

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Изучение параметров переносимости и приверженности к терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией на фоне лечения фиксированной комбинацией рамиприла и амлодипина (по результатам наблюдательного исследования «ГРАНАТ-2»)

Сергей Юрьевич Марцевич¹, Юлия Владимировна Лукина^{1*},
Наталья Петровна Кутишенко¹, Виктория Петровна Воронина¹,
Надежда Анатольевна Дмитриева¹, Алла Витальевна Захарова¹,
Ольга Викторовна Лерман¹, Алла Анатольевна Гарганеева²,
Татьяна Александровна Гомова³, Сергей Ильич Дроздецкий⁴,
Анна Ивановна Чесникова⁵,
от имени рабочей группы исследования «ГРАНАТ-2»

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

² Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского
медицинского центра. Россия, 634050, Томск, Кооперативный пер., 5

³ Тульский государственный университет
300012, Тула, пр-т Ленина, 92

⁴ Нижегородская государственная медицинская академия
Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

⁵ Ростовский государственный медицинский университет
Россия, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29

Рабочая группа исследования «ГРАНАТ-2»: Тула – Трубицын Г.И., Иванов Ю.В., Миренкова О.К., Еськова Р.А.,
Симонова Р.П., Милонов М.Е., Телегина Е.В., Кузнецов А.М., Жукова Н.А., Зайнуллина И.К.; **Ростов-на-Дону** –
Буданова О.В., Лондон Е.М., Миносян Л.В., Недашковская Н.Г., Тер-Ананьянц Е.А.; **Томск** – Проскокова И.Ю.,
Пермякова О.В., Политова Л.В., Манеева И.Д., Иванова С.Ю.; **Нижний Новгород** – Ларина О.В., Покровская И.Н.,
Пацельт Е.А.; **Москва** – Сладкова Т.А., Зеленова Т.В.

Цель. Изучить параметры переносимости и приверженности к антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) на примере использования фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина в рамках наблюдательной программы за пациентами с Артериальной гипертензией и ХОБЛ – «ГРАНАТ-2».

Материал и методы. В исследование были включены 52 пациента, удовлетворявшие всем критериям включения, не имевшие критериев исключения и подписавшие информированное согласие на участие в программе ГРАНАТ-2. Всем больным был рекомендован прием нового антигипертензивного препарата (АГП) – фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина. Дозы определялись лечащими врачами в соответствии с официальной инструкцией к препарату в рамках рутинной клинической практики. В течение наблюдательной программы пациент посещал лечащего врача 4 раза (с интервалом 1-2-2 мес). Для оценки общей приверженности больных к соблюдению врачебных рекомендаций применялся 4-вопросный тест Мориски-Грина, во время всех визитов оценивалось артериальное давление (АД), проводился мониторинг нежелательных явлений (НЯ) терапии.

Результаты. Из 52 человек, включенных в программу ГРАНАТ-2, полностью завершили исследование 50 пациентов: 45 в течение всей программы принимали изучаемую фиксированную комбинацию в рекомендованных лечащим врачом дозировках, 5 человек принимали другие АГП, 2 – выбыли из исследования, отзывав информированное согласие. Через 1 мес лечения систолическое АД снизилось в среднем на 20 мм рт.ст. от исходного уровня, а диастолическое АД – на 10 мм рт.ст. Через 5 мес терапии эти показатели составили 29 мм рт.ст. и 15 мм рт.ст., соответственно. На завершающем визите у всех 50 пациентов был достигнут целевой уровень АД. Отмечено повышение общей приверженности пациентов к соблюдению врачебных рекомендаций (по тесту Мориски-Грина) с 21,1% до 65,1%. Зарегистрировано 2 случая НЯ – сухой кашель, в одном случае приведший к отказу от приема изучаемого препарата. Выявлено расхождение результатов оценки приверженности по тесту Мориски-Грина и фактическим данным по картам программы.

Выводы. Регулярное посещение пациентом лечащего врача и быстрое достижение выраженного гипотензивного эффекта при хорошей переносимости новой фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина способствуют повышению приверженности больных к назначенному

лечению. Нежелательные явления лекарственной терапии являются весомыми, но не ведущими факторами, оказывающими отрицательное влияние на приверженность больных рекомендованному медикаментозному лечению.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, антигипертензивная терапия, рациональная фиксированная комбинация, приверженность к лечению, переносимость терапии.

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Воронина В.П., Дмитриева Н.Д., Захарова А.В., Лерман О.В., Гарганеева А.А., Гомова Т.А., Дроздецкий С.И., Чесникова А.И., от имени рабочей группы исследования «ГРАНАТ-2»). Изучение параметров переносимости и приверженности к терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией на фоне лечения фиксированной комбинацией рамиприла и амлодипина (по результатам наблюдательного исследования «ГРАНАТ-2»). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(2):229-237. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-229-237>

Study of the Parameters of Tolerability and Adherence to Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Arterial Hypertension on the Background of Treatment with Fixed Combination of Ramipril and Amlodipine (According to the Results of Observational Study "GRANAT-2")

Sergey Yu. Martsevich¹, Yulia V. Lukina^{1*}, Natalia P. Kutishenko¹, Victoria P. Voronina¹, Nadezhda A. Dmitrieva¹, Alla V. Zakharova¹, Olga V. Lerman¹, Alla A. Garganeeva², Tatiana A. Gomova³, Sergey I. Drozdetsky⁴, Anna I. Chesnikova⁵, on behalf of the working group of the study "GRANAT-2")

