

# Первые результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР III

М. В. Леонова<sup>1</sup>, Д. Ю. Белоусов<sup>2</sup>, Л. Л. Штейнберг<sup>1</sup>, А. А. Галицкий<sup>1</sup>, Ю. Б. Белоусов<sup>1</sup>,  
аналитическая группа исследования ПИФАГОР

<sup>1</sup> — ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, г. Москва

<sup>2</sup> — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

Артериальная гипертензия (АГ) относится к проблемным заболеваниям в России, что обусловлено высокой распространенностью и неудовлетворительными результатами лечения. Так, данные эпидемиологических исследований, проводимых в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» свидетельствует о сохраняющейся устойчивой тенденции к высокой распространенности АГ, которая по-прежнему составляет около 40 % взрослого населения России (40,4 % среди женщин и 37,2 % — среди мужчин) [1]. Несмотря на увеличение доли осведомленности (более 70 %) и доли охваченных лечением (более 50 %) среди пациентов с АГ, эффективность антигипертензивной терапии, определяемая по достижению целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт.ст.) составляет всего 21,5 % [1].

Изучение позиции врачей, осуществляющих лечение пациентов с АГ, представляет важное значение в улучшении результатов лечения в реальной практике: ведь первичным является назначение антигипертензивной терапии врачом, а вторичным — приверженность/комплаентность пациентов к назначенной терапии.

Для изучения фармакоэпидемиологии АГ в России в 2001–2002 гг. было проведено исследование ПИФАГОР I–II [2, 3]. Результаты исследования отражали эффективность внедрения в клиническую практику первых национальных рекомендаций по диагностике и лечению АГ (ВНОК, 2001 г.) и место «старых» и «новых» классов антигипертензивных препаратов (ГП). За прошедшее время пересмотр национальных рекомендаций состоялся в 2004 г. и 2008 г. В них были учтены результаты последних крупных многоцентровых клинических исследований и мета-анализов,

касавшиеся концепции применения основных классов ГП и роли комбинированной терапии. В этой связи, в 2008 г. был инициирован новый этап фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III, первые результаты которого представлены в статье.

## Материалы и методы

Дизайн фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III основан на опросе врачей и пациентов с АГ.

Опрос врачей, работающих в различных ЛПУ и имеющих постоянную практику лечения больных с АГ, проводился с помощью специально разработанных анкет, включающих 8 вопросов об особенностях использования ГП. Анкеты поступали с мая по октябрь 2008 г. из 38 городов России; списки городов и руководителей исследовательских групп, участвовавших в сборе анкет, опубликованы ниже.

961 анкета врачей была признана валидной для обработки. Обработка анкет проводилась с применением современных компьютерных технологий и программы FormReader («АВВУ», Россия).

Общая характеристика участников исследования: 63 % терапевтов, 25 % кардиологов и 12 % врачей других специальностей (клинические фармакологи, эндокринологи и др.); 55 % врачей амбулаторно-поликлинического звена, 42 % врачей стационаров, 3 % врачей из других ЛПУ.

## Результаты и обсуждение

Главным вопросом анкеты было изучение структуры ГП, которые используются врачами для лечения больных с АГ. Основу врачебных назначе-

ний больным с АГ составили 4 класса препаратов: ингибиторы АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы, диуретики и антагонисты кальция, суммарная доля которых достигает 88 % (рис. 1). Распределение их долей в общей структуре оказалось равномерным с небольшим преимуществом ингибиторов АПФ (25 %) и меньшей долей антагонистов кальция (18 %). Доля нового класса ГП — антагонистов рецепторов АТII составила 8 %. Остальные классы ГП имели совсем малую долю среди ответов врачей: доля препаратов с центральным механизмом действия — 3 %, доля  $\alpha$ -адреноблокаторов — 1 %.



Рис 1. Общая структура назначаемых врачами классов ГП (доли, %)

Сравнение полученных результатов с результатами исследования Пифагор I (2002 г.) показало уменьшение доли ингибиторов АПФ на 22 % и  $\beta$ -блокаторов на 16 %, увеличение доли антагонистов кальция на 20 % и почти 5-кратное увеличение доли антагонистов рецепторов АТII (8 % против 1,7 % в 2002 г.) (рис. 2).

