

Новые возможности улучшения комплаентности – результаты открытого исследования приверженности больных к лечению фиксированной в одном блистере комбинаций эналаприла и индапамида

Ю.В. Свиричев, Н.Э. Звартау, О.П. Ротарь, И.В. Емельянов, Н.Г. Авдонина, А.О. Конради.
ФГУ «НИИК им. В.А. Алмазова» Росздрава.

Резюме: исследование посвящено оценке приверженности к лечению новой фиксированной в одном блистере комбинаций эналаприла и индапамида. В исследование приняло участие 115 пациентов, по результатам исследования можно говорить о высокой эффективности изучаемых комбинаций, что можно также объясняться высоким комплаинсом пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, приверженность к лечению.

New perspectives of improvement of compliance – results of open study of adherence of patients to treatment with fixed in one blister combinations of enalapril and indapamide

Yu.V. Sviryaev, N.E. Zvartau, O.P. Rotari, I.V. Emelyanov, N.G. Avdonina, A.O. Conrady.
Almazov Research Institute of Cardiology.

Resume: The aim of the study was to evaluate the adherence of patients to treatment with new fixed in one blister combinations of enalapril and indapamide. 115 patients participated in the study. In conclusion, analysis revealed high efficacy of studied combinations, which can be partly explained by high compliance of patients.

Key words: hypertension, compliance.

Современные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии демонстрируют несогласованную позицию в выборе препарата первой линии [1-3]. Наиболее часто современные стандарты рекомендуют в качестве первого выбора терапии – тиазидоподобный диуретик, Британское общество кардиологов рекомендует использовать у больных артериальной гипертензией младше 55 лет белой расы ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/ блокаторы рецепторов к ангиотензину II или в-адреноблокаторы [4]. Однако в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов достижение монотерапией целевого уровня артериального давления (АД) при I степени АГ возможно лишь у 50% больных [5], а при увеличении степени АГ и/или наличии других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, поражений органов-мишеней в большинстве случаев может потребоваться использование 2 и более препаратов. При этом выбор рациональной комбинации препаратов может позволить достичь основной цели антигипер-

тертензивной терапии, которую позиционируют все современные стандарты – это уменьшение суммарного сердечно-сосудистого риска [1-5].

При изучении наиболее часто используемых в клинической практике комбинаций, по результатам первого российского фармакоэпидемиологического исследования АГ «ПИФАГОР» оказалось, что чаще всего назначалась комбинация ингибитора АПФ и диуретика (32%) [7] (Рисунок 1).

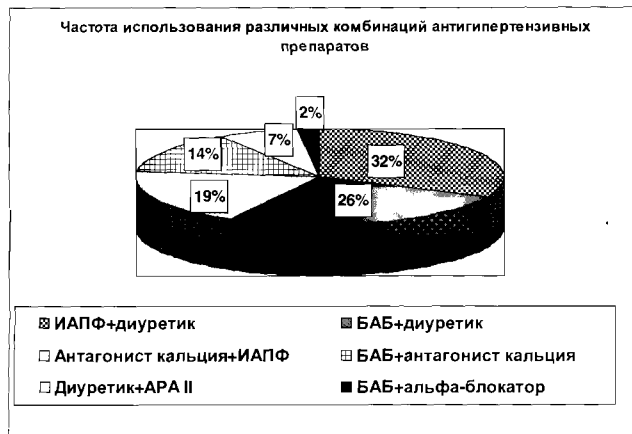
Такие же данные были получены и рядом других авторов. Например, по данным С. Е. Эйдельман и соавт. [6], комбинация ИАПФ и диуретиков врачами поликлиник назначалась в 20% случаев.

Это связано с тем, что комбинация ИАПФ и диуретика обладает целым рядом преимуществ:

- это комбинация препаратов с различным механизмом действия, влияющих на различные прероторные системы;

- при использовании этой комбинации можно добиться уменьшения побочных эффектов за счет взаимокompенсации нежелательного действия компонентов;

Рисунок 1. Результаты российских фармакоэпидемиологических исследований



- комбинация высокоэффективна за счет синергизма действия и преодоления толерантности [8].

