

# Изучение приверженности терапии у пациентов с метаболическим синдромом на примере нового комбинированного антигипертензивного препарата рамиприла и амлодипина по результатам наблюдательного исследования ГРАНАТ-1

Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Воронина В. П., Дмитриева Н. А., Захарова А. В., Лерман О. В., Гарганеева А. А., Гомова Т. А., Дроздецкий С. И., Чесникова О. И. от имени рабочей группы исследования ГРАНАТ-1<sup>#</sup>

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия

**Цель.** Изучить некоторые аспекты приверженности антигипертензивной терапии (АГТ) пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и метаболическим синдромом (МС) на примере фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина в рамках программы ГРАНАТ-1 (Наблюдательная программа за пациентами с Артериальной гипертензией и метаболическим синдромом).

**Материал и методы.** В исследование включен 101 пациент, имевший ранее подтвержденные диагнозы АГ и МС, все больные полностью завершили участие в программе. Всем пациентам, согласившимся принять участие в программе, был рекомендован прием антигипертензивного препарата (АГП) — фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина (Эгипрес) в различных дозировках, выбор которых определял лечащий врач в рамках рутинной клинической практики. Каждого пациента приглашали на 4 визита в течение 5 мес. с интервалом 1-2-2 мес. (В1-В2-В3-В4). Для оценки общей приверженности врачам рекомендациям (ВР) во время первого и заключительного визитов больные заполняли тест Мориски-Грина (М-Г), состоящий из 4 вопросов, во время всех визитов у пациентов оценивали величину артериального давления (АД), частоту сердечных сокращений; во время В2-В4 проводили мониторинг нежелательных явлений (НЯ). Также оценивались фактическая приверженность больных ВР по приему Эгипреса, и активность врачей в достижении целевых уровней АД у пациентов, участвовавших в программе.

**Результаты.** Рекомендованный АГП начали принимать 95 больных, к концу программы Эгипрес принимали 92 пациента, 9 человек принимали другую АГТ. 90 человек достигли целевого уровня АД; 81 —

при приеме Эгипреса. Эффект назначенной на В1 АГТ у большинства больных проявился уже через 1 мес. наблюдения (визит В2): у каждого третьего пациента был достигнут целевой уровень АД, в среднем уровень систолического АД снизился на 17,2 мм рт.ст., диастолического АД — на 7,7 мм рт.ст. (визит В2), и на 31,0 мм рт.ст. и 16,1 мм рт.ст., соответственно, — визит В4. Всего было зарегистрировано 3 НЯ лекарственной терапии, вероятней всего обусловленные действием амлодипина. Отмечено существенное улучшение общей приверженности пациентов лечению: если в начале программы по результатам теста М-Г были привержены только 22 (21,8%) больных, то на заключительном визите — 70 (69%) пациентов. В трех случаях отмечена инертность врачей в достижении целевого уровня АД.

**Заключение.** Однократное применение фиксированной комбинации амлодипина и рамиприла, ее высокие эффективность и безопасность в сочетании с регулярным посещением врача способствуют повышению общей приверженности больных назначенному лечению.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, метаболический синдром, антигипертензивная терапия, рациональная фиксированная комбинация, приверженность лечению.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(1): 67–73  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-67-73>

Поступила 11/01-2017

Принята к публикации 18/01-2017

## Study of patients adherence to treatment in metabolic syndrome, with the novel combination antihypertension compound of ramipril and amlodipine by the data of observational study GRANAT-1

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 O. I. on behalf of the trial workgroup GRANAT-1<sup>#</sup>  
National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia

**Aim.** To study some aspects of antihypertension therapy (AHT) adherence in patients with arterial hypertension (AH) and metabolic

syndrome (MS) by an example of fixed combination of ramipril and amlodipine, under the framework of GRANAT-1 trial (Observational

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: yuvlu@mail.ru

[Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, Лукина Ю. В.\* — к.м.н., с.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований того же отдела, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований того же отдела, Воронина В. П. — к.м.н., с.н.с. отдела, Дмитриева Н. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований того же отдела, Захарова А. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований того же отдела, Лерман О. В. — к.м.н., с.н.с. отдела, Гарганеева А. А. — д.м.н., профессор, руководитель отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии ССЗ "Научно-исследовательского института кардиологии" ФГБУ "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук", Гомова Т. А. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Тульского государственного университета медицинского факультета, Дроздецкий С. И. — д.м.н., профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии Нижегородской государственной медицинской академии, Чесникова О. И. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 1 Ростовского государственного медицинского университета].