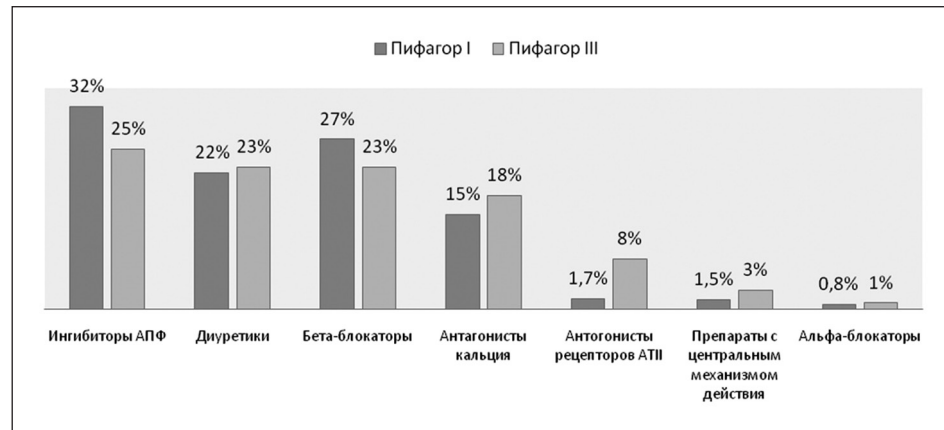


Рис. 2. Сравнение долей различных классов ГП по данным исследований ПИФАГОР III и ПИФАГОР I (доли, %)

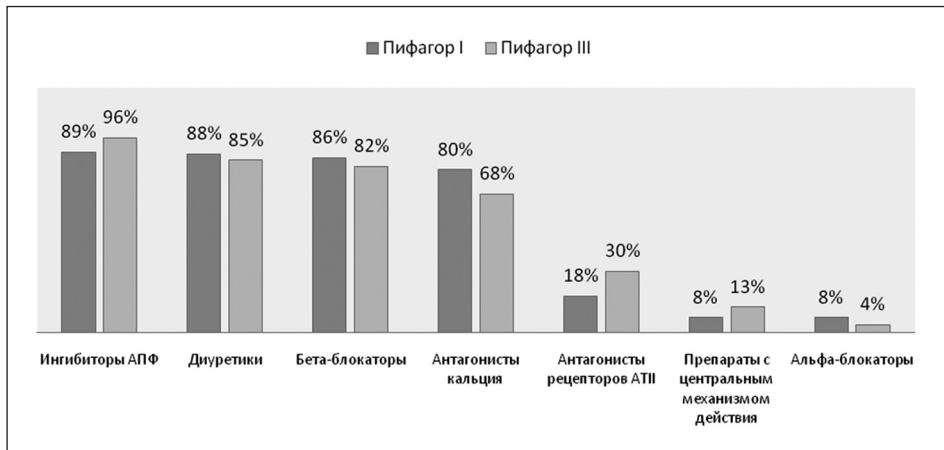
Анализ частоты назначения врачами различных классов ГП выявил, что наиболее часто назначаемыми препаратами остаются ингибиторы АПФ (95,8 % в сравнении с 88,7 % в 2002 г.). Частота назначения  $\beta$ -блокаторов, диуретиков и  $\alpha$ -адреноблокаторов не претерпела существенных изменений. Отмечена тенденция к уменьшению частоты назначения антагонистов кальция (68,2 % против 80,1 % в 2002 г.) и препаратов с центральным механизмом действия (7,5 % против 12,7 % в 2002 г.) и, наоборот, значительный рост частоты назначения антагонистов рецепторов АТII (30,2 % против 17,9 % в 2002 г.) (рис. 3).

Важное значение представляет анализ структуры каждого класса ГП по разным препаратам и торговым наименованиям.

Так, основу класса ингибиторов АПФ составили 5 препаратов: эналаприл (21 %), лизиноприл (19 %), периндоприл (17 %), фозиноприл (15 %) и рамиприл (10 %); их совокупная доля превысила 82 %. Доли остальных представителей класса ингибиторов АПФ составили менее 5 % (рис. 4).