Изучение эффективности и безопасности ИАПФ эналаприла и тиазидоподобного диуретика индапамида проводилось в исследовании всероссийского научного общества кардиологов «ЭПИГРАФ» – **Эналаприл Плюс Индапамид в лечении АГ: оценка эффективности и безопасности Рациональной Фармакотерапии (ЭПИГРАФ)**.

Набор пациентов осуществлялся в амбулаторных условиях, в исследовании принимали участие более 30 центров и 89 врачей [9]. В исследование «ЭПИГРАФ» было включено 550 больных с АГ при наличии цифр АД выше 160/90 мм рт. ст.

Учитывая, результаты «ЭПИГРАФ» предположили, что создание комбинированного препарата, содержащего ИАПФ эналаприл и тиазидоподобный диуретик индапамид будет хорошим подспорьем в амбулаторном лечении АГ. Для преодоления трудностей титрации доз компонентов была создана фиксированная в одном блистере комбинация, что позволяло варьировать дозы каждого из компонентов. Новый препарат выпускается концерном «Немофарм» и в зависимости от дозировки эналаприла препарат называется:

Эпзикс – 10 мг эналаприла на 1 прием	} во всех 3 препаратах дозировка индапамида составила 2,5 мг
Эпзикс Дуо – 20 мг эналаприла на 2 приема	
Эпзикс Дуо Форте – 40 мг эналаприла на 2 приема	

Изучение клинической эффективности и безопасности нового вида комбинированного лечения АГ, включающего применение нефиксированных комбинаций эналаприла и индапамида проводилось в исследовании «ЭПИГРАФ-2», в котором приняло участие 9 центров России и один центр в республике Сербия. Исследование являлось рандомизированным, сравнительным и контролируемым. Длительность лечения составила 14 недель.

По результатам исследований ЭПИГРАФ и ЭПИГРАФ-2 были сделаны следующие выводы:

- комбинация эналаприла с индапамидом, высокоэффективно и достаточно безопасно для лечения больных с АГ I – II ст;

- эффективность и безопасность комбинации эналаприла с индапамидом в лечении АГ не зависит от пола, возраста, сопутствующих факторов риска и анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний;

- у больных с АГ I ст. комбинация даже невысоких доз ИАПФ эналаприла (до 20 мг /сут) с терапевтическими дозами индапамида (2,5 мг /сут) позволяет в большинстве случаев достичь целевых значений АД;

- при более высоком значении исходных цифр АД (более 160 мм. Нг), эффективно увеличение дозы ИАПФ в такой комбинации до максимально рекомендованных (для эналаприла до 40 мг /сут);

- по результатам исследования применение комбинации эналаприла и индапамида обладает нефропротективным действием и способствует уменьшению гипертрофии левого желудочка;

- комбинация эналаприла и индапамида оказалась эффективной в улучшении качества жизни, особенно у больных с исходно более высокой степенью АГ;

- комбинированная терапия исследуемыми препаратами по результатам исследования оказывается экономически выгодной;

- результаты исследования ЭПИГРАФ-2 свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности препаратов ЭНЗИКС, ЭНЗИКС дуо, ЭНЗИКС дуо форте, что позволяет рекомендовать их к применению в клинической практике.

Однако, несмотря на столь убедительные выводы, нельзя забывать о еще одном важном компоненте рациональной фармакотерапии – хорошей приверженности больного к лечению, так как по словам М. Сервантеса: «И самое лучшее лекарство не поможет больному, если он отказывается его принять». В рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению АГ, последних пересмотров [1-3] приверженности больных к лечению отводится большая роль и одним из способов ее повышения является упрощение самого режима терапии. В этой связи использование фиксированных в одном блистере комбинаций может быть перспективным, так как с одной стороны, они обладают всеми преимуществами фиксированных комбинированных препаратов:

- простота назначения и процесса титрования дозы, повышающая приверженность пациентов к лечению;

- потенцирование антигипертензивного эффекта препаратов, входящих в данную комбинированную таблетку;

- увеличение процента «ответчиков» на назначение лекарственной формы за счет разнонаправленности антигипертензивного эффекта входящих в неё компонентов;

- уменьшение частоты побочных эффектов как за счет того, что дозы входящих в состав таблетки препаратов невелики, так и за счет их взаимной нейтрализации;

- уменьшение стоимости лечения за счет того, что цена комбинированных препаратов меньше, чем стоимость компонентов, выписываемых отдельно.