¹ State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. Kooperativny per. 5, Tomsk, 634050 Russia

³ Tula State University. Lenina Prospect 92, Tula, 300012 Russia

⁴ Nizhny Novgorod State Medical Academy. Minin and Pozharsky pl. 10/1, Nizhny Novgorod, 603005 Russia

⁵ Rostov State Medical University. Nakhichevsky per. 29, Rostov-on-Don, 344022 Russia

Working group of the "GRANAT-2" study: Tula - Trubitsyn G.I., Ivanov Yu.V., Mirenkova O.K., Eskova R.A., Simonova R.P., Milon M.E., Telegina E.V., Kuznetsov A.M., Zhukova N.A., Zainullina I.K.; **Rostov-on-Don** - Budanov O.V., London E.M., Minosyan L.V., Nedashkovskaya N.G., Ter-Ananyants Ye.A.; **Tomsk** - Proskokova I.Yu., Permyakova O.V., Politova L.V., Maneeva I.D., Ivanova S.Yu.; **Nizhny Novgorod** - Larina O.V., Pokrovskaya I.N., Patselt E.A.; **Moscow** - Sladkova T.A., Zelenova T.V.

Aim. To study the tolerability and adherence to antihypertensive therapy in patients with hypertension and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) using the fixed combination of ramipril and amlodipine in the observational program for patients with arterial hypertension and COPD (GRANAT-2).

Material and methods. Patients with hypertension and COPD (n=52) with all inclusion criteria and without exclusion criteria who signed informed consent to participate in the GRANAT-2 program were included into the study. The use of a fixed combination of ramipril and amlodipine was recommended in all patients. The doses were determined by the treating physicians in accordance with the official drug instruction. The patients had 4 visits, and the duration of the study was 5 months. The Morisky-Green test was used to assess an adherence of patients to treatment. Assessments of blood pressure, adverse events were performed at all visits.

Results. 50 of 52 patients completed the study: 45 patients used the studied fixed combination in the recommended doses, and 5 patients used other antihypertensive drugs, 2 patients withdrew from the study. Systolic blood pressure after 1 month of treatment decreased by an average of 20 mm Hg from the baseline, and diastolic blood pressure – by 10 mmHg. These rates after 5 months of therapy were 29 mm Hg and 15 mm Hg, respectively. Target blood pressure level was achieved in all patients. Increase in adherence of patients to treatment (according to the Morisky-Green test from 21.1% to 65.1%) was found. 2 cases of adverse events (dry cough) were registered. The discrepancy in adherence assessment was revealed between the results from the Morisky-Green test and the data from program case report forms.

Conclusion. Regular patient visits to the doctor and the rapid achievement of an antihypertensive effect with good tolerability of a fixed combination of ramipril and amlodipine contributed to the increase in adherence of patients to treatment. Undesirable effects of the drug therapy are significant, but not leading factors that have a negative impact on the patient adherence to treatment.

Keywords: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, antihypertensive therapy, rational fixed combination, adherence to treatment, tolerability of therapy.

For citation: Martsevich S. Yu., Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Voronina V.P., Dmitrieva N.A., Zakharova A.V., Lerman O.V., Garganeeva A.A., Gomova T.A., Drozdetsky S.I., Chesnikova A.I., on behalf of the working group of the study "GRANAT-2"). Study of the Parameters of Tolerability and Adherence to Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Arterial Hypertension on the Background of Treatment with Fixed Combination of Ramipril and Amlodipine (According to the Results of Observational Study "GRANAT-2"). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(2):229-237. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-229-237

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): yuvlu@mail.ru

Received / Поступила: 30.03.2017

Accepted / Принята в печать: 10.04.2017

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в 2012 г. страдало около 250 млн человек, а к 2015 г. их количество увеличилось до 6% населения земного шара (более 350 млн.) К 2030 г. по прогнозам ВОЗ ХОБЛ станет третьей наиболее рас-

пространенной причиной смерти после ишемической болезни сердца (ИБС) и мозгового инсульта [1]. Среди коморбидных состояний при ХОБЛ достаточно часто встречаются различные сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ): артериальная гипертензия (АГ) – до 60% случаев, атеросклероз сонных артерий – приблизи-

тельно в 40%, ИБС и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – почти в каждом четвертом случае. Таким образом, наиболее частым оказывается сочетание ХОБЛ с АГ [1,2]. У таких пациентов выбор антигипертензивных препаратов (АГП) ограничен, так как последние должны соответствовать определенным критериям, а не только эффективно снижать артериальное давление (АД). Данные препараты должны воздействовать на патогенетические механизмы развития АГ при ХОБЛ, оказывать благоприятное влияние на прогноз заболевания и жизни, но и при этом не иметь отрицательного эффекта на тонус бронхов, бронхиальную проходимость, и предотвращать развитие осложнений ХОБЛ.

Монотерапия АГ у больных с ХОБЛ часто оказывается недостаточно эффективной. Для лечения таких пациентов требуется комбинирование нескольких препаратов. Одной из перспективных комбинаций у больных ХОБЛ рассматривается комбинация антагониста кальция (АК) пролонгированного действия (АК обладают свойством в определенной мере дилатировать бронхи и уменьшать давление в легочных сосудах) и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ).

