

Окончательные результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертонией в РФ

От имени аналитической группы исследования ПИФАГОР:

Ю.Б.Белоусов, Е.В.Шляхто, М.В.Леонова, Д.Ю.Белоусов, А.В.Быков, А.С.Бекетов

В настоящее время сформулированы международные и пересматриваются отечественные рекомендации по лечению больных артериальной гипертонией (АГ) [1]. Однако имеется существенная дистанция между научными фактами и реальной клинической практикой лечения пациентов с АГ. Для обеспечения эффективного внедрения современных принципов терапии АГ в 2002 г. во всех федеральных округах России было организовано фармакоэпидемиологическое исследование ПИФАГОР. I фаза исследования включала проведение систематизированного опроса врачей с целью выявления их приверженности выполнять современные рекомендации [2]. Проведенный фармакоэпидемиологический анализ антигипертензивных препаратов, основанный на опросе врачей разных регионов России, показал хороший уровень их подготовленности. Врачи отходят от изолированного лечения АГ и внедряют в медицинскую практику общую оценку риска развития сердечно-сосудистых осложнений при выборе терапии. Специалисты полагают, что такой общий подход повысит качество и эффективность лечения больных. Однако, несмотря на рекомендации [3–5] о необходимости использования диуретиков и β -адреноблокаторов в качестве средств первого ряда терапии, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) используются врачами гораздо чаще. Причем удельная доля ИАПФ по приверженности врачей в центре России выше, чем на востоке страны. Современной тенденцией, выявленной в результате опроса врачей, является высокая частота применения комбинированной терапии в лечении больных АГ. Но преимущества этого подхода могут быть сведены на нет ухудшением комплаентности такого лечения больными. Для улучшения комплаентности лишь небольшая часть врачей использует фиксированные комбинации. Медицинское сообщество готово принять новые комбинации хорошо изученных препаратов; некоторые специалисты приветствовали бы появление препаратов, содержащих три лекарственных вещества (например, диуретик, β -адреноблокатор и статин), но такие лекарства в настоящее время в РФ не исследуются.

II фаза исследования ПИФАГОР включала проведение систематизированного опроса пациентов с АГ. Целью такого опроса являлось изучение фармакоэпидемиологии гипотензивных препаратов (ГП), а также оценка приверженности больных к лечению АГ, их понимания необходимости постоянного лечения, выполнения всех рекомендаций врача, степени контроля (самоконтроля) за уровнем артериального давления (АД), удовлетворенности лечением.

Опрос пациентов представляет собой не менее важное звено, чем опрос врачей, в достижении стратегических задач в лечении АГ. Выявленные в исследовании недостатки могут быть исправлены с помощью различных образовательных программ.

Инициаторы исследования: Российское общество клинических исследователей, Российский государственный медицинский университет, НИИ кардиологии им. акад. В.А.Алмазова МЗ и СР РФ, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова.

Цель исследования: изучить приверженность больных АГ лечению в различных регионах России.

Метод исследования: опрос больных АГ с помощью специальной анкеты. Анкеты для пациента выдавались и собирались врачом.

Объект исследования: пациенты с АГ, обратившиеся к врачам-терапевтам, кардиологам поликлиник, диагностических и консультативных центров, диспансеров, стационаров, НИИ, военных госпиталей и других медицинских учреждений. Пациенты принимали участие в анкетировании добровольно и анонимно. Анкеты заполнялись и возвращались с июня по ноябрь 2003 г.

Объем исследования: опрошены 3798 больных АГ, которые проживали в 85 городах и населенных пунктах России.

Характеристика опрошенных больных

Получили анкету у кардиолога 57,4% больных, у терапевта – 34,3%, у специалистов другого профиля – 8,3%; 53% пациентов заполняли анкету, находясь в стационаре, 28% – в поликлинике.

Средний возраст больных составил 57,1 года: мужчин – 36,8%, женщин – 54,9%, 8,3% не указали свой пол (табл. 1).

По уровню образования больные распределились примерно одинаково: 1/3 имели среднее, 1/3 среднее специальное и 1/3 высшее образование.

До 92% опрошенных больных знали о заболевании АГ ранее; у 7,5% диагноз был поставлен впервые. Анализ длительности АГ показал, что 42,4% больных имеют многолетний стаж заболевания (рис. 1).

При опросе 77% пациентов с АГ знают о наличии у них факторов риска и других сопутствующих состояний; причем 57% больных имеют более одного фактора риска. Наиболее частыми факторами риска были ожирение и гиперхолестеринемия (табл. 1, 2). Среди пациентов 41,3% мужчин и 44% женщин, страдающих АГ, имеют избыточную массу тела, преимущественно I степени ожирения (см. табл. 2).

Наиболее частыми осложнениями АГ у опрошенных больных были почечная недостаточность, гипертонические кризы, разные формы ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечная недостаточность.

Результаты

Главное место в анкете занимали вопросы, характеризующие характер гипотензивной терапии и комплаентность больных АГ. Из опрошенных больных 93,6% прини-

Рис. 1. Распределение больных АГ по длительности заболевания.

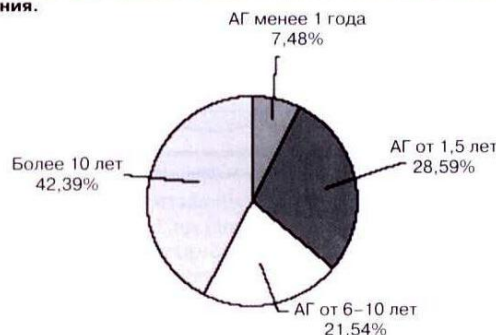
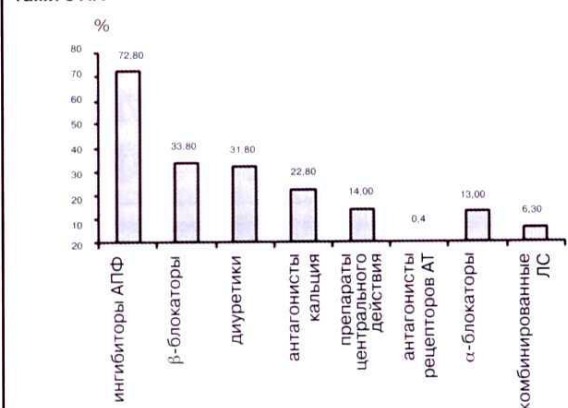


Рис. 2. Общая структура гипотензивных препаратов, принимаемых пациентами с АГ.



Рис. 3. Частота применения различных классов ГП пациентами с АГ.



мали гипотензивные препараты (ГП), но лишь 62,1% из них проводят постоянную длительную гипотензивную терапию. Так, 31,5% больных принимают ГП только по потребности – при плохом самочувствии и повышении уровня АД. Вместе с тем 91,2% опрошенных больных в течение последнего месяца принимали ГП.

Большинство больных (89%) проводят гипотензивную терапию по рекомендации врача, лишь 10% самостоятельно принимают решение о своем лечении.