С другой, они имеют ряд преимуществ перед фиксированными комбинациями:

- удобство приема препарата и возможность самоконтроля (разделение на утреннюю и вечернюю дозу в блистере)

- флексибельность (возможность титрования доз эналаприла при различных клинических ситуациях – феномен первой дозы и т.д.);

- простота при необходимости выявления нежелательного явления;

- при недостаточности антигипертензивного эффекта возможность замены на такой же препарат с большей дозой, что не ведет за собой снижения комплайенса в связи с таким же видом блистера и схемой приема.

В связи с этим, было решено провести исследование целью которого явилась **Оценка приверженности к лечению новой фиксированной в одном блистере комбинацией эналаприла и индапамида у пациентов с АГ I-II степени.**

Критериями включения в исследование являлись амбулаторные больные эссенциальной артериальной гипертензией I-II степени в возрасте 18 и более лет. На момент включения и подписания информированного согласия отсутствие регулярной антигипертензивной терапии в течение как минимум недели или «wash-out» период в течение 7-14 дней.

В исследование не включались больные с документально подтвержденной вторичной артериальной гипертензией и наличием противопоказаний к ИАПФ или тиазидоподобным диуретикам. Тяжелое или нестабильное состояние пациента: недавний (менее 6 месяцев) инфаркт миокарда или инсульт; стенокардия III-IV ФК; печеночная и почечная недостаточность (повышение активности АСТ и АЛТ в плазме крови в 3 раза и более; уровень креатинина плазмы более 260 мкмоль/л) являлись противопоказанием для участия больных в исследование. Одновременный прием других ингибиторов АПФ, тиазидных диуретиков или блокаторов рецепторов к ангиотензину II также исключали участие пациентов в исследование.

Суть исследования состояла в 6-месячном наблюдении за пациентами с АГ I-II степени, получающими Энзикс, Энзикс Дуо, Энзикс Дуо Форте. Дизайн программы предусматривает 6 визитов пациента к врачу в течение 6 месяцев. После определения соответствия пациента критериям включения/исключения проводилось общее клиническое исследование с измерением АД, оценка степени риска сердечно-сосудистых осложнений, исходную субъективную оценку своего состояния, исходную оценку качества жизни и определение целевого уровня АД данного пациента (таблица 1). После этого пациенту назначается Энзикс с I степенью АГ (режим дозирова-

ЭНЗИКС®

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ

ПОДБОР ТЕРАПИИ

— ТЕНДЕНЦИЯ XXI века!



- ⓐ **Стойкий антигипертензивный эффект в течение суток**
- ⓐ **Высокий комплаенс терапии**
- ⓐ **Безопасность для больных сахарным диабетом и нефропатией**
- ⓐ **Хорошая переносимость**
- ⓐ **Улучшение прогноза и повышение качества жизни**

H/F Hemofarm

Хемофарм концерн А.Д.

Ул.Трифоновская 45 Б.

