

УДК:615.225.2:616.12-008.331.1-08

## НЕКОТОРЫЕ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДААННЕ ОТНОСИТЕЛЬНО ПРИМЕНЕНИЯ БЕТА- АДРЕНОБЛОКАТОРОВ У АМБУЛАТОРНЫХ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В.П. ВДОВИЧЕНКО, Т.А. КОРШАК, В.Н. СНИТКО, Д.С. ЖУКОВСКИЙ

Кафедра фармакологии,

кафедра факультетской терапии

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 показателей применения  $\beta$ -адреноблокаторов в амбулаторных условиях. Обнаружено, что только 5 представителей этой группы использовались для лечения артериальной гипертензии в поликлинике (пропранолол, атенолол, метопролол, соталол и надолол). Однако широкое применение имели только сравнительно недорогие препараты. Этот факт может быть объяснён экономическими причинами. В то же время, список бета-адреноблокаторов, предпочтительных для назначения, согласно анкетированию врачей, включал метопролол (эгилок и др.), небиволол (небилет), атенолол, бисопролол (конкор) и бетаксолол (локрен). Среди лучших антигипертензивных веществ, имеющихся в наших аптеках, из бета-адреноблокаторов в анкетах упоминались, прежде всего, эгилок (метопролол) и небилет (небиволол).*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия,  $\beta$ -адреноблокаторы, поликлиника, фармакоэпидемиология, фармакоэкономика.

*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 and pharmacoconomical determinants of  $\beta$ -blockers use in outpatient conditions. It has been revealed that only five members of this group received treatment for hypertension in outpatient hospital (propranolol, atenolol, metoprolol, sotalol and nadolol). Only cheap drugs (i. e. propranolol, atenolol, metoprolol) were used commonly. This fact can be explained by economic reasons. At the same time, according to the questioning of doctors the list of  $\beta$ -blockers preferable for administration included metoprolol, nebivolol, atenolol, bisoprolol (concor) and betaxolol (lokren). Among the best antihypertensive drugs available in our drugstores, egilok (metoprolol) and nebilet (neбиволол) were mentioned first of all among  $\beta$ -blockers in questionnaires.*

**Key words:** arterial hypertension,  $\beta$ -blockers, outpatient hospital, pharmacoepidemiology, pharmacoconomy.

### Введение

Как известно, за последнее десятилетие антигипертензивная терапия претерпела существенные изменения. В частности, с учетом данных контролируемых клинических исследований, пересмотрена и уточнена роль в мировой клинической практике лечения артериальной гипертензии практически всех известных фармакологических групп гипотензивных веществ [5, 6, 9, 11, 12]. Оценивалась клиническая эффективность антигипертензивных веществ, переносимость пациентами их побочных реакций, что неразрывно связано с комплаентностью при долговременном лечении артериальной гипертензии. Существенную роль имела также оценка связи длительного лечения гипотензивными средствами с продолжительностью жизни пациентов. Оценка всех этих параметров привела к существенному снижению показаний к назначению таких веществ, как альфа-адреноблокаторы, симпатолитики и центральные альфа-адреномимети-

ки [11, 12]. В результате, в мировой клинической практике существенно сужены показания для таких веществ, как альфа-адреноблокаторы, симпатолитики, центральные альфа-адреномиметики [11, 12]. Бета-адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ), однако, сохранили и даже упрочили своё значение для лечения артериальной гипертензии (АГ) [11, 12]. Доказанная клиническая эффективность бета-адреноблокаторов и их положительное влияние на продолжительность и качество жизни при лечении разнообразной сердечно-сосудистой патологии упрочили их позицию в современной кардиологии [4, 12]. Не в последнюю очередь их популярность объясняется и фармакоэкономическими факторами. Так, например, некоторые препараты таких известных среди практических врачей  $\beta$ -адреноблокаторов, как атенолол, пропранолол и метопролол, относятся к сравнительно недорогим гипотензивным препаратам [14]. Мы решили проверить, насколько совпадают мировые тенденции и реалии назначения

отдельных представителей  $\beta$ -адренергических антагонистов в условиях отечественной поликлиники.

### Материалы и методы

Ретроспективному анализу подвергнуты амбулаторные карты 150 больных с АГ II – III степени, обратившихся в поликлинику № 2 ТМО № 2 г. Гродно до апреля 2004 г. Отбирались и анализировались амбулаторные карты тех больных, у которых диагноз АГ был основным. Данное исследование ставило целью изучить перечень бета-адреноблокаторов, включая торговые названия, применяемых для лечения АГ и широту их применения в амбулаторных условиях. Кроме того, проведено анкетирование врачей для изучения перечня бета-адреноблокаторов, назначаемых гипертоникам участковыми врачами и выяснения вопроса о предпочитаемых (т. е. лучших, с точки зрения врача) представителях этого класса. 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%. Бета-адреноблокаторы принимали 102 человека (т. е. 68% от числа всех пациентов). Большинство пациентов составляли женщины (66.7%). Все  $\beta$ -адреноблокаторы, использованные исследованным контингентом поликлинических больных для лечения АГ, приведены в табл. 1.

