

УДК:616.12-008.331.1-08:615.225.2

## НЕКОТОРЫЕ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ О ДИГИДРОПИРИДИНОВЫХ АНТАГОНИСТАХ КАЛЬЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В. П. ВДОВИЧЕНКО

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Ретроспективному исследованию подвергнуты 150 амбулаторных карт пациентов с артериальной гипертензией, которые проходили лечение в поликлинике. Целью данной работы являлось изучение некоторых фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических особенностей применения дигидропиридинов в амбулаторных условиях. Обнаружено, что для лечения артериальной гипертензией в поликлинике применялись только 2 представителя этой группы (нифедипин и амлодипин). Широкое применение имели только дешёвые препараты. Этот факт может быть объяснён экономическими причинами. При оценке результатов анкетирования выявлены важные позитивные изменения врачебных предпочтений: расширение списка препаратов амлодипина и лидерство длительнодействующих препаратов нифедипина (кордафлекс-ретард и коринфар ретард). Однако всё ещё дигидропиридины I поколения (нифедипин) преобладают в популярности над более современными предпочтительными по своим фармакологическим свойствам препаратами III поколения (амлодипин).

**Ключевые слова:** поликлиника, артериальная гипертензия, антагонисты кальция, дигидропиридины, фармакоэпидемиология.

*Retrospective analysis of 150 case histories of out-patients with hypertension was done. The goal of the present work was the study of some pharmacoepidemiological features and those of application of dihydropyridines in out-patients. It is revealed, that only 2 representatives of this group were applied in treatment of arterial hypertension in an out-patient hospital (nifedipine and amlodipine). Only Cheap preparations had wide application. This fact can be explained by the economic reasons. On estimation of the interview results the important positive changes of medical preferences have been revealed: expansion of the list of used preparations of amlodipine and leadership of retard preparations of nifedipine (Cordaflex retard and Corinfar retard). However dihydropyridine of generation I (nifedipine) are still administrated more often than more modern and preferable from the point of view of pharmacologic properties representatives of generation III (amlodipine).*

**Key words:** outpatient hospital, arterial hypertension, calcium antagonists, dihydropyridines, pharmacoepidemiology.

### Введение

Группа антагонистов кальция (АК) – одна из наиболее динамично развивающихся в количественном и качественном отношении групп гипотензивных веществ. Широко известны дифенилалкиламины (верапамил) и бензотиазепины (дилтиазем). С течением лет группа антагонистов кальция пополнилась рядом веществ с улучшенными фармакокинетическим профилем и фармакодинамическими свойствами [1, 12]. Это, прежде всего, касается меньшего влияния на сердце (отрицательное инотропное действие) и сравнительно селективное сосудорасширяющее (вазодилатирующее действие). Такими свойствами обладают производные дигидропиридина. Подавляющее большинство современных препаратов АК относятся к этим производным, прототипом которых является хорошо известный в клинике нифедипин [1, 8, 13, 15]. В настоящее время международные (включая российские) рекомендации предусматривают возможность использования АК в качестве препаратов «первой линии» для лечения артериальной гипертензии, наряду с тремя иными классами антигипертензивных средств, а именно - бета-адренорецепторами, тиазидными диуретиками, ингибиторами АПФ [7, 10, 11, 12]. При этом АК считаются препаратами выбора при наличии систолической артериальной гипертензии и сопутствующей стенокардии [11, 12, 15]. Представители дигидропи-

ридинов подразделяются на три поколения. К I поколению принадлежит нифедипин, ко II поколению – фелодипин, исрадипин, нисолдипин, нитрендипин, никардипин, к III поколению – амлодипин, лацидипин, лекарнидипин [11]. У представителей II и, особенно, III поколения существенно улучшен терапевтический профиль и минимизированы присущие всем дигидропиридинам побочные реакции. О практическом значении этих веществ может косвенно свидетельствовать тот факт, что сразу четыре из них внесены в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств Российской Федерации: нифедипин, амлодипин, лацидипин и фелодипин (в комбинации с метопрололом) [1]. В современном лечении артериальной гипертензии (АГ) дигидропиридиновыми производными прослеживаются две тенденции: назначение пролонгированных препаратов и предпочтение более новых веществ (т. е. II и III поколения) [2, 3, 5, 6, 9]. Представляется обоснованным проверить, насколько совпадают вышеуказанные мировые тенденции и реальное применение представителей дигидропиридиновых АК в условиях отечественной поликлинической практики. Поэтому представлялось полезным с точки зрения повышения эффективности лечения оценить современные подходы в назначении диуретиков при АГ и степень их внедрения в амбулаторное лечение в Западной Беларуси. Для этого было проведено анкетирование 64 участко-

вых врачей, работавших в 4 поликлиниках г. Гродно.