тел.: 221-70-40 факс.: 221-70-46

www.hemofarm.ru

ПН№016087/01. ПН№016091/01. ПН№016102/01

СХЕМА ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНОГО ПО ВИЗИТАМ

Исследования	Визит I (исходный)	Визит II 2 недели	Визит III 1 месяц	Визит IV 2 месяца	Визит V 4 месяца	Визит VI 6 месяцев
Сбор анамнеза	×					
Определение степени риска	×					
Определение целевого АД	×					
Параметры эффективности						
Измерение АД, ЧСС	×	×	×	×	×	×
Антигипертензивная терапия						
Заполнение опросника Мориски-Грина	×					×
Назначение Энзискс, Энзискс Дуо	Выдача препарата		Выдача препарата		Выдача препарата	
Коррекция терапии		×	×	×	×	×
Оценка комплайнса		×	×	×	×	×
Параметры безопасности						
Оценка НЯ		×	×	×	×	×
Подведение итогов						
Итоговая оценка терапии						×
Оценка препарата						×

ИМТ – индекс массы тела;

ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента;

ОИМ – острый инфаркт миокарда;

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения;

ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

ния врач выбирает самостоятельно либо одновременный прием индапамида с эналаприлом утром натошак, либо утром за 30 минут до еды индапамид и на ночь эналаприл), либо Энзискс Дуо при II степени АГ (утром натошак 0,0025 индапамида и 0,01 эналаприла утром и вечером). (Таблица 1).

На каждом из визитов проводилось измерение АД, оценка нежелательных явлений. У пациентов с I степенью АГ не достигших целевого уровня АД назначается Энзискс Дуо, а у пациентов со II степенью АГ назначается Энзискс Дуо Форте в случае не достижения целевого уровня АД. Протокол исследования предусматривал назначение третьего препарата в случае не достижения целевого уровня АД. В завершение 6 визита врач анализирует весь период наблюдения и подводит итоги, оценивая следующие показатели: длительность терапии, эффективность, переносимость терапии, комплайнс пациента и достижение целевого АД (на каком препарате).

Приверженность к лечению оценивалась методом счета препарата на каждом визите, а также при помощи опросника Мориски-Грина на момент включения в исследование и по завершении участия в нем. Больные обеспечивались 1 упаковкой препарата на I, III и V визитах, остальное время препарат больные приобретали самостоятельно в аптечной сети. (Таблица 2).

Характеристика больных

Всего в исследование приняло участие 115 больных (средний возраст составил 51 год), из них 50 мужчин и 65 женщин (таблица 1). С I степенью АГ было включено 70 больных и 45 больных со II степенью АГ. У 3 больных в анамнезе был перенесенный инфаркт миокарда (ОИМ) и у 1 больного острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). У 12 больных был поставлен диагноз стенокардии напряжения I-II ФК, по поводу которой 4 пациентов принимали аспирин. 7 пациентов страдали ХСН I-II ФК и 2 больных страдали II типом сахарного диабета. По поводу перечисленных заболеваний проведение лекарственной терапии не требовалось. У 47, включенных в исследование, больных был опыт применения ИАПФ по поводу АГ. Характерной особенностью являлось отсут-

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

Таблица 2

Средний возраст, лет	51,3±9,6
Мужчины/женщины	50/65
ИМТ, кг/м ²	31,6±7,5
Больные с I степенью АГ, (%)	70 (61)
Больные со II степенью АГ, (%)	45 (39)
Нерегулярное лечение, (%)	75 (65)
Больные ранее использующие ИАПФ при АГ, (%)	47 (41)
Частота визитов до исследования (в месяц)	1
Частота визитов во время исследования (в месяц)	1
Сопутствующая патология	
Стенокардия напряжения, (%)	12 (10)
ОИМ/ОНМК в анамнезе, (%)	3/1 (3)
ХСН, (%)	7 (6)
Сахарный диабет, (%)	2 (2)

Таблица 3

КОЛИЧЕСТВО БОЛЬНЫХ ДОСТИГШИХ ЦЕЛЕВОГО АД

		Энзикс	Энзикс Дуо	Энзикс Дуо Форте	Энзикс Дуо Форте + 3 препарат
1 визит		70 (61%)	45 (39%)	-	-
2 визит	Достигнуто целевое АД	58 (50%)	36 (31%)	-	-
	Не достигнуто целевое АД	12 (10%)	9 (8%)	-	-
3 визит	Достигнуто целевое АД	52 (45%)	37 (32%)	9 (8%)	-
	Не достигнуто целевое АД	6 (5%)	11 (10%)	2 (2%)	-
4 визит	Достигнуто целевое АД	50 (43%)	34 (30%)	15 (13%)	2 (2%)
	Не достигнуто целевое АД	2 (2%)	9 (8%)	3 (3%)	-
5 визит	Достигнуто целевое АД	49 (43%)	31 (27%)	17 (15%)	5 (4%)
	Не достигнуто целевое АД	1 (1%)	5 (4%)	7 (6%)	-
6 визит		49 (43%)	32 (28%)	22 (19%)	12 (10%)