В сравнении с результатами ПИФАГОР I доля каптоприла потеряла свое лидирующее положение в ряду ингибиторов АПФ и уменьшилась в 3,5 раза (6 % против 21 % в 2002 г.). Отмечается уменьшение доли эналаприла (на 25 %) и увеличение доли лизиноприла (на 35 %). Изменение соотношения долей этих препаратов объясняется их различиями в фармакологии и фармакокинетике: лизиноприл, не являясь пролекарством, характеризуется гидрофильностью, большим периодом полувыведения, полной почечной экскрецией в активном виде. Такие свойства обеспечивают лизиноприлу продолжительностью действия 24 ч при однократном приеме в сутки, быстроту достижения гипотензивного эффекта и нефропротективного эффекта (уменьшение протеинурии) [4]. Увеличились доли и других ингибито-

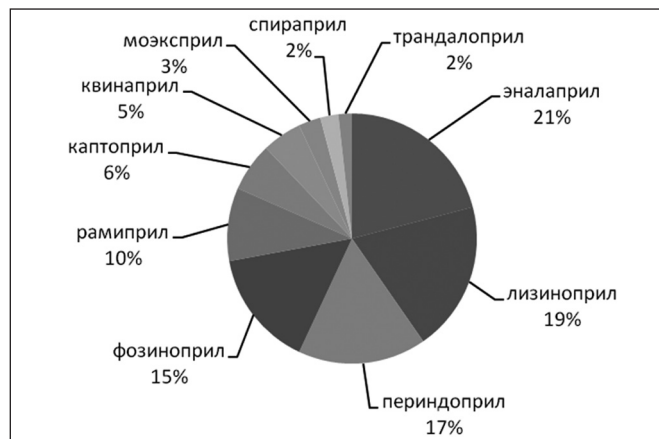
ров АПФ, обладающих более высокими липофильностью, продолжительностью действия и влиянием на тканевом уровне: периндоприла (на 21 %), рамиприла (на 50 %) и, особенно, фозиноприла (на 150 %) (рис. 5). Столь значительному росту места фозиноприла не могли не способствовать крупные Российские клинические исследования, посвященные изучению его клинической и экономической эффективности в усло-



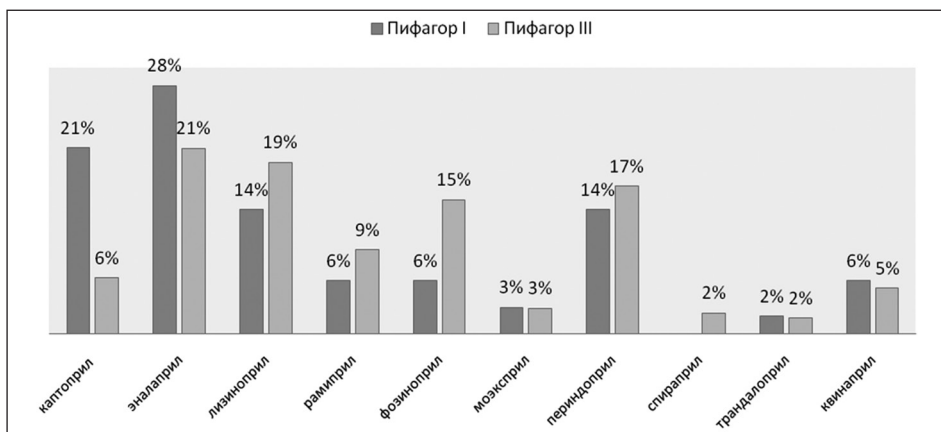
**Рис. 3.** Сравнение частоты назначения различных классов ГП по данным исследований ПИФАГОР III и ПИФАГОР I (%)

виях реальной практики в России (ФЛАГ, ФАГОТ).

В классе ингибиторов АПФ врачи назвали 31 торговых наименований препаратов, которые они назначают пациентам с АГ. Наиболее часто врачи используют престариум (51 % опрошенных врачей), диротон (47 %), энап (38 %), эналаприл (30 %) и моноприл (32 %).



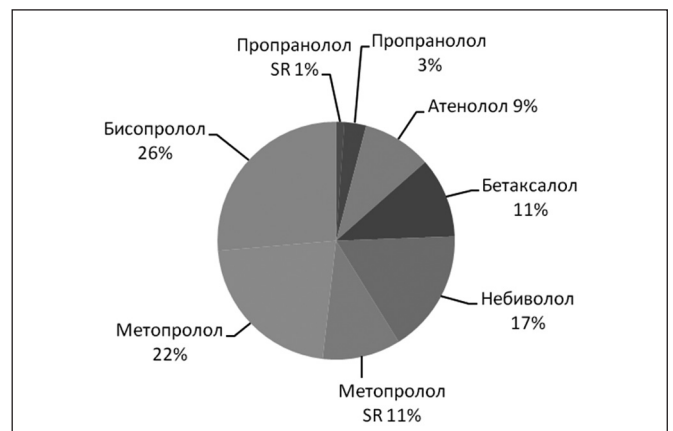
**Рис. 4.** Структура распределения препаратов класса ингибиторов АПФ (доли, %)