Из 3554 лечавшихся больных используют для лечения 6470 различных ГП, т.е. 82% из них принимают более 1 препарата и среднее количество ГП составляет 1,72 на 1 больного.

Анализ доли различных классов ГП в общей структуре и частоты их применения показал, что основу лечения больных с АГ составляют ингибиторы АПФ – 40 и 72,6% соответственно (рис. 2, 3). Другие 3 класса ГП – β-адреноблокаторы, диуретики и антагонисты кальция – используются в 2 раза реже: доля в общей структуре каждого из них не более 18%, а частота применения не превышает 34%. Препараты центрального механизма действия (удельный вес 7,7%) используют 14% больных (см. рис. 3). Фиксированные комбинации ГП используют 6,3% больных. Антагонисты рецепторов АТII и β-адреноблокаторы (удельный вес менее 0,3%) применяют менее 1% больных.

Наиболее часто используются 10 ГП; их удельная доля в общем количестве ГП составляет 56% (табл. 3). В этот список вошли 2 «устаревших» ГП – адельфан-эзидрекс и клофелин, которые используют около 12% опрошенных больных.

Класс ИАПФ, по данным опроса больных, представлен 10 препаратами, среди них 66% приходится на эналаприл в виде 11 торговых наименований [из них 38% оставляет энап (фирма «КРКА»), 33% – эналаприл]. Второе место среди ИАПФ, которые используют больные для лечения, занимают лизиноприл и каптоприл (их доли составляют 8,6 и 8,2% соответственно); доля периндоприла и фозиноприла менее 4%. Остальные препараты из класса ИАПФ используются больными редко. Доля фиксированных комбинаций, содержащих ИАПФ, составила 4,6% (рис. 4).

Класс β-адреноблокаторов, по данным опроса больных, представлен 8 международными непатентованными названиями (МНН) препаратов, среди которых доминируют два: атенолол – его доля 38% и метопролол – его доля 28% (рис. 5). Атенлол представлен двумя торговыми наименованиями, среди которых 97% составляет атенолол. Метопролол представлен пятью торговыми наименованиями, из них 66% приходится на эгилек (фирмы «Эгис»). В 2 раза реже больные принимают бисопролол и пропранолол (их доли 11,9 и 11,2% соответственно). Дру-

Таблица 1. Уточненные данные ИМТ

Показатель	Мужчины (n=1328)		Женщины (n=1979)		Пол не указан (n=298)		Всего (n=3605)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ниже нормы (<18,5 кг/м ²)	56	4,22	158	7,98	17	5,70	231	6,41
Норма (от 18,5 до 25 кг/м ²)	722	54,37	952	48,11	160	53,69	1834	50,87
I степень ожирения (от 25 до 29 кг/м ²)	443	33,36	636	32,14	91	30,54	1170	32,45
II степень ожирения (от 30 до 34 кг/м ²)	83	6,25	170	8,59	21	7,05	274	7,60
III степень ожирения (от 35 до 39 кг/м ²)	11	0,83	45	2,27	5	1,68	61	1,69
IV степень ожирения – морбидное (>40 кг/м ²)	13	0,98	18	0,91	4	1,34	35	0,97
Среднее значение массы тела, кг	81,07	81,05	81,53	81,05				
Среднее значение роста, см	164,06	163,95	165,41	163,95				
Средний возраст, лет	57,15	57,05	57,05	57,05				

Примечание. ИМТ – индекс массы тела (рассчитывался только у больных, указавших в анкете рост и массу тела, другие данные пропущены).

Таблица 2. Информированность больных АГ о наличии факторов риска и осложнений АГ

Факторы риска	Осложнения АГ
Ожирение – 55,3% (по уточненным данным – 42,71% по ИМТ, см. табл. 1)	Почечная недостаточность – 36%
Повышенный холестерин – 35,9%	Гипертонический криз – 30,9%
Сахарный диабет – 14%	Стенокардия – 23%
Другие заболевания – 9,4%	Сердечная недостаточность – 14,5%
Подагра – 4,6%	Инфаркт миокарда – 10,2%
Не знают – 22%	Инсульт – 4,6%
	Кровоизлияние в сетчатку – 4%
	Другие – 3,7%
	Не знают – 5,4%

Рис. 4 Структура препаратов класса ИАПФ, принимаемых пациентами с АГ.

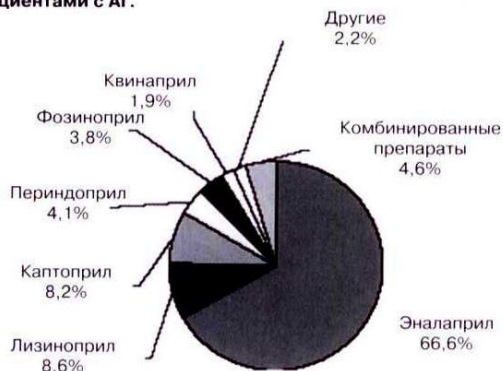


Рис. 5. Структура препаратов класса β-адреноблокаторов, принимаемых пациентами с АГ.



гие β-адреноблокаторы (небиволол, бетаксолол, соталол, талинолол) используются редко (их доля не более 2%). Фиксированные комбинации β-адреноблокаторов представляют 7,5%.

Класс диуретиков, по данным опроса больных, представлен 6 МНН препаратов, при этом два препарата – индапамид и гипотиазид – составляют 87% (рис. 6). Больные используют три торговых названия индапамида, среди которых 50% составляет генерик индап ("Про. Мед.", Чехия) и 36% – оригинальный препарат "Арифон" (компания "Сервье"). В класс диуретических средств, используемых пациентами с АГ, попали такие препараты, как фуросемид, верошпирон, триампур и диакарб, которые не относятся к рекомендуемым для лечения АГ, но могут быть оправданы наличием у больных сопутствующей сердечной недостаточности. Так, 14,5% опрошенных пациентов с АГ указали на имеющуюся у них сердечную недостаточность (см. табл. 1).

Класс антагонистов кальция, по данным опроса больных, представлен 5 МНН препаратов, при этом подавляющее большинство (около 77%) составляет I поколение – нифедипин ⇒ верапамил ⇒ дилтиазем и меньшинство (около 10%) – их ретардные лекарственные формы (рис. 7). Доля пролонгированных антагонистов кальция, относящихся к III поколению, невелика – 12,72%. Больные используют для лечения 4 торговых наименования амлодипина. Таким образом, суммарная доля всех длительно действующих антагонистов кальция достигает только 22,5%, а большая часть относится к препаратам короткого действия, которые не рекомендуется использовать для длительной терапии АГ, а отдаленная безопасность их не доказана.

К классу препаратов центрального механизма действия, используемых пациентами с АГ, относятся "устаревшие" лекарства (клофелин, допегит, адельфан-эзидрекс, кристепин, трирезид К) и агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов (моксонидин, рилменидин), удельная до-

Рис. 6. Структура препаратов класса диуретиков, применяемых пациентами с АГ.