Из современных АК наиболее широко применяется на практике, в том числе и у больных с сопутствующей бронхолегочной патологией, амлодипин – пролонгированный препарат АК дигидропиридинового ряда длительного (более 24 час) действия. Амлодипин обладает активным вазодилаторным и антисклеротическим действием, а также обширной доказательной базой в отношении снижения АД, предотвращения инсульта, кардио- и нефропротекции, в том числе у пожилых и больных ХОБЛ [3].

Наиболее очевидным фактором, снижающим вероятность применения у больных ХОБЛ препаратов класса иАПФ, является один из их частых (до 8-34%) побочных эффектов (ПЭ) – сухой «брадикининовый» кашель. В противовес данному недостатку выступает одно из главных преимуществ иАПФ – влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, повышенная активность которой является одним из патогенетических механизмов развития и поддержания АГ при ХОБЛ [1,3]. Представитель иАПФ – рамиприл, наряду с доказанной высокой антигипертензивной эффективностью, значительно снижает риск сердечно-сосудистых осложнений, а по данным некоторых наблюдательных исследований отличается минимальным риском развития сухого кашля [4]. В России зарегистрирована единственная фиксированная комбинация препаратов рамиприла и амлодипина – Эгипрес (фармкомпания «Эгис»).

Эффективность терапии находится в тесной взаимосвязи с приверженностью пациента к ней. В свою оче-

редь, приверженность зависит от большого числа факторов, оказывающих на нее влияние. В числе этих факторов значимое место занимают параметры безопасности проводимой терапии – нежелательные явления лекарственного лечения.

Целью данной работы было изучение параметров безопасности и приверженности к антигипертензивной терапии (АГТ) у пациентов с АГ и ХОБЛ на примере применения новой фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина.

В задачи исследования входило изучение эффективности рекомендованной АГТ у больных АГ и ХОБЛ (по частоте достижения целевого уровня АД); оценка безопасности проводимой терапии [регистрация всех нежелательных явлений (НЯ) за период наблюдения], общей приверженности пациентов к врачебным рекомендациям; определение факторов, оказывающих влияние на приверженность, эффективность и переносимость лечения.

Материал и методы

Решение поставленных задач осуществлялось в рамках проспективного наблюдательного исследования ГРАНАТ-2 (наблюдательная проГРАмма за пациентами с Артериальной гиперТонией и хронической обструктивной болезнью легких – «ГРАНАТ-2»). Все документы исследования были одобрены этическим комитетом ГНИЦПМ Минздрава России. Пациенты до проведения любых мероприятий в рамках наблюдательного исследования дали письменное информированное согласие на участие в нем.

Включение пациентов в программу проводилось при условии соответствия **критериям включения**: возраст старше 18 лет, установленные в рамках стандартной клинической практики диагнозы АГ (с уровнем АД на визите более 140/90 или 140/85 мм рт.ст. у больных сахарным диабетом) и ХОБЛ (по заключению пульмонолога или по результатам исследования функции внешнего дыхания (ФВД), подтверждающим наличие бронхообструкции (снижение объема форсированного выдоха за первую секунду; ОФВ1) <80 % от должной величины в сочетании со снижением отношения ОФВ1/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) <70%, что свидетельствует о бронхиальной обструкции), и отсутствия **критериев исключения**: любых заболеваний, характеризующихся тяжелым течением, в стадии декомпенсации (в том числе ХОБЛ IV стадии, бронхиальной астмы, хронической сердечной недостаточности (ХСН) III-IV ФК (по NYHA); невозможность соблюдения графика визитов, противопоказания и/или непереносимость препаратов классов иАПФ, дигидропиридиновых АК; для женщин детородного возраста – несоблюдение надежных методов контрацепции.

Пациент, удовлетворявший критериям включения и не имевший критериев исключения, получал рекомендации по приему фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина с учетом исходной терапии. Различное сочетание дозировок компонентов Эгипреса позволяют подобрать индивидуальную эффективную дозу препарата для каждого пациента. Назначение фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина проводилось в рамках рутинной клинической практики, в соответствии с официальной инструкцией к препарату. Пациенты приобретали назначенный врачом лекарственный препарат самостоятельно. В зависимости от наличия и эффективности проводимой ранее АГТ было сформировано 2 группы больных:

1. Пациенты с АГ на фоне АГТ без достижения целевых уровней АД – таким больным вместо предшествующего антигипертензивного лечения давалась рекомендация применения фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина в дозировках согласно решению лечащего врача с контролем эффекта назначаемой терапии.

2. «Наивные пациенты» – пациенты с АГ, не принимающие АГП – получали рекомендацию применения фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина, преимущественно в дозировке 5/5 мг или в дозировках согласно решению лечащего врача

Терапия сопутствующих заболеваний, в том числе, и терапия основного заболевания препаратами, не влияющими на уровень АД, оставалась без изменений на протяжении всего периода наблюдения в исследовании.

В процессе исследования был запрещен прием следующих препаратов – нитратов, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), гормональных препаратов в больших дозах. Если в процессе исследования появлялась необходимость в приеме этих препаратов, пациент исключался из исследования.

Продолжительность наблюдения пациентов составляла 5 мес с момента включения в исследование (визит 1), в течение которых пациент еще 3 раза посещал лечебно-профилактическое учреждение (ЛПУ): через 1 мес (визит 2), через 3 мес (визит 3) и через 5 мес (визит 4).