**Рис. 5.** Сравнение структуры класса ингибиторов АПФ по данным исследований ПИФАГОР III и ПИФАГОР I (доли, %)

По результатам опроса врачей основу класса  $\beta$ -блокаторов составили лекарственные формы метопролола (33 %) и бисопролол (26 %), чуть меньшая доля принадлежит небиволу (17 %) и бетаксалолу (11 %) (рис. 6). Метопролол представлен лекарственной формой быстрого высвобождения (22 %) и контролируемого высвобождения (11 %), причем увеличение доли метопролола наблюдается именно за счет метопролола SR/CR. Вместе с тем, ле-

карственные формы метопролола с контролируемым высвобождением были разработаны для улучшения переносимости терапии и возможности достижения целевых доз у больных с ХСН, что доказано повышает их выживаемость. В настоящее время нет убедительных данных о преимуществах этих лекарственных форм метопролола в лечении АГ.



**Рис. 6.** Структура распределения препаратов класса  $\beta$ -блокаторов (доли, %)

В 2002 г. основу класса  $\beta$ -блокаторов представляли атенолол, метопролол и пропранолол (их совокупная доля 77 %). По данным ПИФАГОР III наблюдается значительное уменьшение доли пропранолола в разных лекарственных формах (4 % против 20 % в 2002 г.) и атено-

лола (9 % против 31 % в 2002 г.). Таким образом, врачи не рассматривают «старый» пропранолол в качестве современного ГП, а уменьшение доли атенолола вероятно связано с влиянием результатов крупных мета-анализов последних лет, показавших не только отсутствие преимуществ атенолола перед другими β-блокаторами и другими классами ГП по влиянию на отдаленные исходы АГ, но также наличие неблагоприятных метаболических эффектов и повышение риска развития сахарного диабета [5, 6, 7]. Наряду с этим возросла значимость новых препаратов класса β-блокаторов — бисопролола (26 % против 10 %), бетаксалолола (11 % против 3 %), небиволола (17 % против 10 %) (рис. 7).

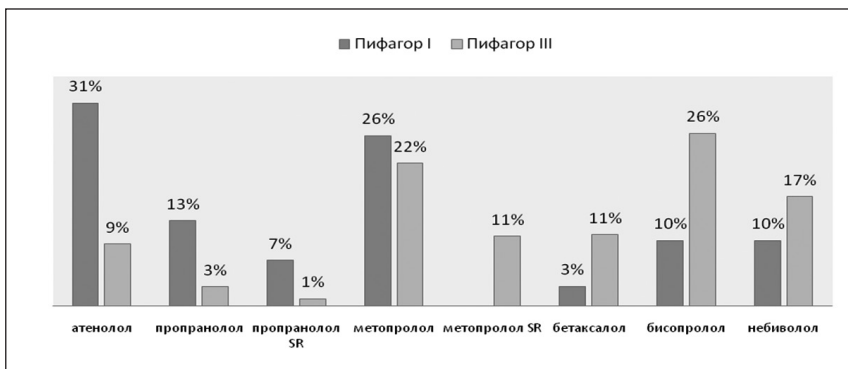


Рис. 7. Сравнение структуры класса β-блокаторов по данным исследований ПИФАГОР III и ПИФАГОР I (доли, %)

В классе β-блокаторов врачи указали 33 торговых наименования препаратов; среди них наиболее часто назначают конкор (75 % опрошенных врачей), эгилек (41 %), беталок-зек (21 %) и локрен (24 %).

Третье место в структуре ГП по результатам опроса врачей занимает класс диуретиков, представленный на 2/3 индапамидом и на 1/3 гидрохлортиазидом; доля фуросемида составила 6 %. В сравнении с данными 2002 г. отмечается существенное увеличение доли индапамида, особенно за счет ретардной формы, что согласуется с результатами крупных международных исследований по доказательству ее эффективности как по влиянию на «суррогатные» точки АГ (регресс ГЛЖ, исследование LIVE, регресс МАУ, исследование NESTOR) так и по влиянию на отдаленные конечные точки (исследования HUYET). Кроме того, в России были проведены крупные многоцентровые клинические исследования арифона-ретард (АРГУС, АРГУС-2, МИНОТАВР), показавшие высокую эффективность и безопасность препарата в условиях реальной практики. Уменьшение доли гидрохлортиазидов в приверженности врачей для лечения АГ объясняется данными мета-анализа о наибольшей частоте новых случаев сахарного диабета при его

применении, при этом относительный риск развития сахарного диабета условно принят за 1,0 именно для диуретика [7]. В ряду класса диуретиков врачи называют 21 торговых наименований, среди которых по частоте назначения лидируют гипотиазид (63 %), арифон (34 %) и арифон-ретард (28 %).