### Материалы и методы

Ретроспективному анализу подвергнуты амбулаторные карты 150 больных с АГ II – III степени, обратившиеся в поликлинику № 2 (ТМО №2) до апреля 2004 г. Отбирались и анализировались амбулаторные карты тех больных, у которых диагноз АГ был основным. Данное исследование ставило целью изучить а) перечень АК – производных дигидропиридина (включая торговые названия), применяемые для лечения АГ и б) широту их применения в амбулаторных условиях. Кроме того, с помощью анкетирования изучались представления врачей о месте и роли дигидропиридиновых производных в целом и их отдельных представителей в лечении АГ. Анкетирование проведено в III квартале 2005 г. среди 64 участковых врачей 4-х поликлиник г. Гродно.

### Результаты и обсуждение

Согласно данным амбулаторных карт, больные с АГ (n=150) распределились следующим образом: до 40 лет (4%), от 40 до 60 лет (55.3%), свыше 60 лет (40.7%). Женщины составляли 64% этого контингента, мужчины 36%. Антагонисты кальция принимали 87 человек, что составляло 58% от числа всех больных АГ. При этом дигидропиридиновые производные были почти в два раза популярнее недигидропиридиновых. Так, верапамил и дилтиазем принимали всего 65.4% больных, а дигидропиридиновыми производными пользовались 115% пациентов (т.е. часть пациентов использовали для лечения АГ более одного представителя группы). Этот факт полностью согласуется с результатами анкетирования больных. Более того, популярность препаратов дилтиазема и верапамила продолжала падать. Их предпочитали назначать при АГ всего 5.2% участковых врачей, которые в анкете своим предпочтением в лечении АГ назвали группу антагонистов кальция. Перечень дигидропиридиновых производных, использовавшихся поликлиническими больными для лечения АГ, приведены в табл. 1.

Первое, что обращает на себя внимание при анализе результатов – скудость перечня производных дигидропиридина (всего 2 вещества) в назначениях врачей поликлиники. Если в мире известны и достаточно широко применяются 8 веществ этой группы, то, согласно полученным данным, у нас бесспорным лидером ещё со времен СССР остаются препараты первого представителя группы дигидропиридинов – нифедипина [4]. Известно, что современные рекомендации по лечению АГ предусматривают преимущественное (если не исключительное) использование пролонгированных препаратов нифедипина. Так, согласно некоторым эпидемиологическим исследованиям, отмечено повышение риска инфаркта миокарда или смертности при лечении АГ с помощью короткодействующих препаратов нифедипина [14]. При этом, несмотря на дискутабельность причин этих осложнений, не

Таблица 1. Дигидропиридиновые АК, применяемые в поликлинике

Препарат*	Общее количество пациентов, принимавших препараты (в %)**	Режим дозирования (в скобках указан % пациентов, принимавших данный препарат)
<b>Нифедипин и его препараты</b>		
1. <b>Нифедипин</b> Таблетки по 10 мг	21.8	10 мг 3 раза/день (19.5) 10 мг 4 раза/день (2.3)
2. Фенигидин Таблетки по 10 мг	49.4	10 мг 2 раза/день (4.6) 10 мг 3 раза/день (41.4) 10 мг 4 раза/день (3.4)
3. Фенамон Таблетки по 10 мг	6.9	10 мг 2 раза/день (2.3) 10 мг 3 раза/день (4.6)
4. Кордафен Таблетки по 10 мг	4.6	10 мг 3 раза/день (4.6)
5. Кордафлекс-ретард Таблетки по 20 мг	18.3	20 мг 1 раз/день (2.2) 20 мг 2 раза/день (13.8) 10 мг 3 раза/день (2.3)
6. Коринфар-ретард Таблетки по 20 мг	10.3	20 мг 2 раза/день (2.3) 20 мг 3 раза/день (1.1) 10 мг 3 раза/день (6.9)
<b>Другие вещества</b>		
7. <b>Амлодипин</b> Таблетки по 10 мг	3.4	10 мг 1 раз/день (3.4)

Примечания: \* - жирным шрифтом выделены международные названия веществ; \*\* - сумма превышает 100%, поскольку за период наблюдения часть больных принимала несколько различных дигидропиридиновых производных.