На визите включения проводились оценка критериев включения/исключения наблюдательной программы, сбор общей информации о пациенте: семейное положение, уровень образования, наличие вредных привычек, наследственность по ССЗ, регулярность наблюдения у врача, наличие сопутствующих заболеваний, подтверждение диагностических сведений о наличии ХОБЛ (заключение пульмонолога, результаты ФВД за последний год).

На всех визитах пациентам проводился клинический осмотр [измерение роста, веса, окружности талии

(ОТ)], оценивались гемодинамические параметры (АД, ЧСС), параметры эффективности (достижение целевого уровня АД) и безопасности (сбор информации обо всех НЯ, возникших за период наблюдения).

На визите включения и на завершающем визите пациенты заполняли опросники Мориски-Грина (модифицированный перевод для русскоязычных пользователей) по оценке приверженности к назначенному лечению [5]. Была использована 4-вопросная версия опросника, определяющая общую приверженность к рекомендованному лекарственному лечению и включающая вопросы о пропуске приема лекарственного препарата по причине забывчивости, хорошего или плохого самочувствия, а также несоблюдении времени приема препаратов. 3-4 положительных ответа определяли неудовлетворительную приверженность к лечению, 1 положительный ответ – частичную (неполную, относительную приверженность), а все отрицательные ответы – полную (абсолютную) приверженность пациента к терапии [5].

Статистический анализ результатов исследования проведен с помощью пакета SPSS Statistics 20.0 (IBM, США) с использованием параметрических и непараметрических методов описательной статистики (вычисление среднего значения, среднеквадратичного отклонения, медианы, межквартильного размаха, долей) и аналитической статистики для количественных и номинальных переменных (t-критерий Стьюдента, тест Манна-Уитни, критерий независимости χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера (для таблиц сопряженности 2x2), z-критерий для сравнения пропорций). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В открытое нерандомизированное неконтролируемое исследование было включено 52 пациента [41 мужчина (78,8%) и 11 женщин (21,2%)], которые наблюдались в пяти лечебно-профилактических учреждениях городов Москва, Нижний Новгород, Томск, Ростов-на-Дону и Тула. Средний возраст пациентов составил $65,1 \pm 9,2$ лет.

Из 52 пациентов 24 (46,2%) были курильщиками, 17 отказались от этой вредной привычки, 11 человек никогда не курили. Среди женщин курящих было почти в 3 раза меньше, чем среди мужчин: 18,4% и 53,7%, соответственно ($p < 0,05$). Более трети пациентов ($n=15$; 39,5%) имели отягощенную по ССЗ наследственность. Каждый третий больной (36,5%) посещал лечащего врача лишь при необходимости, каждый четвертый (26,9%) – регулярно 1 раз в полгода, каждый пятый (21,2%) – 1 раз в мес, и лишь каждый десятый пациент (9,6%) регулярно у врача не наблюдался. Почти все пациенты ($n=50$), включенные в программу ГРАНАТ-2, наблюдались в поликлинике по месту жи-

Table 1. Main characteristics of patients: general data, comparison of men and women

Таблица 1. Основные характеристики больных: общие данные, сравнение групп мужчин и женщин

Параметр	Все пациенты (n=52)	Мужчины (n=41)	Женщины (n=11)
Возраст, лет	65,1±9,2	63,9±8,8	69,6±9,8
ИМТ, кг/м ²	29,4±4,6	29,3±4,8	29,4±4,2
САД, мм рт ст	157,4±9,7	157,7±9,6	156,5±10,6
ДАД, мм рт ст	93,9±6,4	94,0±6,8	93,6±4,6
ЧСС, уд.в мин.	75,4±7,7	74,9±7,8	77,3±7,3

Данные представлены в виде М±σ. Для всех p>0,05
ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений

тельства, только 2 человека отметили, что постоянно нигде не наблюдаются.

Основные характеристики пациентов, оцениваемые на визите включения, приведены в табл. 1.

По условиям включения в наблюдательную программу у всех пациентов был подтвержден диагноз ХОБЛ. Также все 52 пациента страдали АГ, преимущественно, 2 степени – 42 человека (80,8%), АГ 1 и 3 степени была диагностирована у 6 (11,5%) и 4 (7,7%) больных соответственно. В перечне сопутствующих заболеваний у пациентов наиболее часто встречались ИБС (n=16; 30,8%), ХСН (32,7%) и дислипидемия (21,8%). У 6 человек был выставлен диагноз «сахарный диабет 2 типа», 10 страдали ожирением (по классификации, основанной на величине индекса массы тела), 2 перенесли инфаркт миокарда (ИМ), 1 – мозговой инсульт.

Среди больных было 11 (22,8%) «наивных» пациентов, не получавших ранее регулярную АГТ, остальные участники исследования принимали различные АГП.

Все без исключения больные подтвердили свое намерение приобрести назначенный врачом лекарственный препарат и принимать его в соответствии с официальной инструкцией (дозировки указаны на рис. 1А).

Через 1 мес, во время визита 2 определилось, что назначенный препарат приобрели и начали принимать 48 человек из 52 (причем, все больные принимали изучаемый препарат в назначенной дозе), 3 больных получали другую АГТ. Один пациент отказался от участия в наблюдательной программе, отозвав информированное согласие.