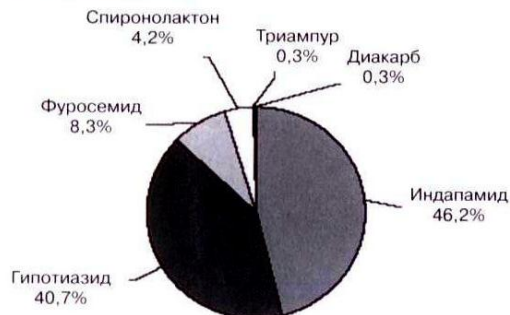


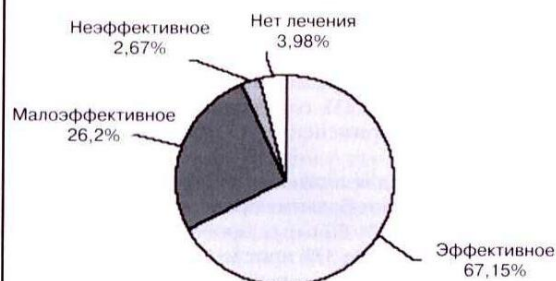
Рис. 7. Структура препаратов класса антагонистов кальция, принимаемых пациентами с АГ.



Рис. 8. Структура препаратов центрального механизма действия, принимаемых пациентами с АГ.



Рис. 9. Эффективность лечения АГ.



ля которых, однако, составляет только 5% (рис. 8). К сожалению, 12% больных АГ продолжают применять "устаревшие" препараты, в категории которых доминируют клофелин и адельфан-эзидрекс. По данным настоящего опроса, эти два препарата вошли в десятку наиболее используемых ГП (см. табл. 3).

Таблица 3. Характеристика 10 наиболее часто применяющихся ГП

Препарат	% от общего количества принимаемых ГП
Энап	17,90
Эналаприл	15,67
Атенолол	12,59
Гипотиазид	12,14
Индап	6,79
Энам	6,42
Эгилок	6,35
Адельфан-эзидрекс	5,92
Диротон	5,79
Клофелин	5,63

Рис. 10. Частота обращения больных АГ к врачу.



Оценку эффективности гипотензивной терапии проводили по уровню АД. На момент заполнения анкеты средний уровень АД у больных достиг 141,7/87,4 мм рт. ст., но у 57,7% больных уровень АД превышал рекомендуемое целевое значение (<140/90 мм рт. ст.). Самооценка больными эффективности проводимого лечения показала, что 67,15% из них считают лечение эффективным, 26,2% – малоэффективным и 2,67% – неэффективным (рис. 9). Значит, треть пациентов требуют повышенного внимания врачей для выяснения причин неэффективного лечения и коррекции гипотензивной терапии. В целом 88,2% больных удовлетворены оказываемой помощью по лечению АГ.

Как часто больные с АГ обращаются за помощью к врачам в реальной практике

Данный вопрос изучался в анкетах пациентов и оказалось, что 27% ежемесячно посещают врача, 34% – только 1 раз в 3–6 мес, а 31% – крайне редко обращаются к врачу (рис. 10), что не способствует проведению эффективной гипотензивной терапии.

Нами анализировалась не только частота обращения пациентов с АГ к врачу, но также цель посещения. Так, 42% больных обращаются к врачу по поводу лечения, 43,4% – для проведения обследования, включая измерение АД (рис. 11).

В 97% случаев пациенты получают рекомендации по лечению, включая рекомендации по режиму дозирования и особенностям приема ГП, о возможных нежелательных эффектах, тактике применения ГП при высоком уровне АД (рис. 12).

Не менее важным для достижения эффективности лечения АГ является умение больных проводить самоконтроль уровня АД. Около 40% больных проводят самостоятельное измерение АД, и еще 33% привлекают к измерению АД других лиц; однако 12% больных вообще не измеряют у себя АД (рис. 13).

Неблагоприятные явления ГП. В анкете фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР II нашли отображение вопросы безопасности ГП. Большинство пациентов хорошо переносят ГП, 75,5% больных не испытывают неблагоприятных явлений при лечении АГ, однако 21,6% пациентов указали на конкретные и беспокоящие их побочные лекарственные явления, которые они связы-

Рис. 11. Причины обращения пациентов с АГ к врачу.

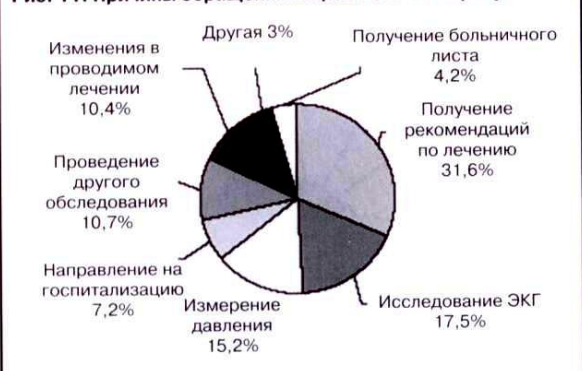
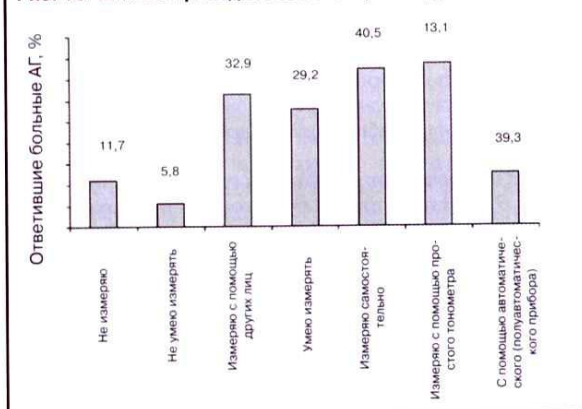


Рис. 12. Характер рекомендаций врача по лечению.



Рис. 13. Умение проводить самоконтроль АД.



вали с приемом гипотензивных препаратов.

Неблагоприятные эффекты встречаются чаще у пациентов, болеющих АГ длительно – 6–10 лет. Большинство неблагоприятных реакций (70%) развивается у пациентов, принимающих лекарства по потребности (при повышении АД или плохом самочувствии).

При появлении неблагоприятных эффектов больные чаще обращаются к врачу. Так, из всей популяции ПИФАГОР II хотя бы 1 раз в неделю обращались 3,71% пациентов, а с побочными эффектами – 5%; 1 раз в месяц – 23,41 и 32% соответственно (см. рис. 10).

При политерапии вероятность развития неблагоприятных реакций имеет выраженную экспоненциальную тенденцию к увеличению. Так, у 21% пациентов развивается хотя бы один побочный эффект при приеме одновременно двух ГП, у 27% – трех ГП, 38% – четырех, 42% – пяти и 49% – шести препаратов.