Таблица 1. Бета-адреноблокаторы, назначаемые в поликлинике

Препарат*	Режим дозирования	Количество пациентов, принимавших препараты (в %)**
<b>Пропранолол</b>	20 мг 3 раза/день	1
- Анаприлин	20 – 80 мг 1-2 раза/день	37.2
<b>Атенолол</b>	25-100 мг 1-2 раза/день	62.7
- Унилок	50-100 мг 1-2 раза/день	7.8
<b>Метопролол</b>	25-100 мг 1-2 раза/день	16.7
<b>Соталол</b>	40 мг 2 раза/день	1
Коргард ( <b>надолол</b> )	20 мг 2 раза/день	1

Примечания: \* - жирным шрифтом выделены международные названия веществ; \*\* - сумма превышает 100%, поскольку больной мог за период наблюдения принимать несколько различных  $\beta$ -АБ.

При анализе результатов, первое, что обращает на себя внимание – скудность перечня  $\beta$ -адреноблокаторов в назначениях врачей поликлиники – всего 5 веществ. Даже в бывшем СССР два десятилетия назад применялись 7 веществ [3]. В настоящее время в США широко применяется 16 веществ [11, 13]. Тенденция такова, что представители каждой из подгрупп бета-адренергических антагонистов (неселективные,  $\beta_1$ -селективные блокаторы, смешанные  $\beta$ ,  $\alpha$ -адреноблокаторы и препараты с частичной агонистической активнос-

тью по отношению к различным  $\beta$ -адренорецепторам) занимают свою особенную нишу в лечении АГ. Так, например, кардиоселективные ( $\beta_1$ ) адреноблокаторы имеют преимущества у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом, нарушениями периферического кровообращения или бронхиальной астмой [7, 11, 12]. Бета-блокаторы с частичной агонистической активностью к бета-рецепторам (ацебуталол, пиндолол и др.) предпочтительны при сопутствующих нарушениях периферического кровообращения и склонности к брадикардии [11, 12]. У некоторых больных для снижения АД преимущество имеют смешанные  $\beta$ ,  $\alpha$ -адреноблокаторы (лабеталол, карведилол) и т.д. [11, 12]. Другими словами, врач индивидуализирует антигипертензивную терапию, выбирая оптимальный в данном конкретном случае препарат, исходя из его фармакокинетических и фармакодинамических особенностей [12]. Разумеется, для лечения такой хронической патологии, как АГ, не последнюю роль играет и стоимость препарата. Однако не стоимость определяет назначение отдельных представителей группы бета-адреноблокаторов за рубежом, поскольку они, в целом, являются относительно дешёвыми гипотензивными веществами. Согласно данным российских авторов (исследование ПИФАГОР), бета-адреноблокаторы занимают второе место (27% всех назначений) среди основных групп антигипертензивных веществ [2]. Это полностью совпадает с результатами анкетирования врачей, которые также предпочитали назначать ингибиторы АПФ (67.2 %), а бета-адреноблокаторы занимали второе место среди предпочтений врачей (29.7%). Лидирующее место в анкетах занимал атенолол (31%), затем следовали метопролол (26%), пропранолол (13%), пропранолол SR (7%), бисопролол и небиволол (каждый – по 10 %), бетаксоллол (3%). Атенолол также занимает лидирующее место в недавнем российском исследовании предпочтений врачей в назначении  $\beta$ -адреноблокаторов: атенолол (51.2%), пропранолол (24.3%), метопролол (15.8%), бетаксоллол (7.3%), бисопролол (1.4%)[8]. Во многом похожие данные отмечены и в других работах [9, 10]. Для наглядности мы свели данные по препаратам-лидерам в таблицу (см. табл. 2).

Таблица 2. Лидеры предпочтений врачебных назначений среди  $\beta$ -адреноблокаторов

Вещество*	Источник (год исследования)		
	Исследование ПИФАГОР [2] (2002)**	Хохлов и соавт. [8] (2003)**	Данные поликлиники №2 г. Гродно (2004)**
1. Пропранолол	20	24.3	38.2
2. Атенолол	31	51.2	70.5
3. Метопролол	26	15.8	16.7
Прочие («новые» $\beta$ -адреноблокаторы)	23	8.7	2

Примечания: \* включая все торговые названия; \*\* в процентах.