У одного больного во время исследования развилось НЯ (першение в горле и сухой кашель слабой интен-

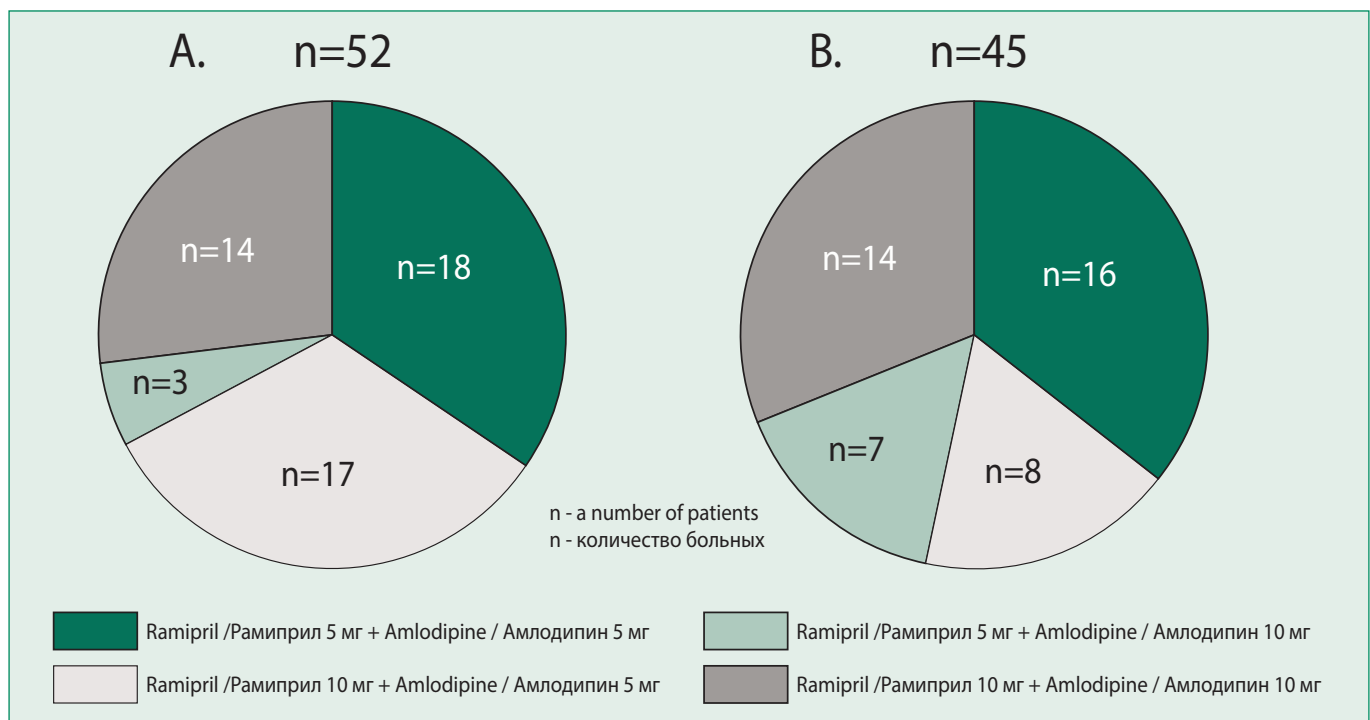


Figure 1. Daily doses of a fixed combination of ramipril and amlodipine. A. Visit 1, B. Visit 4

Рисунок 1. Дозировки комбинированного препарата рамиприла и амлодипина. А. Визит 1, В. Визит 4

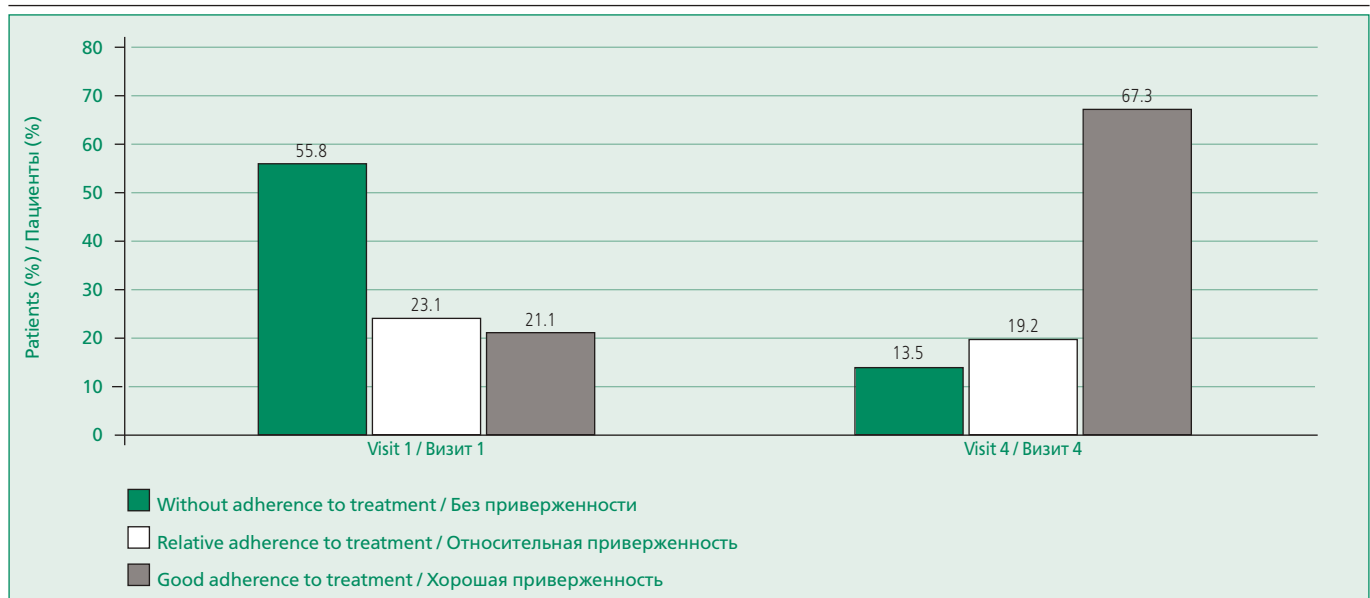


Figure 2. Adherence to medical recommendations during the study

Рисунок 2. Приверженность к врачебным рекомендациям за время исследования

сивности), однако пациент продолжил прием рекомендованного препарата.