Четвертым по частоте назначения врачами является класс антагонистов кальция. Лидирующее положение среди всех препаратов занимает антагонист кальция III поколения амлодипин (доля 31 %); его доля возросла более чем вдвое в сравнении с 2002 г. (рис. 8). Суммарная доля «старых» препаратов короткого действия (нифедипин, дилтиазем, верапамил) уменьшилась с 45 % до 27 %, а доля лекарственных форм пролонгированного действия (ретардных форм) — увеличилась с 33 % до 40 % (рис. 9).

Значительному возрастанию роли амлодипина в лечении пациентов с АГ неразрывно связано с результатами нескольких крупнейших международных клинических исследований (ALLHAT, ACSOT, VALUE, PREVENT, CAMELOT), показавшими высокую гипотензивную эффективность препарата, что обеспечивает предупреждение риска развития

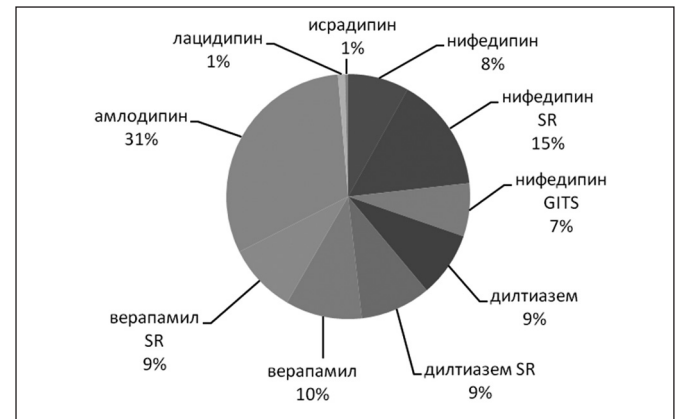


Рис. 8. Структура препаратов класса антагонистов кальция (доли, %)

сердечно-сосудистых осложнений, но и клинически значимый антиатеросклеротический эффект прежде всего по регрессу каротидного атеросклероза у пациентов с АГ. Среди ретардных форм нифедипина врачи стали использовать нифедипин ГИТС (7 % против 0 % в 2002 г.), представляющий наиболее оптимальную форму контролируемого высвобождения нифедипина для длительного контроля уровня АД. Данная лекарственная форма нифедипина в двух



крупных международных клинических исследованиях доказала возможность благоприятного влияния на прогноз и снижения риска развития коронарных и церебральных осложнений как у пациентов с АГ (исследование INSIGHT), так и пациентов с ИБС (исследование ACTION).

Таким образом, в структуре класса антагонистов кальция по данным опроса врачей доля препаратов пролонгированного действия, имеющих наиболее важное значение для достижения эффективности и безопасности антагонистов кальция при длительном применении, существенно возросла (до 73%), в то время как в 2002 г. их доля составляла лишь 55% (рис. 9).

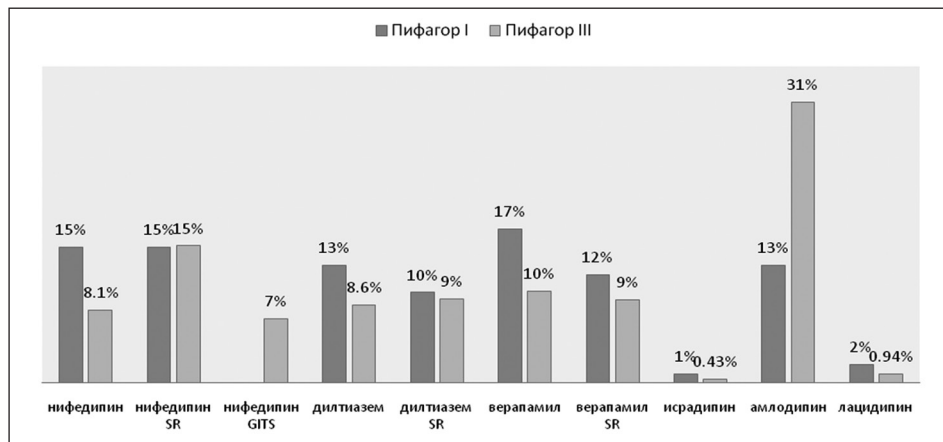


Рис. 9. Сравнение структуры класса антагонистов кальция по данным исследований ПИФАГОР III и ПИФАГОР I (доли, %)