ствис регулярной терапии АГ у более чем 60% больных. Частота визитов пациентов к врачу до и во время исследования не различались.

Результаты исследования и обсуждение

Исследование завершили все пациенты. Целевого уровня АД удалось добиться у 49 (43%) больных на терапии Энзиксом, у 32 (28%) на терапии Энзиксом Дуо, у 22 (19%) на терапии Энзиксом Дуо Форте и 12 (10%) больным потребовалось назначение 3 препарата (8 был рекомендован амлодипин 10 мг/сутки и 4 нифедипин ретард). Динамика количества больных, достигших целевого АД по визитам представлена в таблице 3. При этом на 2 визите целевого уровня АД удалось добиться 58 (50%) пациентам на терапии Энзикс, 36 (31%) больным на терапии Энзикс Дуо. Соответственно, потребовалось назначение 12 (10%) пациентам Энзикс Дуо и 9 (8%) больным Энзикс Дуо Форте. На 3 визите целевой уровень АД сохранялся у 52 (45%) больных принимающих Энзикс, 37 (32%) больных принимавших Энзикс Дуо и у 7 (6%) больных удалось добиться целевого уровня АД на терапии Энзикс Дуо Форте. Назначение Энзикс Дуо на 3 визите потребовалось 6 (5%), больным, Энзикс Дуо Форте 11 (10%) больным и 2 (2%) больным потребовалось назначение 3 препарата. (Таблица 3).

На 4 визите сохранялся целевой уровень АД у 50 (43%) больных на терапии Энзиксом, у 34 (30%) пациентов принимавших Энзикс Дуо, у 15 (13%) больных на терапии Энзиксом Дуо Форте и у 2 (2%) больных, которым потребовалось 3 препарат также удалось добиться целевого уровня АД. Также 2 (2%) больным был назначен Энзикс Дуо, 9 (8%) пациентам Энзикс Дуо Форте и 3 (3%) больным рекомендован 3 препарат. На 5 визите сохраняли целевой уровень АД 49 (43%) больных на терапии Энзиксом, 31 (27%) пациент принимавших Энзикс Дуо, 17 (15%) больных на терапии Энзикс Дуо Форте и у 5 (4%) пациентов, которым требовался 3 пре-

парат. Таким образом, на визите 5 (4 месяца терапии) 1 (1%) больному был добавлен Энзикс Дуо, 5 (4%) пациентам Энзикс Дуо Форте и 7 (6%) больным был рекомендован 3 препарат.

Нежелательные явления были зарегистрированы у 7 (6%) больных: головная боль у 4 (3%) пациентов и у 3 (2%) больных отмечалась головокружение, однако, эти явления возникали только в начале исследования, не сопровождалась очаговой неврологической симптоматикой и не потребовали коррекции терапии.

Результаты эффективности и безопасности терапии исследуемыми фиксированными в одном блистере комбинациями сопоставимы с исследованием ЭПИГРАФ-2 [8]. Обращает на себя внимание эффект усвоения, так доля больных которым приходилось в последующие визиты увеличивать дозу эналаприла составила 30%, однако, доля больных достигших целевого уровня АД на исследуемой комбинации составила 90%, что является высоким показателем эффективности используемых препаратов [1-3].