Больные описали 63 типичных побочных эффекта. Все неблагоприятные побочные реакции, указанные пациентами, относились к реакциям типа А – неблагоприятные эффекты, связанные с действием самого препарата (несе-

Таблица 4. Частота встречаемости неблагоприятных лекарственных явлений гипотензивной терапии

Неблагоприятные побочные явления	Частота встречаемости, %
Со стороны центральной и периферической нервной системы	18,1
Со стороны пищеварительной системы	4,9
Со стороны сердечно-сосудистой системы	4,6
Со стороны дыхательной системы	2,9
Дерматологические реакции	0,8
Со стороны органов чувств	0,6
Аллергические реакции	0,5
Прочие	0,4
Со стороны костно-мышечной системы	0,2
Со стороны мочевыделительной системы	0,2
Со стороны эндокринной системы	0,1

резным, дозозависимым, часто возникающим во время приема лекарственного средства и предсказуемым). Все они были выявлены в клинических дорегистрационных испытаниях и описаны во вкладышах в упаковку. Чаще всего неблагоприятные эффекты встречались со стороны центральной и периферической нервной системы (табл. 4).

Так, со стороны центральной и периферической нервной системы больные чаще отмечали *головные боли* (вероятность появления 7%), *головокружение* (4,6%) и *слабость* (3,3%); пищеварительной – *тошноту* (2,1%) и *сухость во рту* (1,1%); сердечно-сосудистой – *боль в области сердца* (0,16%), *сердцебиение* (0,08%), *артериальную гипотонию* (0,07%) и *приливы* (0,05%); дыхательной – *сухой кашель* (2%) и *одышку* (0,6%). Из дерматологических реакций больные чаще указывали на *кожный зуд* (0,29%) и *усиление потоотделения* (0,29%); со стороны органов чувств – *нарушение зрения* (0,55%). Аллергические реакции встречались редко – в 0,47% случаев.

Стоимостные характеристики терапии АГ. Представляют интерес вопросы обеспеченности больных ГП и их экономические возможности, что нашло отражение в анкетах.

Самостоятельно покупают ГП за полную стоимость 75% больных, и еще для 6% ГП получают их родственники (рис. 14). В реальной практике бесплатно/со скидкой лекарства получают только 15% пациентов с АГ.

На вопрос о количестве ежемесячных расходов на приобретение ГП 73% больных назвали сумму до 500 руб., при этом 38,92% тратят от 200 до 500 руб. Свыше 500 руб. могут позволить себе 17,69% больных. Лишь 4,53% опрошенных пациентов могут израсходовать на свое лечение более 1000 руб. в месяц (рис. 15).

В исследовании ПИФАГОР II были рассчитаны стоимостные показатели лекарственной терапии АГ в РФ при 100% комплаентности к лечению. Для этого использовались оптовые цены препаратов одной из самой крупной дистрибьюторской фирмы "ЦВ Протек" на 27.02.2004 г. (курс 29,08 руб./\$ США) [6], которые не учитывали всех торговых наценок аптечной сети и посредников. Так, по оценкам специалистов, средняя розничная наценка по России составляет 30% [7]. При отсутствии данных по дозам и количеству приемов сведения пропускали. Если в опросниках больные указывали количество приемов в день, то в качестве расчетных брались *наименьшие дозы и цены*. За базовую стоимость препаратов, указанных больными из МНН, выбирались предложения наиболее *недорогих генериковых компаний*.

Авторы отчета подчеркивают, что полученные результаты занижены и служат лишь полезной ориентировкой в вопросах затрат пациентов на гипотензивные препараты.

Популяция больных, охваченных фармакоэпидемиологическим исследованием ПИФАГОР II (3798 человек), потратила (при 100% комплаентности) в оптовых ценах "ЦВ Протек" в год на терапию АГ в среднем более 243,7 тыс. \$ США, а на одного пациента в среднем 64,18\$ США или 1866 руб. в год (около 155 руб. в месяц). Однако следует

Рис. 14. Пути приобретения ГП пациентами с АГ.

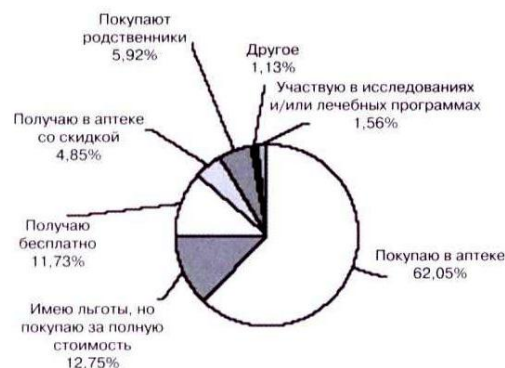


Рис. 15. Характеристика ежемесячных расходов на приобретение ГП.



сделать поправку на комплаентность. Как уже было сказано, лишь 62% больных АГ в РФ проводят постоянную и длительную гипотензивную терапию. Соответственно на одного больного приходится в оптовых ценах в среднем около 39,8\$ США, или 1150 руб. в год (около 96 руб. в мес.). Эти данные согласуются с характеристикой ежемесячных расходов больных на приобретение ГП (см. рис. 15).

Наибольшие затраты приходится на ИАПФ – 51%. Другие классы препаратов (диуретики, антагонисты кальция и β -адреноблокаторы) практически равномерно распределились по затратным показателям. На их долю пришлось около 42% (табл. 5).

Лидеры фармацевтического рынка препаратов для лечения АГ – ИАПФ. В денежном эквиваленте эналаприл занимает доминирующее положение (около 56% трат больных АГ на лекарства). *Энал* (фирма "КРКА") – "фаворит" ГП в исследовании ПИФАГОР.

Другие ИАПФ (*лизиноприл* $\Rightarrow$ *каптоприл* $\Rightarrow$ *периндоприл* $\Rightarrow$ *фозиноприл* $\Rightarrow$ *квинаприл* $\Rightarrow$ *моэксиприл* $\Rightarrow$ *спираприл* $\Rightarrow$ *трандолаприл*) "берут из кармана" потребителя не более 30% имеющих у больных материальных средств (рис. 16).

Второй по объему продаж ИАПФ – генериковый лизиноприл – *дифотон* (фирма "Тедон Рихтер"), огромные маркетинговые усилия позволили широко внедрить его в РФ.

При анализе минимизации годовых затрат (cost/minimization analysis/CMA) на терапию АГ ИАПФ картина получилась следующая. Самые дешевые ИАПФ, распределенные по МНН, – это генерики эналаприла. Далее по возрастанию стоимости следуют *каптоприл* $\Rightarrow$ *лизиноприл* $\Rightarrow$ *фозиноприл* $\Rightarrow$ *моэксиприл* $\Rightarrow$ *квинаприл* $\Rightarrow$ *периндоприл* $\Rightarrow$ *спираприл* $\Rightarrow$ *трандолаприл*. При анализе торговых наименований ситуация выстроилась следующим образом: *Эналаприл* $\Rightarrow$ *Иниорил* $\Rightarrow$ *Каптоприл* $\Rightarrow$ *Энам* $\Rightarrow$ *Берлиприл* $\Rightarrow$ *Энал* $\Rightarrow$ *Эднит* $\Rightarrow$ *Лизорил* $\Rightarrow$ *Дифотон* $\Rightarrow$ *Капотен* $\Rightarrow$ *Моноприл* $\Rightarrow$ *Ренитек* $\Rightarrow$ *Моэкс* $\Rightarrow$ *Аккупро* $\Rightarrow$ *Престариум* $\Rightarrow$ *Квадоприл* $\Rightarrow$ *Гиптен*.