В классе антагонистов кальция врачи отметили 45 различных торговых наименований, что связано с большим многообразием лекарственных форм препаратов. Наиболее часто врачи называли амлодипин (34% опрошенных врачей), нормодипин (29%) и норваск (27%). В ряду препаратов нифедипина врачи указали 16 торговых наименований; наибольшая частота назначения приходится на формы короткого действия кордафлекс и коринфар (12% и 10% опрошенных врачей), из форм пролонгированного действия наибольшую частоту имеет кордипин XL и коринфар-ретард (8% и 6,9%, соответственно).

Доля нового класса ГП антагонистов рецепторов АП II составляет 8% в приверженности врачей. Как и в 2002 г. наиболее часто врачи назначают лозартан (его доля составляет 34%) и валсартан (22%); доли других препаратов (ирбесартан, телмисартан и кандесартан) не превышают 10% (рис. 10).

В классе антагонистов рецепторов АТ II врачи указали 14 торговых наименований; чаще всего врачи отмечали лозап (36%), теветен (22%) и диован (22%).

Среди препаратов класса  $\alpha$ -блокаторов основную долю представляет доксазозин (72%).

Анализ структуры препаратов с центральным механизмом действия показал, что наибольшая доля принадлежит препаратам II поколения: моксонидину (56%) и рилменидину (17%); доля клофелина уменьшилась вдвое (27% против 48% в 2002 г.), но по частоте назначения его указали 22% опрошенных врачей.

По данным опроса, при выборе ГП врачи учитывают такие факторы, как сопутствующие заболевания (91% опрошенных врачей), степень повышения АД (89%), наличие поражения органов-мишеней (83%), возраст пациентов (77%), которые позволяют индивидуализировать выбор фармакотерапии в эмпирическом подходе лечения АГ.

С другой стороны, врачи указали и такие факторы как степень доказанности эффективности (69%), стоимость препарата и социальный статус пациента (66%), которые по рекомендациям ВОЗ также имеют важное значение в достижении высокой эффективности антигипертензивной терапии. Значительно реже учитывается опыт лечебного учреждения — 17% и реклама — 3%.

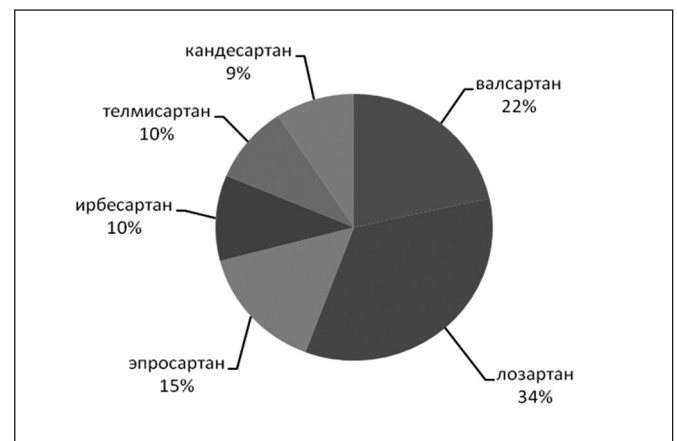


Рис. 10. Структура препаратов класса антагонистов рецепторов АП II (доли, %)

Важное значение при проведении антигипертензивной терапии имеет не только выбор ГП, но и критерии оценки эффективности лечения. С 2001 года в международные и национальные рекомендации по лечению АГ было введено понятие «целевого уровня АД», как уровня при котором достигается максимальное снижение риска развития осложнений

АГ. Один из вопросов анкеты был посвящен анализу позиции врачей по уровню снижения АД у пациентов с АГ. 70 % опрошенных врачей указали на целевой уровень АД 140/90 мм.рт.ст. и менее; еще 6 % указали на необходимость достижения более низкого уровня (до 130/80 мм рт.ст.) у пациентов высокого риска, с сопутствующим сахарным диабетом, почечной недостаточностью, что полностью соответствует настоящим рекомендациям ВНОК. Однако, 18 % врачей по-прежнему предпочитают снижать АД до «рабочего уровня», а 9 % считают «идеальным» снижение АД до 110/70–130/90 мм.рт.ст. для всех пациентов с АГ.