рекомендуется применять короткодействующие дигидропиридины при АГ [11]. По нашим данным, в назначениях врачей, наоборот, преобладали короткодействующие препараты нифедипина. Амлодипин и пролонгированные препараты нифедипина применялись всего лишь у 1/3 пациентов (см. таблицу 1). При сравнении стоимости лечения, обнаружилось, что лидерами назначений в поликлинике являлись наиболее дешёвые препараты нифедипина (см. таблицу 2). При анализе данных таблицы 2 обращает на себя внимание также тенденция к назначению сравнительно малых доз у всех дигидропиридинов, кроме нифедипина, фенигидина и амлодипина [10]. Этот факт коррелирует со степенью известности конкретных препаратов врачам. Так, фенигидин и нифедипин на протяжении ряда лет являются одними из самых известных и традиционно назначаемых представителей дигидропиридинов. Назначение амлодипина, вероятно, привлекает пациентов и врачей простотой схем назначения (обычная схема назначения амлодипина – 1 таблетка 1 раз в день). Дозировки всех других, менее известных препаратов нифедипина, никогда не достигали рекомендуемого верхнего предела терапевтических доз, согласно фармакотерапевтическим рекомендациям [1]. При анализе стоимости лечения (см. таблицу 2), наиболее оптимальным по цене представляется ретардный препарат нифедипина (кордафлекс-ретард), который имеет преимущество по стоимости перед короткодействующими фенамоном и кордафеном. В то же время, длительнодействующий коринфар-ретард не имел преимуществ в стоимости перед амлодипином и при этом обладает несколько более сложным режимом дозирования.

При оценке результатов анкетирования выявлены заметные позитивные изменения. Во-первых, расширился список препаратов амлодипина. Среди них есть, как более дорогостоящие (норваск), так и более доступные по цене препараты (калчек, амлодин, нормодипин). Во-вторых (и это наиболее

Таблица 2. Стоимость амбулаторного лечения дигидропиридами

Препарат	Стоимость оптимального лечения (USS)*	Стоимость назначенного лечения в течение месяца (USS)
1. Нифедипин	1.1-1.4	10 мг 3 раза/день (1.1) 10 мг 4 раза/день (1.4)
2. Фенигидин	0.4-0.5	10 мг 2 раза/день (0.2) 10 мг 3 раза/день (0.4) 10 мг 4 раза/день (0.5)
3. Фенамон	1.9-2.6	10 мг 2 раза/день (1.4) 10 мг 3 раза/день (1.9)
4. Кордафен	2.2-2.8	10 мг 3 раза/день (2.2)
5. Кордафлекс-ретард	1.1-2.2	20 мг 1 раз/день (0.6) 20 мг 2 раза/день (1.1) 10 мг 3 раза/день (1.7)
6. Коринфар-ретард	3.2 - 6.5	20 мг 2 раза/день (3.2) 20 мг 3 раза/день (4.3) 10 мг 3 раза/день (2.5)
7. Амлодипин	2.1-8.2	10 мг 1 раз/день (8.2)

Примечания: согласно современным фармакотерапевтическим рекомендациям из расчёта на один месяц [10]. Средняя цена препаратов в аптеках г. Гродно указана на 1.02.2005 в \$ USA по курсу 1\$ = 2200 белорусских рублей.

важно), врачи окончательно осознали преимущества длительнодействующих, оптимальных по стоимости препаратов дигидропиридинов (см. таблицу 3). Препаратом-лидером является кордафлекс-ретард. Этот факт позволяет предположить, что частота назначения в клинике наиболее оптимальных с точки зрения фармакокинетического и фармакодинамического профиля препаратов дигидропиридинов III поколения (амлодипин и др.) в ближайшем будущем будет расти.

Таблица 3. Предпочтения врачей среди препаратов дигидропиридина (ДГП)\*

Препарат	% врачей, предпочитающих данный препарат при лечении АГ
<b>Препараты нифедипина (ДГП I поколения)</b>	
1. Кордафлекс-ретард	33.9
2. Коринфар-ретард	11.7
3. Нифедипин	4.5
4. Фенигидин	2.7
5. Фенамон	2.7
6. Кордафен	1.7
<b>Препараты амлодипина (ДГП III поколения)</b>	
Калчек	19.2
Норваск	8.3
Нормодипин	1.7
Амлодин	4.5

Примечание: \* 9.1 % анкетированных врачей не высказала предпочтения какому-либо препарату дигидропиридинов.

