии и при назначении аспирина или клопидогрела.

Данные в пересчете на 100 пациентов. Исходно – данные за год до контролируемого лечения; P3 – группа 1 получавших только бронхолитическую и антигипертензивную терапию; P2 – группа 2 получавших дополнительно клопидогрел; P1 – группа 3, получавших дополнительно аспирин.

нялся, клинические признаки острых кровотечений отсутствовали, госпитализаций в связи с кровотечениями не наблюдали.

Применение аспирина или клопидогрела в комплексной терапии пациентов с артериальной гипертензией II степени в сочетании с ХОБЛ сопровождалось достоверным снижением затрат на проводимое лечение. Так, в группе получавших только антигипертензивное лечение и лечение ХОБЛ затраты на госпитализации, посещение поликлиник и вызова скорой помощи составили в среднем 594 763 бел. рублей на одного пациента, а при добавлении аспирина – 393 321 бел. рубль, или в 1,5 раза меньше. При применении клопидогрела затраты на одного человека составили 327 1336 бел. рублей, или в 1,8 раза меньше. Эти данные показывают экономическую целесообразность применения антиагрегантной терапии у пациентов с АГ II степени и ХОБЛ средней тяжести.

Обсуждение

Результаты исследования позволяют заключить, что у пациентов с артериальной гипертензией II степени и ХОБЛ отмечается достоверно более частое повышение суммарного числа таких неблагоприятных событий, как инсульты, инфаркты миокарда и летальные исходы. Эти события чаще в течение 2 лет в 8,4 раза (ДИ 4,38-12,6) при длительности ХОБЛ и артериальной гипертензии более 10 лет, наличии гнойной мокроты и продолжении курения.

Применение антиагрегантов, аспирина или клопидогрела, обеспечивает достоверное снижение суммарного числа инсультов, инфарктов миокарда и летальных исходов в течение 2 лет у пациентов с ХОБЛ и артериальной гипертензией, что сопровождается уменьшением затрат, связанных со снижением числа госпитализаций, вызовов скорой помощи, посещений поликлиник.

Наиболее рационально применение антиагрегантной терапии у пациентов с достоверным повышением риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Не удалось выявить и отличий в эффективности клопидогрела и аспирина в отношении снижения числа анализируемых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Поэтому оба препарата могли бы быть средством выбора в профилактических программах.

Следует отметить, что использованный подход в диагностике желудочно-кишечных кровотечений мог бы позволить диагностировать только тяжелые или средней тяжести кровотечения и только частично - кровотечения легкой степени [14]. В связи с этим рационально получить более детальную информацию о безопасности применения аспирина или клопидогрела у пациентов с ХОБЛ и артериальной гипертензией. Однако на основании полученных данных можно отметить, что в данном исследовании тяжелых желудочно-кишечных кровотечений не отмечалось.

Заключение

У пациентов с артериальной гипертензией II степени и ХОБЛ средней тяжести, получавших традиционную терапию, риск развития суммарного числа инсультов инфарктов миокарда, летальных исходов в течение 2 лет в 8,4 раза (ДИ 4,38-12,6) больше при длительности артериальной гипертензии II степени и ХОБЛ более 10 лет, курящих, при гнойной мокроте во время обострений ХОБЛ.

Применение аспирина или клопидогрела в комплексной терапии пациентов с АГ II степени и ХОБЛ ассоциировано с достоверным снижением суммарного числа таких значимых неблагоприятных событий, как инсульты, инфаркты миокарда и летальные исходы, а также снижением числа госпитализаций, вызовов скорой помощи, посещений поликлиник при приеме аспирина – в 1,5 раза, клопидогрела – в 1,8 раза по сравнению с традиционным лечением. Достоверных отличий в эффективности аспирина или клопидогрела не выявлено.

Наиболее рационально назначение аспирина или клопидогрела у пациентов с длительностью артериальной гипертензии II степени и ХОБЛ более 10 лет, курящих и при обострениях ХОБЛ с гнойной мокротой.

Литература

1. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 5–14.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни

- легких (пересмотр 2014 г.) : пер. с англ. / под ред. А. С. Белевского. – М. : Российское респираторное общество, 2015. – 92 с.
3. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD / G. C. Donaldson [et al.] // Chest. – 2010 May. – Vol. 137, N 5. – P. 1091–1097.
 4. Бова, А. А. Современные подходы к диагностике и лечению ишемической болезни сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких / А. А. Бова, Д. В. Лапицкий // Мед. новости. – 2007. – № 9. – С. 7–14.
 5. Задионченко, В. С. Артериальная гипертония при хронической обструктивной болезни легких / В. С. Задионченко. – М. : Анахарсис, 2005. – 176 с.
 6. Авдеев, С. Н. Сердечно-сосудистые заболевания у больных ХОБЛ: проблемы выбора лекарственных препаратов / С. Н. Авдеев, Г. Е. Баймаканова // Практ. пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 3–8.
 7. Реологические свойства крови и функция эндотелия у больных гипертонической болезнью / Е. В. Шляхто [и др.] // Кардиология. – 2004. – № 4. – С. 20–23.
 8. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертонии : нац. рек. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Кардиология», Бел. науч. о-во кардиологов. – Минск, 2010. – 52 с.
 9. Привалова, Е. Тактика антиагрегантной терапии у курящих пациентов с ХОБЛ / Е. Привалова, Н. Кузубова, О. Титова // Врач. – 2011. – № 3. – С. 29–32.
 10. Яшина, Л. А. Базисная терапия больных ХОЗЛ / Л. А. Яшина // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 2. – С. 9–11.
 11. Фармакоэкономика в кардиологии, онкологии и акушерстве / В. И. Козловский [и др.]. – Витебск : ВГМУ, 2014. – 238 с.
 12. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIKA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
 13. Боровиков, В. П. STATISTIKA: искусство анализа данных на компьютере / В. П. Боровиков. – СПб. : Питер, 2001. – 649 с.
 14. Маев, И. В. Диагностика и лечение неварикозных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта: взгляд врача общей практики / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый, Т. С. Оганесян // Фарма-тека. – 2011. – № 2. – С. 32–39.