Однако, по данным исследования ПИФАГОР, большинство пациентов с АГ (73%) могут себе позволить на лече-

Таблица 5. Классы препаратов и затраты на них в год больными, участвующими в исследовании ПИФАГОР II

Класс препаратов	Стоимость в год, \$ США	Доля, %
Ингибиторы АПФ	124 238	50,97
Диуретики	35 489	14,56
Антагонисты кальция	34 580	14,19
β -Адреноблокаторы	31 668	12,99
Препараты с центральным механизмом действия	10 319	4,23
Комбинированные препараты	5 414	2,22
Блокаторы рецепторов АПФ	1 371	0,56
α -Адреноблокаторы	663	0,27
Итого...	\$243 742	

Рис. 16. Ингибиторы АПФ. Денежное выражение в год.



ние АГ в месяц не более 500 руб. В эту ценовую нишу попадают лишь некоторые препараты из класса ИАПФ:

- **эналаприл** – эналаприл (много производителей), ниворил ("Ранбакси Лабораторисс"), энам ("Др. Редди'с Лабораторисс"), берлиприл ("Берлин-Хеми"), энап ("КРКА"), эднит ("Тедесон Рихтер");
- **каптоприл** – каптоприл (много производителей), капотен ("Бристоль-Майерс Сквибб"/"Акрихин");
- **лизиноприл** – лизорил ("Инка Лабораторисс") и диротон ("Тедесон Рихтер").

Диуретики занимают второе место в затратах на терапию АГ (см. табл. 5). Класс диуретиков представлен 7 препаратами. Индапамид стал лидером по объему продаж диуретиков – более 62% объема от всех диуретических средств для лечения АГ, "потеснив" с рынка другие диуретики – гипотиазид, верошпирон, фуросемид и т.д. (рис. 17). Наиболее большой объем продаж приходится на арифон ("Сервье").

При СМА-анализе терапии АГ диуретиками картина распределилась следующим образом. Диуретики, распределенные по МНН, – **фуросемид**, далее следуют **ацетазоламид** $\Rightarrow$ **гидрохлортиазид/триамтерен** $\Rightarrow$ **спиролактон** $\Rightarrow$ **индапамид** $\Rightarrow$ **гипотиазид** $\Rightarrow$ **верошпирон**. При анализе торговых наименований ситуация повернулась в другую сторону: **Фуросемид** $\Rightarrow$ **Лазикс** $\Rightarrow$ **Диакارب** $\Rightarrow$ **Триампур-композиум** $\Rightarrow$ **Альдактон** $\Rightarrow$ **Индапамид** $\Rightarrow$ **Индап** $\Rightarrow$ **Гипотиазид** $\Rightarrow$ **Верошпирон** $\Rightarrow$ **Арифон**.

Однако большинство пациентов АГ могут себе позволить лишь следующие диуретики:

- **индапамид** (много производителей);
- **индап** ("Про.Мед.", Чехия);
- **гипотиазид**;
- а также **фуросемид**, **лазикс**, **альдактон**, **диакارب**, **триампур-композиум** и **верошпирон**, которые не относятся к рекомендуемым для лечения АГ, но могут быть косвенно оправданы наличием у больных сопутствующей сердечной недостаточности.

Антагонисты кальция занимают третье место в затратах на терапию АГ (см. табл. 5). Рынок антагонистов кальция по МНН представлен 6 препаратами (рис. 18). Благодаря усилиям сотрудников компании "Пфайзер" наибольшие затраты приходится на амлодипин – около

Рис. 17. Диуретики. Денежное выражение в год.

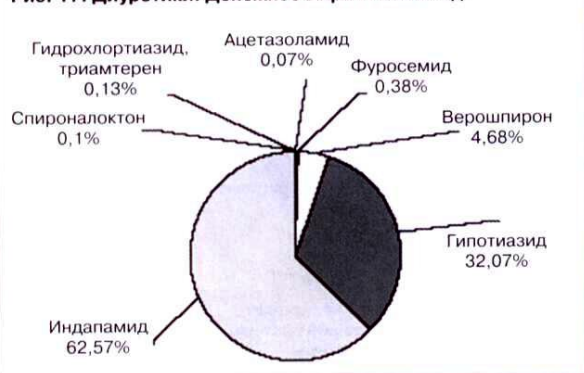
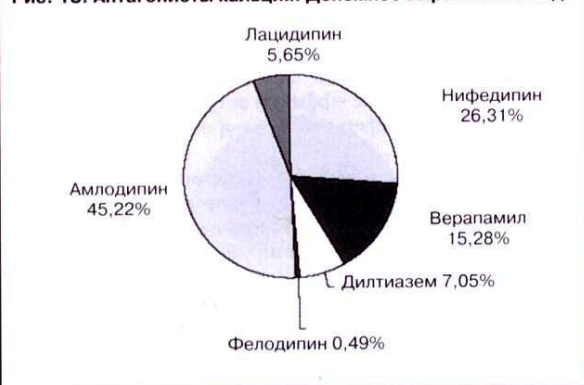


Рис. 18. Антагонисты кальция. Денежное выражение в год.



45,22% – **норваск** ("Пфайзер") и **нормодипин** ("Тедесон Рихтер").

При СМА-анализе по МНН на терапию АГ антагонистами кальция получилась следующая картина: **нифедипин** $\Rightarrow$ **верапамил** $\Rightarrow$ **дилтиазем** $\Rightarrow$ **фелодипин** $\Rightarrow$ **амлодипин** $\Rightarrow$ **лацидипин**. При анализе торговых наименований ситуация следующая: **Нифедипин** $\Rightarrow$ **Никардия** $\Rightarrow$ **Верапамил** $\Rightarrow$ **Кордафен** $\Rightarrow$ **Кордафлекс** $\Rightarrow$ **Коринфар** $\Rightarrow$ **Финоптин** $\Rightarrow$ **Дилтиазем** $\Rightarrow$ **Нифекард** $\Rightarrow$ **Амловас** $\Rightarrow$ **Изоптин** $\Rightarrow$ **Калчек** $\Rightarrow$ **Нормодипин** $\Rightarrow$ **Адалат** $\Rightarrow$ **Плендил** $\Rightarrow$ **Лацил** $\Rightarrow$ **Алтиазем РР** $\Rightarrow$ **Норваск**.