В рекомендациях последних лет (ВНОК 2004 г., 2008 г.) повышается роль комбинированной антигипертензивной терапии для достижения лучших результатов лечения и увеличения доли пациентов, имеющих целевой уровень АД. В исследовании ПИФАГОР I около 50 % врачей использовали тактику монотерапии (в соответствии с рекомендациями тех лет) в лечении пациентов с 1 и 2 степенью АГ. Анализ предпочтения врачей в вопросе тактики назначения ГП показал, что подавляющее большинство врачей (около 70 %) в настоящее время предпочитают использовать комбинированную антигипертензивную терапию в лечении пациентов с АГ и лишь 28 % врачей остаются приверженными к поиску эффективной монотерапии (рис. 11). Чаще всего при проведении комбинированной антигипертензивной терапии врачи назначают свободные комбинации ГП, реже — фиксированные комбинации и 29 % назначают низкодозовые комбинации. Эти данные согласуются с современными тенденциями по повышению роли комбинированной терапии в лечении АГ, основанной на результатах последних крупных клинических исследований (ASCOT-BLA, ACCOMPLISH).

Большинство опрошенных врачей предпочитают назначать комбинации на основе диуретиков: комбинацию ингибиторов АПФ с диуретиком или ком-

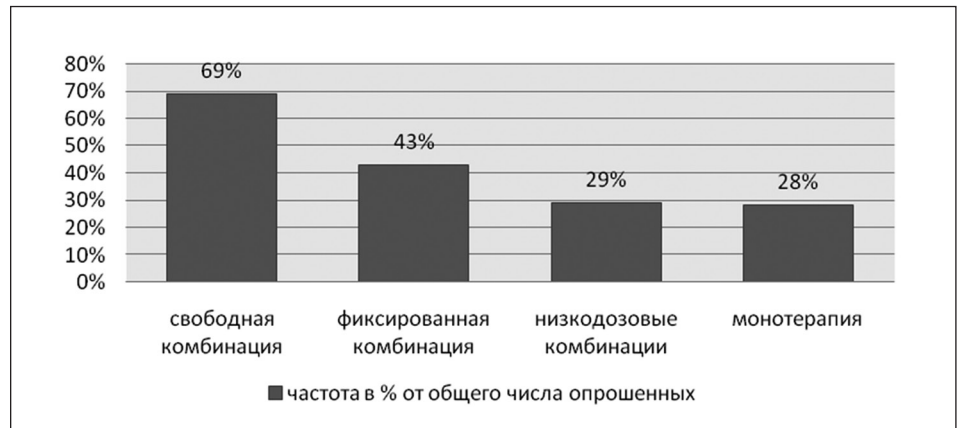


Рис. 11. Тактика назначения гипотензивных препаратов

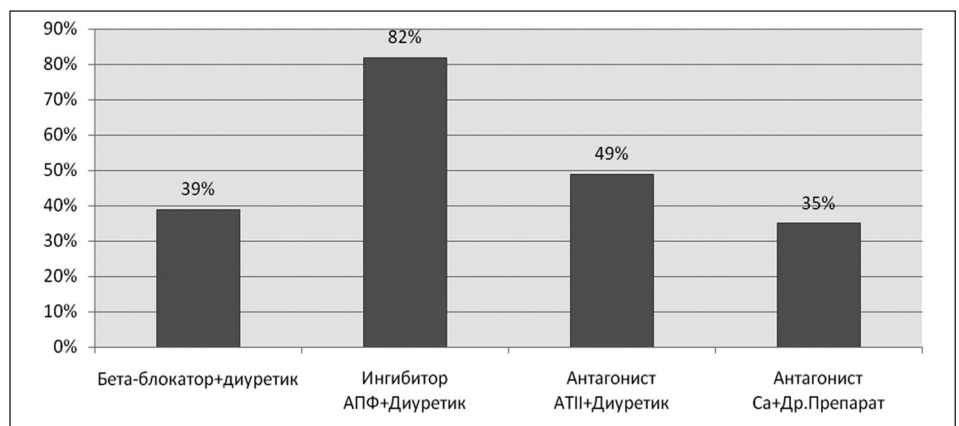


Рис. 12. Приверженность врачей к различным комбинациям гипотензивных препаратов (частота, %)

бинацию  $\beta$ -блокаторов с диуретиком. Вместе с тем, около 50 % врачей используют другие возможности современной комбинированной терапии, не содержащей диуретики: комбинации антагонистов кальция с ингибиторами АПФ или  $\beta$ -блокаторами (рис. 12).