Поступила 17.11.2015 г.

Принята в печать 11.12.2015 г.

References

1. Chuchalin AG. Khronicheskaja obstruktivnaja bolezni' legkikh i soputstvuiushchie zabolevaniia [Chronic obstructive pulmonary disease and associated diseases]. Pul'monologija. 2008;(2):5–14.
2. Belevskiy AS, red. Global'naja strategija diagnostiki, lechenija i profilaktiki khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh (peresmotr 2014 g.) [Global strategy of diagnostics, treatment and prophylaxis of a chronic obstructive pulmonary disease (revision of 2014)]: per s angl. Moscow, RF: Rossiiskoe resperatornoe obshchestvo; 2015. 92 p.
3. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. Chest. 2010 May;137(5):1091-7.
4. Bova AA, Lapitskiy DV. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniiu ishemicheskoi bolezni serdtsa u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'iu legkikh [Modern approaches to diagnostics and treatment of coronary heart disease at patients with a chronic obstructive pulmonary disease]. Med novosti. 2007;(9):7–14.
5. Zadionchenko VS. Arterial'naja gipertoniia pri khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh [An arterial hypertension at a chronic obstructive pulmonary disease]. Moscow, RF: Anakharsis; 2005. 176 p.
6. Avdeev SN, Baymakanova GE. Serdechno-sosudistyie zabolevaniia u bol'nykh KhOBL: problemy vybora lekarstvennykh preparatov [Cardiovascular diseases at sick HOBL: problems of a choice of medicinal preparations]. Prakt pul'monologija. 2008;(2):3–8.
7. Shlyakhto EV, Moiseeva OM, Emelyanov IV, Lyasnikova EA, Villevalde SV. Reologicheskie svoistva krovi i funktsiia endoteliia u bol'nykh gipertonicheskoi bolezni'iu [Rheologic properties of a blood and function of an endothelium at patients with an idiopathic hypertension]. Kardiologija. 2004;(4):20–3.
8. M-vo zdravookhraneniia Resp Belarus', Resp nauch-prakt tsentr «Kardiologija», Bel nauch o-vo kardiologov. Diagnostika, lechenie i profilaktika arterial'noi gipertenzii [Diagnostics, treatment and prophylaxis of arterial hypertension]: nats rek. Minsk, RB; 2010. 52 p.
9. Privalova E, Kuzubova N, Titova O. Taktika antiagregantnoi terapii u kuriashchikh patsientov s KhOBL [Tactics of antiagregantny therapy at the smoking patients with HOBL]. Vrach. 2011;(3):29–32.
10. [Basic therapy of sick HOZL]. Ukrain'skii pul'monologichnii zhurnal. 2012;(2):9–11.
11. Kozlovskiy VI, Zanko SN, Simanovich AV, Krylov EYu, Lesnichaya OV, Bogdan EL, Pishchenko YuA, Shilova SD, Soroka SA. Farmakoeconomika v kardiologii, onkologii i akusherstve [Farmakoeconomika in a cardiology, oncology and obstetrics]. Vitebsk, RB: VGMU; 2014. 238 p.
12. Rebrova OYu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannyx. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTIKA [Statistical analysis of medical data. Application of a package of the applied STATISTIKA programs]. Moscow, RF: Media Sfera; 2002. 312 p.

13. Borovikov VP. STATISTIKA: iskusstvo analiza dannykh na komp'utere [STATISTIKA: art of the analysis of data on the computer]. Saint-Petersburg, RF: Piter; 2001. 649 p.
14. Maev IV, Kucheryavyu YuA, Oganessian TS. Diagnostika i lechenie nevarikoznykh krvotochenii iz verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta: vzgliad vracha obshchei praktiki [Diagnostics and treatment of not varicose bleedings from the top departments of a digestive tract: view of the general practitioner]. Farmateka. 2011;(2):32-9.

Received 17.11.2015

Accept 11.12.2015

Сведения об авторах:

Козловский В.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Ковтун О.М. – аспирант кафедры факультетской терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Дусова Т.Н. – ассистент кафедры факультетской терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Соболев С.М. – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Печерская М.С. – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Бабенкова Л.В. – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Козловская С.П. – к.м.н., доцент кафедры общей и клинической биохимии, заместитель декана лечебного факультета УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра факультетской терапии. E-mail: k_vlad@tut.by – Козловский Владимир Иосифович.