Из таблицы видно, что данные по двум препаратам-лидерам по частоте назначений (пропранололу и атенололу) близки к предпочтениям российских врачей. Чётко видна обратная зависимость между предпочтениями врачей к назначению наиболее старого представителя группы – пропранолола, с одной стороны, и более новых представителей группы («прочие»), с другой стороны. Согласно результатам, собранным в поликлинике, наши врачи наиболее консервативны, поскольку у них был наибольший процент назначения пропранолола и наименьший – «новых»  $\beta$ -адреноблокаторов. Для выявления возможных причин этого факта мы подсчитали примерную стоимость лечения тремя препаратами-лидерами назначений среди  $\beta$ -адреноблокаторов (см. таблицу 3).

Таблица 3. Дозирование и стоимость некоторых  $\beta$ -адреноблокаторов

Вещество	Режим дозирования*	Рекомендуемый режим дозирования* [11, 12]	Примерная стоимость лечения в месяц**
Пропранолол	20-80 мг 1-2 р/д	60-80 мг 2-3 р/д	80 мг 3 р/д (1 \$)
Атенолол	25-100 мг 1-2 р/д	50-100 мг 1 р/д	100 мг 1 р/д (1.25-2.25 \$)
Метопролол	25-100 мг 1-2 р/д	50-150 мг 1-2 р/д	150 мг 1 р/д (2.5-4 \$)

Примечание: \* - р/д (раз в день); \*\* в \$ USA по усреднёному курсу 1\$ = 2000 бел. рублей (усреднённые цены на различные препараты каждого из  $\beta$ -адреноблокаторов указаны по данным государственных аптек г. Гродно).

Из данных таблицы видно, что метопролол был самым дорогостоящим из трёх лидеров назначений. Бисопролол и небиволол являются дорогостоящими представителями  $\beta$ -адреноблокаторов (стоимость одной упаковки составляет 6-8 US\$). Бетаксоллол в РБ для лечения АГ применяется недавно, но редко (поэтому в исследуемом материале не присутствует), хотя известен в течение ряда лет в виде глазных капель для лечения глаукомы [1]. Пропранолол имел стоимость, сопоставимую с наиболее дешёвыми препаратами атенолола. Однако последний превосходил пропранолол по удобству применения больными (1 раз в день) и подбору эффективной гипотензивной дозировки. Обращает внимание тенденция, присущая врачам поликлиники, назначать пропранолол в небольших разовых и суточных дозах (см. табл.3). «Прочие» вещества в нашем исследовании были представлены только соталолом и надололом. Они имели наименьший суммарный показатель, по сравнению с аналогичными данными российских авторов. При этом бисопролол, бетаксоллол, небиволол и карведилол, упоминаемые в российских исследованиях, вообще отсутствовали в собранном нами материале. Тем не менее, при анкетировании врачей выяснилось, что  $\beta$ -адреноблокаторы, как класс антигипертензивных веществ, значительно уступали лидерам предпочтений врачей ингибиторам АПФ (соответственно, 29.7% и 67.2%), но при этом опережали диуретики и антагонисты кальция. На

вопрос анкеты о наиболее часто прописываемых больным веществам для лечения артериальной гипертензии среди отмеченных 19 представителей четырёх основных классов антигипертензивных веществ, есть лишь 3 представителя бета-адреноблокаторов (в скобках отмечен процент врачей, выбравших препарат): эгилок = атенолол (19.4%) и метопролол (16.7%). При этом вопрос о препаратах из группы бета-адреноблокаторов, предпочтительных для назначения, дал несколько иную картину: метопролол (81.2%), небилет (35.9%), атенолол (31.2%), конкор = локрен (3.1%). На вопрос о лучших пяти антигипертензивных веществах, имеющих в наших аптеках, под международным или под торговым названиями отмечено 40 веществ. Бесспорным лидером был ингибитор АПФ берлиприл. Его отметили 60.9% анкетированных врачей, затем следовали (в скобках указан процент врачей, отметивших препарат): амлодипин (43.7), кордафлекс-ретард (29.7), эгилок (26.6), гипотиазид (23.4), диротон = эналаприл – НТ (21.9), небилет (10.9), дилтиазем (9.4), конкор = метопролол (7.8). Атенолол отметили 3.2% врачей, а бисопролол, кардивас и сердол – 1.6%. Т.е. в настоящее время по-прежнему назначаются преимущественно недорогие лекарства, хотя врачи осведомлены о наличии более современных (и, одновременно, более дорогостоящих) представителей бета-адреноблокаторов. Необходимо отметить, что факт известности небилета (небиволола) объясняется, прежде всего, грамотной маркетинговой политикой компании-производителя небилета, а не его необычайно высокими лечебными свойствами. Так, в США в настоящее время по-прежнему небиволол не применяется, что говорит или 1) об отсутствии его неоспоримых терапевтических преимуществ, подтверждённых в контролируемых клинических исследованиях, перед другими  $\beta$ -адреноблокаторами, или 2) об отсутствии достаточных данных о его долговременной безопасности для больных [14].