Из современных фиксированных комбинированных препаратов 82 % опрошенных врачей предпочитают использование сочетаний ингибитора АПФ с диуретиком, антагонистов рецепторов АТII с диуретиком (49%),  $\beta$ -блокаторов с диуретиков (39%) и антагонистов кальция с другим препаратом (35%). Среди торговых наименований чаще всего врачи называют низкодозовый препарат Нолипрел (40 % опрошенных врачей), Энап-Н (26%), Лозап плюс (27%), Энап-НЛ (18%) и Ко-ренитек (18%), Экватор (17%).

### Заключение

1. Анализ позиции врачей при проведении антигипертензивной терапии в реальной практике показал соответствие современным национальным рекомендациям по диагностике и лечению АГ.

2. При выборе ГП врачи используют рекомендуемых ВОЗ/МОАГ факторы, включающие факторы риска, факторы, влияющие на прогноз, степень доказательности эффективности и безопасности ГП, социально-экономический статус пациентов.

3. Врачи показали приемлемость понятия «целевого» уровня АД в качестве критерия оценки эффективности антигипертензивной терапии.

4. Врачи стали адекватно оценивать и учитывать преимущества и недостатки разных классов ГП при эмпирическом выборе терапии, основанные на современных данных доказательной медицины. В результате распределение основных классов ГП при выборе врачами стало более сбалансированным. Качественно изменилась структура назначаемых ГП: значительно сократилась доля «старых» препаратов короткого действия, а также препаратов, имеющих неблагоприятный профиль безопасности. Врачи показали высокую приверженность к использованию оригинальных ГП (их доля составила 43,3%). Врачи активнее стали использовать комбинированную антигипертензивную терапию, применяя фиксированные и низкодозовые комбинации.

*Исследование выполнено при поддержке РГНФ (грант 09-06-00192 а).*

**Аналитическая группа исследования ПИФАГОР выражает благодарность всем участникам исследования, в том числе руководителям центров:**

Морозовой Т.Е., Андрушишиной Т.Б. (Москва); Косьяковой Н.И. (Пущино, Мос. Обл.); Трофимовой Н.Н. (Наро-Фоминск, Мос. Обл.); Морозову С.Л. (Санкт-Петербург); Чернову Ю.Н., Батищевой Г.А. (Воронеж); Козлову С.Н., Рачиной С.А. (Смоленск); Филиппенко Н.Г. (Курск); Бочоришвилли М.И. (Липецк); Шмыковой Е.А. (Белгород); Хохлову А.Л. (Ярославль); Барабашкиной А.В. (Владимир); Петровской Е.В. (Самара), Верижниковой Е.В. (Саратов); Дмитриевой О.А., Гудовой Е.Н. (Саранск); Батурину В.А. (Ставрополь); Орловой Е.А., Вязовой И.В. (Астрахань); Башировой С.Б. (Махачкала); Смоленской О.Г. (Екатеринбург); Габбасовой Л.А. (Челябинск); Сидоренковой Н.Б. (Барнаул); Зайцевой О.Е. (Уфа); Бочановой Е.Н. (Красноярск); Трапезниковой Б.В. (Сургут); Ронь Г.А. (Ноябрьск); Филатову А.П., Гомовой Т.А. (Тула), Слободенюк Е.В. (Хабаровск); Болдановой Н.Ю., Мацаковой С.В. (Элиста); Данильченко О.А., Елисеевой Е.В. (Владивосток).

**Литература**

1. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и соавт. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. // Российский кардиологический журнал, 2006, № 4, стр. 45–50.
2. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Первое Российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертонии. // Качественная клиническая практика 2002, № 3, стр. 47–53.
3. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии в России (ПИФАГОР). // Кардиология 2003, № 11, стр. 23–26.
4. Еремича Ю.Н., Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Тарасов А.В. и соавт. Влияние современных антигипертензивных препаратов на микропротеинурию. // Фарматека 2003, № 12, стр. 101–108
5. Carlberg B., Samuelsson O., Lindholm L.H. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? // Lancet 2004, v. 364, p. 1684–1689.
6. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should  $\beta$ -blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. // Lancet 2005, v. 366, p. 1545–1553.
7. Elliott W., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. // Lancet 2007, v. 369, p. 201–207.