Однако большинство пациентов с АГ (73%) могут себе позволить лишь антагонисты кальция из группы:

- **нифедипина** – нифедипин (много производителей), никардия ("Юник Фармацевтикалс Лабораторисс"), кордафен ("Польфа"), кордафлекс ("Эгис"), коринфар ("АВД"), кординин ("КРКА"), нифекард ("Лек");
- **верапамила** – верапамил (много производителей), финоптин ("Орион Корпорейшен");
- **дилтиазема** – дилтиазем (много производителей).

β -Адреноблокаторы занимают четвертое место в затратах на терапию АГ (см. табл. 5). Лидерами являются метопролол и бисопролол – более 60% затрат пациентов на β -адреноблокаторы (рис. 19). Другие препараты распределились следующим образом: **небиволол** $\Rightarrow$ **атенолол** $\Rightarrow$ **бетаксалол** $\Rightarrow$ **пропранолол** $\Rightarrow$ **соталол** $\Rightarrow$ **талинолол**.

Наибольшие затраты пришлось на **эгилок** ("Эгис") – он вошел в 10 наиболее часто назначаемых ГП (см. табл. 3) и **небилет** ("Берлин-Хеми").

При СМА-анализе терапии АГ β -адреноблокаторами получилась следующая картина. Самые дешевые β -адреноблокаторы, распределенные по МНН: **атенолол** $\Rightarrow$ **пропранолол** $\Rightarrow$ **метопролол** $\Rightarrow$ **талинолол** $\Rightarrow$ **соталол** $\Rightarrow$ **бисопролол** $\Rightarrow$ **бетаксалол** $\Rightarrow$ **небиволол**. При анализе торговых наименований ситуация такова: **Xalimoten** $\Rightarrow$ **Анаприлин** $\Rightarrow$ **Атенолол** $\Rightarrow$ **Эгилок** $\Rightarrow$ **Метопролол** $\Rightarrow$ **Метокард** $\Rightarrow$ **Корданум** $\Rightarrow$ **Обзидан** $\Rightarrow$ **Соталекс** $\Rightarrow$ **Корвитол** $\Rightarrow$ **Конкор** $\Rightarrow$ **Сотагексал** $\Rightarrow$ **Локрен** $\Rightarrow$ **Беталок** $\Rightarrow$ **Небилет**.

Однако большинство пациентов АГ могут себе позволить лишь β -адреноблокаторы из группы:

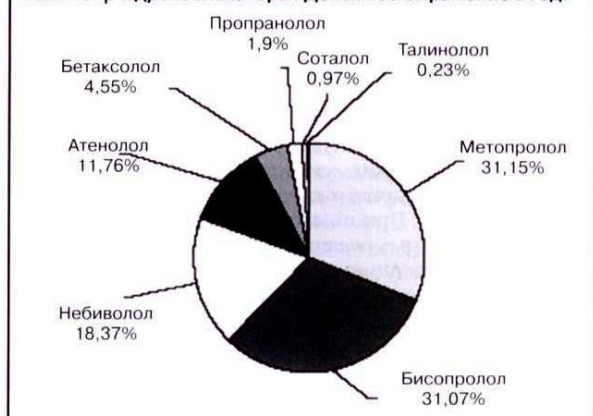
Рис. 19. β -Адреноблокаторы. Денежное выражение в год.

Рис. 20. Препараты с центральным механизмом действия. Денежное выражение в год.



- *атенолола* – хайпотен ("Хикма Фармацевтикалс"), атенолол (много производителей);
- *пропранолола* – анаприлин ("Акрихин") и обзидан ("Исис Фарма");
- *метопролола* – эгилек ("Эгис"), метопролол (много производителей), метокард ("Полфарма"), корвитол ("Берлин-Хеми");
- *талинолола* – корданум ("АВД");
- *соталолола* – соталекс ("Бристоль-Майерс Сквибб");
- *бисопролола* – конкор ("Мерк").

Препараты с центральным механизмом действия несут существенно влияют на стоимость терапии АГ – около 4% затрат на все препараты (см. табл. 5, рис. 20). Наиболее затратным оказался *рилменидин* (альбарел, фирма "Эгис").

При анализе минимизации годовых затрат по торговым наименованиям на терапию АГ препаратами центрального действия ситуация сложилась следующая: *Клофелин* $\Rightarrow$ *Адельфан-Эзидрек* $\Rightarrow$ *Кристепин* $\Rightarrow$ *Трирезид К* $\Rightarrow$ *Сиднофарм* $\Rightarrow$ *Допегит* $\Rightarrow$ *Физиотенз* $\Rightarrow$ *Альбарел*.

Однако многие пациенты с АГ могут себе позволить лишь "устаревшие" препараты: клофелин, адельфан-эзидрек, кристепин, трирезид к, а из агонистов I_1 -имидазолиновых рецепторов только *сиднофарм* ("Фармахим").

На долю **комбинированных препаратов** приходится всего около 2% затрат пациентов на терапию АГ (см. табл. 5, рис. 21). Наиболее весомые затраты приходится на *нолипрел* ("Сервье"). Другой препарат – *тенорик* ("Ипка"), занимает 34% затрат больных на комбинированные препараты для лечения АГ.

При анализе минимизации годовых затрат по МНН на терапию АГ комбинированными препаратами картина получилась следующая: *атенолол/хлорталидон* $\Rightarrow$ *индапамид/периндоприл* $\Rightarrow$ *эналаприл/гидрохлортиазид* $\Rightarrow$ *гидрохлортиазид/лосартан*. При анализе торговых наименований ситуация повернулась в другую сторону: *Тенорик* $\Rightarrow$ *Нолипрел* $\Rightarrow$ *Ко-перитек* $\Rightarrow$ *Гизаар*.

Рис. 21. Комбинированные препараты. Денежное выражение в год.

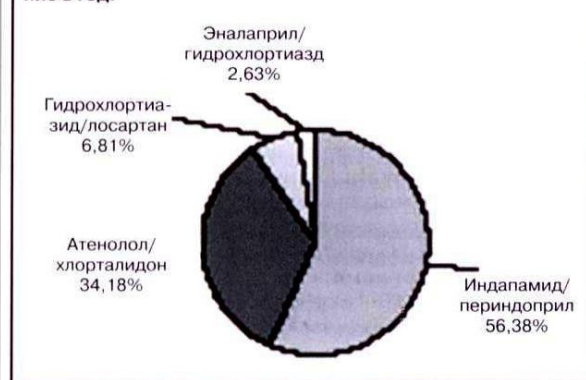
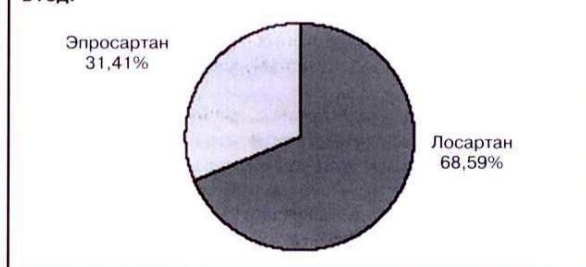


Рис. 22. Блокаторы рецепторов АПГ. Денежное выражение в год.