Проведение анкетирования при помощи опросника Мориски-Грина [10] позволило оценить приверженность к лечению пациентов до начала участия в исследовании. Опросник является одним из самых простых способов оценки комплаенса, который содержит 4 вопроса и больной считается комплаентным в случае, если по результатам теста набирает 4 балла, если менее 3, то некомплаентным. На момент начала исследования некомплаентными оказались 71 (62%) больной, а комплаентными 44 (38%) пациента. При этом, наиболее часто в случае неудовлетворительной оценки комплаенса 53 (46%) пациента отвечали на вопросы касающиеся, пропуска приема препарата при плохом самочувствии после приема препарата.

Результаты повторного тестирования по завершении исследования показали, что количество комплаентных больных увеличилось до 104 (90%) пациентов ($\chi^2=68,23$; $p<0,001$). Из оставшихся 11 (10%) больных с неудовлетворительной оценкой приверженности

было 8 мужчин, неработающих и младше 50 лет, а также 3 женщин занятых на суточной работе, при этом все 11 пациентов, как правило, забывали принять препарат из-за хорошего самочувствия. При проведении статистического анализа по результатам тестирования оказалось, что наилучших результатов удавалось добиться у больных женского пола ($\chi^2=78,43$; $p<0,001$), больных с меньшим уровнем АД ($\chi^2=63,38$; $p<0,001$), больных старше 50 лет ($\chi^2=68,29$; $p<0,001$), больных с наличием семьи ($\chi^2=70,39$; $p<0,001$), работающих ($\chi^2=56,98$; $p<0,001$) и высшим образованием ($\chi^2=65,44$; $p<0,001$).

Приверженность к лечению, оцененная простым счетом препарата к моменту завершения исследования составила 97%. При оценке комплайенса в зависимости от объема проводимой терапии наблюдалась тенденция к снижению приверженности в пределах допустимых пределов, т.е. 80-120 %. При этом наименьшие показатели приверженности 87% определялись в группе больных, которым по результатам измерений потребовалось назначение 3 препарата. В зависимости от других критериев пола, возраста, семейного положения и социального статуса методом простого счета препарата различий выявлено не было.

Проведенное исследование позволяет говорить о высокой эффективности новой фиксированной в одном блистере комбинации эналаприла и индапамида, которая за счет хорошего антигипертензивного эффекта, а также удобной для использования лекарственной формы позволяет добиться высокой приверженности больных к лечению. Все это позволяет рекомендовать препараты ЭНЗИКС, ЭНЗИКС ДУО и ЭНЗИКС ДУО ФОРТЕ к широкому применению в клинической практике для лечения больных артериальной гипертензией.

Литература

1. The Seventh Report of the Joint National Committee on// NIH Publication, No. 03-5233. – 2003, May.
2. 2003 World Health Organization – International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension// J. Hypertens., 2003; 21; 1983-1992.
3. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension// J. Hypertens., 2003;21; 1011-1053.
4. Williams B. et al. Guidelines for the management of hypertension; a report of the 4-th working party of the British hypertension Society: BHS-IV. J Human Hypert. 2004; 18:139-185.
5. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Секция артериальной гипертензии ВНОК// Кардиоваскулярная профилактика и терапия, 2004г. – № 4.
6. Эйдельман С.Е. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в Санкт-Петербурге на примере Петроградского района// Артериальная гипертензия. – 2002. – Т. 8, №6. – С. 212-216.
7. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. Первое российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертонии// Артериальная гипертензия. – 2003. – Т.9, №4. – С. 128-133.

8. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Бойцов С.А. и соавт. Эналаприл Плюс Индапамид в лечении АГ: оценка эффективности и безопасности Рациональной Фармакотерапии. Применение нефиксированной комбинации Эналаприла и Индапамида (Энзикс). Дизайн и основные результаты исследования ЭПИГРАФ-2// Сердце. – 2005. – Т. 4, № 4.

9. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Эналаприл Плюс Индапамид в лечении АГ: оценка эффективности и безопасности Рациональной Фармакотерапии (ЭПИГРАФ). Первые результаты Российского многоцентрового исследования// Сердце. – 2005. – Т. 2, № 4. – С. 21.

10. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence// Med.Care 1986; 24: 67-73.