## Выводы

1. При амбулаторном лечении АГ обнаружена положительная тенденция перехода от преимущественного назначения короткодействующих препаратов дигидропиридинов (ретроспективный анализ амбулаторных карт) к осознанию преимуществ пролонгированных препаратов (анализ анкетирования врачей).

2. Согласно данным обработки амбулаторных карт, суточные дозировки всех более новых препаратов нифедипина имели тенденцию к занижению.

3. При анализе врачебных предпочтений (по анкетированию врачей) наиболее популярным препаратом антагонистом кальция для лечения АГ был кордафлекс-ретард. Он же является наиболее оптимальным препаратом нифедипина по стоимости.

4. Более новые и предпочтительные для клинического применения в сравнении с препаратами

нифедипина по соотношению эффективность/безопасность представитель III поколения дигидропиридинов (амлодипин) всё ещё не получил надлежащего распространения, как в назначениях, так и в предпочтениях врачей.

## Литература

1. Видаль 2005. Лекарственные препараты в России. М., «Астра-ФармСервис», 2005. - 1520 С.
2. Захаревич О.А., Леонова М.В. Фармакоэпидемиологическое исследование приверженности врачей к назначению гипотензивных лекарственных средств. Качественная клиническая практика. - 2001. - № 1. - С. 61-64.
3. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. Первое российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертензии. Кардиология. - 2003. - № 11. - С. 23-26.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие по фармакотерапии для врачей. Т.1, 10-е изд., М., «Медицина», 1987. - С. С. 293-301.
5. Остроумова О.Д., Мамаев В.И., Нестерова М. В., Мартынов А. И. Артериальная гипертензия у больных пожилого возраста (по материалам 17—20 конгрессов Европейского общества кардиологов). Кардиология. -1999. - № 5. - С. 81-82.
6. Первый доклад экспертов Научного общества по изучению артериальной гипертензии Всероссийского общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ 1). Клиническая фармакология и терапия. - 2000. - № 9. - С. 5-30.
7. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Комбинированная терапия гипертонической болезни. Кардиология. - 1997. - № 2. - С. 84-89.
8. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск III/Под ред. А. Г. Чучалина, А. И. Вялкова, Ю. Б. Белоусова. - М.: «Эхо», 2002. - 936 с.
9. Хохлов А.Л., Лисенкова Л.А. Фармакоэпидемиологическое исследование антигипертензивной терапии в пожилом возрасте. Клиническая геронтология. - 2003. - № 7. - С. 31-34.
10. Green G.B., Harris I.S., Lin G.A., Moylan K.C. The Washington Manual™ of Medical Therapeutics. 31<sup>st</sup> Ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2004, p.76
11. Katzung B. G. Basic & Clinical Pharmacology, 9<sup>th</sup> Ed., McGraw-Hill, 2004, p. 176.
12. Moser M. Clinical Management of Hypertension. 2<sup>nd</sup> ed., PCI, 1997. - 192 P.
13. Monthly Prescribing Reference. June 2005, N.Y. - P. 3-28.
14. Psaty B. M. et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. JAMA 1995; 274:620.
15. Tarascon Pocket Pharmacopoeia. Loma Linda, CA: TP, 2006. - P.111.

## Resume

### SOME PHARMACOEPIDEMOLOGIC DATA ON DIHYDROPYRIDINE CALCIUM ANTAGONISTS USE IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION (AH)

V. P. Vdovichenko

Grodno State Medical University

Retrospective analysis of 150 case histories of out-patients with arterial hypertension treated in an out-patient hospital prior to the beginning of 2004 are subjected to retrospective research. It is revealed, that 2 representatives of this group were applied treatment of arterial hypertension in an out-patient hospital (nifedipine and amlodipine). The inexpensive preparations of dihydropyridines are used most widely which can be explained by the economic reasons. Questioning of 64 doctors of out-patient hospital was carried out in the middle of 2005. On estimation of the results of the interview the following important positive changes of medical preferences were revealed: expansion of the list of used preparations of amlodipine and leadership of retard preparations of nifedipine (Cordaflex retard and Corinfar retard).

Поступила 04.05.06