Однако большинство пациентов АГ могут себе позволить только комбинацию *атенолол/хлорталидон* – *тенорик* ("Ипка").

На **блокаторы рецепторов АПГ** приходится всего 0,6% затрат на терапию АГ (см. табл. 5). Наибольшая стоимость – у *лосартана* (козаар, фирма "Мерк, Шарп и Доум"). *Эпросартан* (теветен, фирма "Солвей Фарма") занимает около 31% трат населения на блокаторы рецепторов АПГ (рис. 22).

При анализе минимизации годовых затрат на терапию АГ блокаторами рецепторов АПГ картина сложилась следующая. Самый дешевый блокатор рецепторов АПГ, применяемый для лечения АГ, – *эпросартан* (теветен, фирма "Солвей Фарма").

К сожалению, блокаторы рецепторов АПГ не вписываются в финансовые возможности большинства пациентов с АГ.

α -Адреноблокаторы. Назначают их редко, поэтому они занимают мизерную нишу фармацевтического рынка гипотензивных средств (всего 0,27%) и представлены доказано – *кардура* ("Пфайзер"), 80,7% и *монокордин* ("Плива"), 19,3%. *Монокордин* – наиболее дешевый из этого класса ГП.

α -Адреноблокаторы также не вписываются в финансовые возможности пациентов с АГ.

Общие выводы и рассуждения

Часть представленных исследовательских материалов фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР II указала на существующие недостатки и проблемы в медикаментозной терапии АГ в РФ и отличия от других стран, таких как страны Европейского сообщества и США, рекомендации которых широко используются российской медицинской общественностью. Сравнение результатов двух опросов (ПИФАГОР I [1] и ПИФАГОР II [данная статья]) позволило выявить общие тенденции и различия в использовании гипотензивных препаратов.

В фармакоэпидемиологическом исследовании ПИФАГОР II была опрошена репрезентативная популяция больных АГ. Средний возраст больных АГ составил 57 лет. Около половины больных имеют многолетний стаж заболевания. Большинство опрошенных больных АГ сообщают

о наличии у них факторов риска, причем половина пациентов имеет более одного фактора риска; чаще встречается ожирение. Наиболее частые осложнения АГ – почечная недостаточность, гипертонические кризы и ИБС. Практически все больные принимают гипотензивную терапию, но лишь 62% из них проводят ее постоянно и длительно, и только 42% достигают целевого уровня АД. Большинство больных получают терапию по рекомендации врача, лишь 10% самостоятельно принимают решение о своем лечении. Треть больных принимают ГП только по потребности – при плохом самочувствии и повышении уровня АД. Вместе с тем большинство опрошенных в течение последнего месяца принимали ГП. До 82% больных принимают более одного ГП – в среднем 1,7 ГП на 1 больного.

Подавляющее большинство больных с АГ демонстрируют высокую мотивацию для обращения к врачу.

Сопоставление таких показателей, как доля больных с АГ, принимающих постоянную гипотензивную терапию, достижение целевого уровня АД с комплаентностью и мотивацией больных, их самооценкой эффективности лечения, свидетельствует о том, что более трети пациентов требуют повышенного внимания врачей для выяснения причин неэффективного лечения и коррекции гипотензивной терапии.

Улучшить контроль за уровнем АД можно. Во-первых, каждый врач должен обучить пациента измерению АД дома. Во-вторых, больной должен купить аппарат для измерения АД. Эти меры помогут улучшить индивидуальный контроль за АГ, в том числе самоконтроль больных, повысить мотивацию больных к лечению, к достижению условных значений АД и в результате снизить частоту осложнений этого серьезного заболевания.

Анализируя общую структуру ГП, используемых врачами и пациентами, необходимо отметить сопоставимость результатов ПИФАГОР I и ПИФАГОР II. Так, центральное место среди различных классов ГП занимают ИАПФ. Существенно меньшая доля остальных трех классов ГП: β -адреноблокаторов, диуретиков и антагонистов кальция.

ИАПФ – лидеры среди гипотензивных препаратов. Эналаприл – базовый ИАПФ. Результаты ПИФАГОР I не позволяли интерпретировать столь высокую приверженность врачей к назначению ИАПФ. В исследовании ПИФАГОР II была получена недостающая информация по характеристике больных, обращающихся к врачам. По данным опроса пациентов, было установлено, что около трети из них имеют осложнения, которые являются показанием к использованию ИАПФ. Однако все равно такая высокая интенсивность использования ИАПФ может быть оправдана лишь косвенно.

Из класса β -адреноблокаторов ателолол и метопролол больше всего предпочитают как врачами, так и больными АГ (более трети назначений β -адреноблокаторов). Другие β -адреноблокаторы используются редко.

В классе *диуретиков* доминируют гипотиазид и индапамид.

Анализируя структуру класса *антагонистов кальция* были выявлены неблагоприятные тенденции в реальной практике лечения больных. Подавляющее большинство антагонистов кальция составляют препараты I поколения – короткого действия, однако их не рекомендуют использовать для длительной терапии и их отдаленная безопасность не доказана. Доля антагонистов кальция пролонгированного действия, которые рекомендуются для длительной гипотензивной терапии, составила лишь четверть из всех назначений антагонистов кальция. Доля антагонистов кальция III поколения невелика, основной представитель – амлодипин.

Сходные результаты получены по частоте назначения врачами *препаратов с центральным механизмом действия* и частоте применения их пациентами с АГ. Так, 13% больных АГ продолжают применять "устаревшие" лекарства. Другие препараты с центральным механизмом действия – агонисты I_1 -имидазоловых рецепторов (моксонидин и рилменидин) – используются чрезвычайно редко.

Блокаторы рецепторов АПГ и α -адреноблокаторы используются редко.

Хорошо переносят ГП 75,5% пациентов, однако 21,6% пациентов указали на конкретные и беспокоящие их побочные лекарственные явления. Неблагоприятные эффекты встречаются чаще у пациентов, длительно болеющих АГ. 70% неблагоприятных реакций развивается у пациентов, принимающих лекарства по потребности. При появлении неблагоприятных эффектов больные чаще обращаются к врачу. При политерапии вероятность развития неблагоприятных реакций имеет выраженную экспоненциальную тенденцию к увеличению. Больные описали 63 типичных побочных эффекта ГП. Все неблагоприятные побочные реакции относились к реакциям типа А. Чаще всего неблагоприятные эффекты встречались со стороны центральной и периферической нервной системы. Чтобы более точно определить взаимосвязь конкретных ГП со встречаемостью неблагоприятных побочных реакций, необходимо провести специальное фармакоэпидемиологическое исследование безопасности применения ГП.