### Выводы

1. Врачи данной поликлиники были привержены назначению наиболее дешёвых представителей  $\beta$ -адреноблокаторов – препаратов пропранолола и атенолола. Метопролол был более дорогостоящим, чем пропранолол и атенолол. Соответственно, он имел меньший показатель врачебных назначений. Это, возможно, объясняется экономическими причинами – низкой платёжеспособностью населения.
2. Широкому распространению в клинике иных  $\beta$ -адреноблокаторов, чем пропранолол, атенолол и метопролол, препятствует их более высокая стоимость.
3. Согласно данным анкетирования, среди бета-адреноблокаторов препараты метопролола и небиволола считались лучшими представителями бета-

адреноблокаторов. Однако препараты метопролола лучше изучены (поэтому небиволол всё ещё не зарегистрирован, например, в США) и более предпочтительны с точки зрения стоимости, что позволяет рекомендовать именно их для широкого использования при артериальной гипертензии.

#### Литература

1. Курбат Н.М., Станкевич П. Б. Фармакоцефтурный справочник врача. – Минск, «Вышэйшая школа», 2003. – С. 51.
2. Леонова М. В., Белоусов Д. Ю. Первое российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертензии (ПИФАГОР). Качественная клиническая практика. – 2002. – №3. – С. 1- 9.
3. Машковский М. Д. Лекарственные средства. Пособие по фармакотерапии для врачей. Т. 1, 10-е изд., М., «Медицина», 1987, С. 293-301.
4. 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.
5. 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.
6. Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. Комбинированная терапия гипертонической болезни. Кардиология. – 1997. - № 2. – С. 84-89.
7. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск III/Под ред. А. Г. Чучалина, А. И. Вялькова, Ю. Б. Белоусова. – М.: «Эхо», 2002. – 936 с.
8. Хохлов А. Л., Лисенкова Л. А. Фармакоэпидемиологическое исследование антигипертензивной терапии в пожилом возрасте. Клиническая геронтология. - 2003. - № 7. – С. 31-34.
9. Шварц Ю. Г., Наумова Е. А. Амбулаторное лечение артериальной гипертензии. Мнения врачей, назначения и реальное потребление антигипертензивных препаратов. Клиническая фармакология и терапия. – 2000. - № 4. – С. 19-21.
10. Шварц Ю. Г., Наумова Е. А., Кабанова Л. А., Вешнева Т. И. Сравнительная характеристика лечения артериальной гипертензии в 1998-1999 годах на догоспитальном этапе: Актуальные проблемы кардиологии: Сб. науч. трудов: К 20-летию Саратовского НИИ кардиологии. – Саратов, 2000. - С. 158-161.
11. Katzung B. G. Basic & Clinical Pharmacology, 9<sup>th</sup> Ed., McGraw-Hill, 2004, p. 148-157, 170-172, 209-211.
12. Moser M. Clinical Management of Hypertension. 2<sup>nd</sup> ed., PCI, 1997. – 192 P.
13. Monthly Prescribing Reference. September 2005, N.Y. - P. 3-33.
14. Tarascon Pocket Pharmacopoeia. Loma Linda, CA: TP, 2006. - P.107-110.

#### Resume

#### SOME PHARMACOEPIDEMIOLOGIC DATA ON OUT-PATIENT USE OF $\beta$ -BLOCKERS FOR TREATMENT OF HYPERTENSION.

V.P. Vdovichenko, T.A. Korshak, V.N. Snitko,  
D.S. Zhukovsky

Grodno State Medical University

Retrospective analysis of 150 out-patients with hypertension was done. It has been revealed, that only inexpensive preparations of three  $\beta$ -blockers are used widely enough for treatment of arterial hypertension in out-patient conditions (propranolol, atenolol, metoprolol). It is possible to explain it by that the economic factor has the main influence on such choice. Thus, questioning of doctors has shown, that doctors are informed on the presence of some new and highly effective representatives of  $\beta$ -blockers in drugstores. According to the questioning, metoprolol has obtained a special recognition, that allows to recommend it for wide use in clinic.

Поступила 04.05.06