Более 60% больных ($n=33$) через 1 мес лечения достигли целевого уровня АД согласно рекомендациям по лечению АГ Европейского Общества Гипертензии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского Общества Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) от 2013 г [6]. В рамках рутинной клинической практики лечащие врачи приняли решение о необходимости коррекции дозы изучаемого препарата у 12 больных.

На визит 3, через 3 мес от включения в исследование, пришел 51 пациент. На терапии Эгипресом, который они принимали в рекомендованной дозировке, остались 45 человек. Целевой уровень АД во время визита 3 был зарегистрирован у 41 человека: у 40 пациентов, принимавших изучаемый препарат, и у 1 человека, получавшего другую АГТ. Еще у одного больного было зафиксировано НЯ – сухой кашель, в связи с чем пациент отказался от дальнейшего приема фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина, был переведен на другую АГТ, но остался в наблюдательной программе. В коррекции дозы, по мнению лечащих врачей, нуждались 6 пациентов. Таким образом, во время визита 3 дальнейшая терапия Эгипресом была рекомендована 45 больным, 5 пациентов продолжили участие в наблюдательной программе, принимая другие АГП, 2 человека выбыли из исследования.

На завершающий визит (визит 4) наблюдательного исследования пришли 50 человек (2 человека отказались от участия в программе на предыдущих визитах): из 50 больных 45 человек принимали фиксированную комбинацию рамиприла и амлодипина, а 5 – другие АГП. Распределение пациентов в зависимости от дозы принимаемого комбинированного препа-

рата к завершающему визиту наблюдательного исследования представлены на рис. 1В.

Таким образом, уже через 1 мес лечения САД снизилось в среднем на 20 мм рт. ст., а ДАД – на 10 мм рт. ст. Через 5 мес терапии эти показатели составили 29 мм рт. ст. и 15 мм рт. ст., соответственно. Все участники программы, принимавшие АГТ (как рекомендованный препарат, так и другие АГТ), достигли целевого уровня АД.

Анализ приверженности к врачебным рекомендациям

Результаты теста Мориски-Грина, заполненного пациентами во время визитов включения и завершения исследования, продемонстрировали улучшение приверженности в конце наблюдательной программы (рис. 2).

Следует отметить, что потенциально все пациенты были привержены к выполнению врачебных рекомендаций, т.к. все 52 больных согласились приобрести и начать прием рекомендованного препарата – Эгипрес. К моменту завершения исследования 7 человек отказались от приема изучаемого препарата: 2 выбыли из исследования, 5 – продолжили участие в наблюдательной программе, принимая другие АГП. Только один из этих пациентов прекратил прием рекомендованного препарата в связи с развитием у него НЯ – сухого кашля. При сопоставлении этих данных с результатами теста Мориски-Грина было выявлено, что из 4 пациентов, отказавшихся от приема фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина, уже к визиту 3, двое были абсолютно привержены к лечению, а двое других – не привержены. К визиту завершения исследования от приема изучаемого препарата отказались 3 пациента из группы приверженных к лечению, 3 – из

группы не приверженных к терапии (2 выбыли из исследования) и 1 больной (у которого развилось НЯ в виде сухого кашля) – относительно не привержен рекомендованному лечению.

Анализ безопасности терапии

При лечении рекомендованным комбинированным препаратом отмечено редкое возникновение побочных эффектов. Всего было зарегистрировано 2 НЯ (3,9%), которые были выявлены на визитах 2 и 3. Описываемые НЯ развились у двух пациенток, принимавших фиксированную комбинацию рамиприла и амлодипина в дозе 10мг/5мг, и проявлялись в виде сухого кашля различной интенсивности. Вероятнее всего, это связано с эффектами иАПФ рамиприла в составе комбинированного препарата. В одном случае развития НЯ (выраженный сухой кашель) пациентка отказалась от приема изучаемого препарата, в другом (при НЯ слабой выраженности) – продолжила лечение рекомендованным препаратом.

Обсуждение

Проблема лечения пациентов с АГ и сочетанной патологией остается одной из наиболее актуальных в связи с тем, что АГП с доказанной эффективностью и благоприятным влиянием на прогноз могут провоцировать появление НЯ со стороны пораженных патологическим процессом органов и систем.

Результаты наблюдательной программы ГРАНАТ-2 продемонстрировали высокую эффективность и хорошую переносимость комбинированного препарата, назначаемого пациентам с АГ и ХОБЛ в рамках рутинной клинической практики в соответствии с официальной инструкцией к препарату: целевой уровень АД был достигнут у 100% больных, принимавших данный препарат и завершивших участие в исследовании. Очевидно, что значительную часть успеха терапии обеспечил выбор лекарственного препарата – фиксированной рациональной комбинации рамиприла и амлодипина (Эгипрес).