Около половины затрат на гипотензивную терапию приходится на ИАПФ. Экономические возможности пациентов с АГ в российских условиях скромные – 15% больных АГ в РФ получают ГП бесплатно и/или со скидкой. На вопрос о количестве ежемесячных расходов на приобретение ГП 2/3 больных назвали сумму до 500 руб. (в рознице). Лишь около 5% опрошенных пациентов могут израсходовать на свое лечение более 1000 руб. в месяц. В среднем больной АГ в РФ тратит в оптовых ценах около 40–64\$ США в год (3,3–5,3\$ США в месяц). В эту "покупательскую корзину" попадают только недорогие, "устаревшие" либо дженериковые препараты из классов: ИАПФ – эналаприл, каптоприл и лизиноприл; *диуретиков* – индапамид и гипотиазид; антагонистов кальция – нифедипин, верапамил и дилтиазем; β -адреноблокаторов – ателолол, пропранолол, метопролол, талинолол, соталол и бисопролол; *препаратов с центральным механизмом действия* – лишь "устаревшие" препараты, низкая цена которых "подкупает" многих больных. Из *комбинированных препаратов* наиболее доступна для пациентов комбинация ателолол/хлорталидон.

Таким образом, подавляющее большинство пациентов с АГ в России по своим финансовым возможностям могут себе позволить только дженерики и/или малоэффективные или "устаревшие" препараты.

На российском фармацевтическом рынке большинство фармацевтических фирм в своих маркетинговых планах, а также разработчики рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению АГ должны учитывать ограничение покупательской способности российского общества (ориентир – 5–8\$ США в месяц в оптовых ценах на одного пациента с АГ). Препараты с ценой, превышающей этот диапазон, будут предназначены лишь для узкой группы больных.

Результаты проведенного исследования показали, как выглядит лечение АГ в РФ в реальной клинической практике. Часть пациентов получают вполне адекватное лечение, однако на большом проценте респондентов виден "отпечаток" российских социально-экономических условий. Даже при доступности в аптечной сети современных эффективных препаратов продолжают использоваться малоэффективные "лекарства для бедных", т.е. те препараты, которые следовало бы "удалить" с российского фармацевтического рынка, но, к сожалению, это пока не претворяется в жизнь.

Для того чтобы ответить на другие вопросы, связанные с терапией АГ, и определить необходимость включения/исключения препаратов в/из национальных рекомендаций тех или иных ГП, назрела необходимость проведения полномасштабного всероссийского фармакоэпидемиологического исследования эффективности и безопасности применения тех или иных классов и отдельных групп ГП, а также изучения терапевтической эквива-

лентности различных лекарств для лечения АГ с учетом фармакоэкономической составляющей терапии в РФ. Для этого следует разработать протоколы исследований, валидировать соответствующие опросники как для врачей, так и для больных (или адаптировать зарубежные) и внедрить их в России с широкой публикацией полученных данных исследований.

Мы будем надеяться, что фармакоэпидемиологическое исследование ПИФАГОР даст некоторые ориентиры в разработке Национальных рекомендаций и реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению АГ.

Мы выражаем благодарность всем специалистам – соисследователям и соавторам отчета, принимавшим активное участие в исследовании ПИФАГОР:

Абросимовой В.Н., Аминой Н.В., Амировой Н.Б., Артамоновой М.Н., Атаевой М.Г., Бажанову Н.О., Баталину В.А., Батудасовой Т.И., Батуриной В.А., Бекулову Т.В., Борисову П.С., Борисову Г.С., Боровковой Н.Н., Буклещеву И.М., Бурбелло А.Т., Быкову Г.И., Волкову Л.И., Галашевской Л.А., Галютдинову Г.С., Гончаренко Л.В., Горб Г.И., Еловинову Н.В., Ждакину Н.В., Жмеренецкому К.В., Зырянову Т.С., Иванову Н.В., Казакову И.А., Каморной Е.А., Карпову О.И., Карпову Р.С., Кастанаяну А.А., Кацу Я.А., Келареву Е.Н., Керлакову Ю.В., Кетовой Г.Г., Колпакову М.А., Коноваловой С.М., Конради Е.О., Коркиной Е.В., Коротковой Ю.В., Коцу Я.И. и Поцу Х.З., Кочемасову В.В., Кратнову А.Е., Крюкову Н.Н., Кузину В.Б., Латфуллину И.А., Лещинскому Л.А., Лукьянчиковой В.Ф., Макарову Т.В., Маркову В.А., Матвеевой С.А., Медведеву И.В., Медникову О.И., Мезенцеву Н.С., Миллеру О.Н., Минаеву Н.В., Мирошенкову П.В., Модновой Н.О., Мордовину В.Ф., Моругову Т.В., Мясосодовой С.Е., Неделову Е.А., Недогоде С.В., Одианновой Е.Г., Олейникову В.Э., Олейникову М.В., Омарову Ш.М., Онищенко Е.Г., Островскому А.Б., Павлову Т.Н., Петрову М.М., Пикуш В.Ф., Подзолкову В.И., Подхомутиковой В.М., Поздняковой В.А., Полятыкину Т.С., Прибылову Н.Н., Пьянкову В.А., Реброву А.П., Резник И.И., Рязак-

ов В.К., Савиновой В.В., Савинову И.Е., Светашкову Т.П., Серову В.А., Сидоренко Б.А., Слюсарь Т.А., Соколову И.М., Стальцеву М.Т., Сулейманову С.Ш., Сусликову А.В., Тармонову Л.Ю., Терещенко С.Н., Ткачевой Т.И., Трусову В.В., Ураковой А.Д., Уткину В.А., Фатенкову В.Н., Филиппенко Н.Г., Филоненко Г.С., Фокиной Е.Т., Фокиной Е.Г., Хохлову А.Л., Чашину А.В., Черкашиной А.Л., Чернову Ю.Н., Чуршину А.Д., Шалаеву С.В., Шапошнику И.И., Шатрову Н.В., Шепелеву Е.Н., Шилкиной Н.П., Шинкаревой С.Е., Шляхто Е.В., Штегману О.А., Ягоде А.В., Яковлеву Н.А., Ярмоленко Л.В., Яхонтову Д.А. и многим другим врачам и членам Российского общества клинических исследователей.

Литература

1. Проект Второго пересмотра рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004; 3 (3): ч.1.
2. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. Аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Первое российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертензии. Качественная клин. практика. 2002; 3: 47–53.
3. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Всероссийское научное общество кардиологов. Российский национальный конгресс кардиологов, Москва, 11 октября 2001 г. www.cardiolog.ru/medical/recom_artgip.asp
4. World Health Organization/International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension, WHO/ISH Guidelines Subcommittee, 1999.
5. The Seventh Report of Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, 2003. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute Report.
6. Прайс-лист "ЦВ Протек", за 27.02.2004 г., www.protek.ru
7. Крестинский Ю.А. Фармрынок России в 2003 г. Факторы развития. Основные тенденции. 15–22 февраля 2004 г. Мальдивские острова. Международный семинар "Российское здравоохранение и фармацевтический рынок: пути развития". Фармацевт. вестн. 9 марта 2004; 9 (330).