Главными задачами при лечении пациентов с АГ является улучшение прогноза заболевания и жизни, а также повышение качества жизни. Результаты исследования НОРЕ было доказано благоприятное прогностическое влияние рамиприла – значимое снижение количества различных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска [7]. Однако в рамках подисследования НОРЕ по оценке офисного и среднесуточного АД при лечении рамиприлом был выявлен лишь умеренный антигипертензивный эффект препарата [8]. Поэтому введение рамиприла в состав комбинированного препарата (для использования протективных свойств данного иАПФ и усиления влияния на АД) было очевидным и логичным.

Комбинация иАПФ и АК признана одной из наиболее оптимальных – помимо антигипертензивного эффекта, она обладает органопротективными свойствами при метаболической нейтральности препарата. Преимуществами фиксированной комбинации являются простой и удобный режим приема препарата, упрощение рецептурной прописи, высокая приверженность пациентов лечению, снижение риска использования нерациональных комбинаций, уверенность в оптимальном и безопасном дозовом режиме [9].

Однако у пациентов с ХОБЛ иАПФ могут вызывать побочные эффекты со стороны бронхиального дерева. Результаты выполненного исследования в некоторой степени подтвердили данные опасения: оба зарегистрированных в наблюдательной программе НЯ, вероятнее всего, были вызваны иАПФ в составе комбинированного препарата. Однако частота НЯ (сухого кашля) была мала, и составила всего 3,9% случаев, что соответствует результатам некоторых наблюдательных исследований, подчеркивающий наиболее низкий риск возникновения сухого кашля при приеме именно рамиприла [4]. Кроме того, по данным литературы кашель при лечении иАПФ чаще возникает у женщин, в то время как ХОБЛ в 2 раза чаще встречается у мужчин, что подтверждают и результаты программы ГРАНАТ-2: оба НЯ развились у женщин, хотя мужчин-участников программы было почти в 4 раза больше, чем женщин. Возможно, женский пол при ХОБЛ является основанием для выбора в качестве АГП не иАПФ, а АГП другого класса. Также необходимо подчеркнуть, что ни в одном из случаев с зарегистрированными НЯ не произошло выбывания пациента из программы: обе пациентки остались под наблюдением, одна из них перешла на прием других АГП, вторая продолжила прием изучаемого препарата. Таким образом, переносимость лекарственной терапии, безусловно, является значимым, но не ведущим фактором, влияющим на приверженность пациентов к выполнению врачебных рекомендаций.

Результаты исследования ГРАНАТ-2 выявили тенденцию положительного влияния фактора регулярно-го наблюдения пациентов у врачей на приверженность к выполнению врачебных рекомендаций ($p=0,057$), что согласуется с данными других исследований [10-12]. По-видимому, достичь уровня статистической значимости не позволила мощность проведенного исследования.

Быстрое достижение результатов проводимой терапии, вероятно, повышает веру пациентов в эффективность рекомендованного лечения и приверженность к нему. По данным теста Мориски-Грина полная приверженность к терапии у участников наблюдательной программы существенно возросла: с 21,1% в начале исследования до 65,1% в конце. Возможно, этому способствовало регулярное посещение лечащего врача, а

также быстрое достижение антигипертензивного эффекта при приеме рекомендованного препарата (уже к первому визиту более половины больных достигли целевого уровня АД), что повышает приверженность пациентов к выполнению врачебных рекомендаций.

Необходимо подчеркнуть, что анализ данных выполненного наблюдательного исследования и результатов теста Мориски-Грина, определяющих общую приверженность пациентов к лечению, выявил их некоторое несоответствие. Из 52 потенциально приверженных к выполнению врачебных рекомендаций пациентов фактически приверженными оказались только 45 человек (86,5%). Три пациента, продемонстрировавших абсолютную приверженность по результатам теста МГ, фактически оказались не привержены к лечению рекомендованным препаратом без явных объективных причин. Выявленные расхождения согласуются с данными других исследований, в том числе, наблюдательных, выполненных в рамках регистров, и указывают на относительно невысокие показатели чувствительности и специфичности 4-х вопросной версии теста МГ, а также еще раз подтверждают необходимость применения нескольких методов для диагностики приверженности в связи с отсутствием метода «золотого стандарта» для этой цели [13-15].

Таким образом, результаты наблюдательной программы ГРАНАТ-2 продемонстрировали явное положительное влияние ряда факторов на приверженность к рекомендованному лечению. Выбранная фиксированная рациональная антигипертензивная комбинация обладала высокой эффективностью и хорошей переносимостью, отличалась удобством приема и воз-

можностью индивидуального подбора дозы. Лечащие врачи убедили пациентов регулярно посещать лечебно-профилактические учреждения и принимать рекомендованный препарат, проводили необходимую титрацию доз под контролем клинических параметров. Это обеспечило достижение целевого уровня АД у всех больных, завершивших участие в программе. Помимо этого, более 85% больных оказались фактически привержены назначенному лечению, в том числе – к соблюдению приема рекомендованных доз препарата, регулярно посещали лечащих врачей.

Заключение

Регулярное посещение пациентом лечащего врача и быстрое достижение выраженного антигипертензивного эффекта при хорошей переносимости нового комбинированного препарата рамиприла и амлодипина (Эгипрес) способствуют повышению приверженности больных к назначенному лечению. Нежелательные явления лекарственной терапии являются весомыми, но не ведущими факторами, оказывающими отрицательное влияние на приверженность больных к рекомендованному медикаментозному лечению.

Конфликт интересов. Наблюдательная программа ГРАНАТ-2 была проведена при содействии компании ЭГИС, что никоим образом не повлияло на мнение авторов, на результаты и выводы данной работы.

Disclosures. The GRANAT-2 observation program was performed with the help of the EGIS company, which however did not affect the opinion of the authors, on the results and conclusions of this study.

References / Литература

1. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Information Bulletin of the WHO, N315, January 2015. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/>. Checked by March 15, 2017
2. Karoli N.A., Rebrov A.P. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a role of cardiovascular disorders. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2009;5(4):9-16. (In Russ.) [Кароли Н.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных хронической обструктивной болезнью легких: место кардиоваскулярной патологии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2009;5(4):9-16].
3. Yakhontov D.A., Balabanova N.F. Effects of calcium antagonists of the third generation in patients with arterial hypertension and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010;6(3):339-44. (In Russ.) [Яхонтов Д.А., Балабанова Н.Ф. Возможности антагонистов кальция третьего поколения в лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2010;6(3):339-44].
4. Kaplan N.M. The CARE study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11.100 patients. *The Clinical Alliance Real-World Efficacy (CARE) Investigators. Clin Ther.* 1996;18(4):658-70.
5. Lukina Yu.V., Ginzburg, M. L., Smirnov V. P., et al. Adherence to treatment preceding hospitalization in patients with acute coronary syndrome. *Klinitsist*. 2012;6(2):41-9. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Гинзбург М.Л., Смирнов В.П., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Приверженность лечению, предшествующему госпитализации, у пациентов с острым коронарным синдромом. *Клиницист*. 2012;6(2):41-9].
6. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press*. 2014;23(1):3-16.
7. Yusuf S, Sleight P, Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145-53.
8. Svensson P, Faire U., Sleight P. et al. Comparative Effects of Ramipril on Ambulatory and Office Blood Pressures. *A HOPE Substudy. Hypertension*. 2001;38:28-32
9. Lukina Y.V., Martsevich S.Y. Combination therapy of hypertension – a reliable way to target achieve. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010; 6(6):859-64. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю. Комбинированная терапия артериальной гипертензии – надежный путь достижения цели. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2010;6(6):859-64].
10. Martsevich S.Y., Gaysenok O.V., Tripkosh S.G. et al. Medical supervision in specialized center and the quality of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular diseases (according to the PROFIL registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013; 9(2):133-7. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гайсенко О.В., Трипкош С.Г. и соавт. Наблюдение в специализированном медицинском центре и качество гиполипидемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным регистра ПРОФИЛЬ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013;9(2):133-7].
11. Chapman R.H., Pettrilla A.A., Benner J.S., et al. Predictors of adherence to concomitant antihypertensive and lipid-lowering medications in older adults: a retrospective, cohort study. *Drugs Aging*. 2008; 25(10):885-92.
12. Semenova Y.V., Kutishenko N.P., Zagebelnyy A.V. et al. Adherence to attendance at outpatient clinic, quality of prehospital therapy, and direct outcome of acute coronary syndrome: analysis within LIS-3 registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(4):430-4. (In Russ.) [Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П., Загребельный А.В. и соавт. Приверженность к посещению лечебно-профилактических учреждений, качество терапии и ближайшие исходы острого коронарного синдрома: исследование в рамках регистра ЛИС-3. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(4):430-4].
13. Pineiro F., Gil V., Donis M., Orozco D. et al. The validity of 6 indirect methods for assessing drug treatment compliance in arterial hypertension. *Aten Primaria*. 1997;19(7):372-4.
14. Lukina Y.V., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P. The Moriscos-Green scale: the pros and cons of universal test, correction of mistakes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016; 12(1):63-5. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(1):63-5].
15. Morisky D.E., Ang A., Krousel-Wood M., Ward H.J. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(5): 348-54

About the Authors:

Sergey Y. Martsevich - MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

Yulia V. Lukina - MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Pharmacoepidemiological Studies, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

Natalia P. Kutishenko - MD, PhD, Head of Laboratory for Pharmacoepidemiological Studies, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

Victoria P. Voronina - MD, PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

Nadezhda A. Dmitrieva - MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Pharmacoepidemiological Studies, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

Alla V. Zakharova - MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Pharmacoepidemiological Studies, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

Olga V. Lerman - MD, PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

Alla A. Garganeyeva - MD, PhD, Professor, Head of Department of General Clinical Cardiology and Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center

Tatiana A. Gomova - MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine, Medical faculty of Tula State University

Sergei I. Drozdetsky - MD, PhD, Professor, Chair of Faculty and Polyclinic Therapy, Nizhny Novgorod State Medical Academy

Anna I. Chesnikova - MD, PhD, Professor, Chair of Internal Medicine №1, Rostov State Medical University

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ

Лукина Юлия Владимировна – к.м.н., ст.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ

Воронина Виктория Петровна – к.м.н., ст.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ

Дмитриева Надежда Анатольевна – к.м.н., ст.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ

Захарова Алла Витальевна – к.м.н., ст.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ

Лерман Ольга Викторовна – к.м.н., ст.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ

Гарганеева Алла Анатольевна – д.м.н., профессор, руководитель отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра

Гомова Татьяна Александровна – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней медицинского факультета ТулГУ

Дроздецкий Сергей Ильич – д.м.н., профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии НижГМА

Чесникова Анна Ивановна – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №1 РостГМУ