Program for Patients with Arterial Hypertension and Metabolic Syndrome).

**Material and methods.** Totally, 101 patient included, having had confirmed AH and MS. All participants completed the study. All patients consented to participate, had been recommended the combination drug AHT — fixed combination of ramipril and amlodipine (Egipres) in various dosages selected by clinician in routine assessment. Every patient was invited to clinic for 4 visits during 5 months with interval 1-2-2 months (visits 1-4). For assessment of the general adherence to clinician recommendations (CR) during the first and final visits, all patients filled the Moriskos-Green test (MG) including 4 questions. In all visits, patients were assessed BP level, heart rate, and during visits 2-4 there was adverse events evaluation (AE). Also, the real adherence was evaluated by the intake of Egipres, and activeness of clinicians towards the achievement of target BP levels in participants.

**Results.** The recommended AHT started taking 95 patients, by the end Egipres was being taken by 92 participants, 9 of them took other AHT. 90

patients achieved target BP (81 taking Egipres). Effect of the prescribed at visit 1 AHT in most patients appeared by 1 month (visit 2): in every third patient the target BP was reached, and mean systolic BP decreased by 17,2 mmHg and diastolic BP by 7,7 mmHg (visit 2), and 31,0 mmHg and 16,1 mmHg, resp. — by visit 4. Totally, 3 AE registered, probably amlodipine-related. A significant improvement of total adherence was found: if at the beginning of study, by MG test only 22 (21,8%) adhered, by the end — 70 (69%) of patients. In three cases there was lack of clinician activity to help achieve target BP.

**Conclusion.** Single-time usage of the fixed combination of amlodipine and ramipril, its high efficacy and safety with regular visiting of physician help to increase general adherence of patients to treatment.

**Keywords:** arterial hypertension, metabolic syndrome, antihypertension therapy, rational fixed combination, treatment adherence.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(1): 67–73

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-67-73>

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивный препарат, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АК — антагонист кальция, В1 (В2, В3, В4) — визит 1 (2, 3, 4), ВР — врачебные рекомендации, ГРАНАТ-1 — наблюдательная программа за пациентами с Артериальной гипертензией и метаболическим синдромом, иАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, М-Г — опросник Мориски-Грина, МС — метаболический синдром, НЯ — нежелательные явления, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, 5р/5а — 5 мг рамиприла и 5 мг амлодипина.

## Введение

Проблема приверженности терапии остается одной из наиболее актуальных для современной медицины, особенно при решении задач, связанных с лечением больных хроническими заболеваниями [1]. Эффективная терапия артериальной гипертензии (АГ) — самого распространенного сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) и ведущего фактора риска многих сердечно-сосудистых осложнений (ССО) — является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Эффективность проводимого лечения неразрывно связана с приверженностью ему. Доказано, что неудовлетворительная приверженность терапии значительно снижает эффективность лечения, и повышает его стоимость, а также оказывает неблагоприятное влияние на прогноз заболевания и жизни [1, 2]. По мнению некоторых исследователей, повышение приверженности терапии может оказаться более эффективным способом влияния на исходы заболеваний, чем изобретение новых лекарственных препаратов [3].

В целом, проблема приверженности лечению является многофакторной. Различных причин, оказывающих влияние на разные аспекты приверженности, очень много, и большое количество вопросов, связанных с этой проблемой, остается нерешенным.

Среди факторов, которые оказывают влияние на приверженность, выделяются группы, связанные с пациентами, врачами, характеристиками лекарственной терапии. Успех назначенного лечения и достижение его основных целей — улучшение прогноза и качества жизни — обеспечиваются и качеством самой терапии, что во многом зависит от врачей и их отношения к клиническим рекомендациям, а также соблюдения пациентами врачебных назначений. На выполнение больными врачебных рекомен-

даций (ВР), в свою очередь, оказывают влияние аспекты взаимодействия врач-пациент и особенности рекомендованного медикаментозного лечения. Изучение факторов приверженности перечисленных групп, их взаимовлияния, которое обеспечивает возможность воздействовать на такие факторы с целью повышения приверженности лечению, представляется важной и актуальной задачей.

Цель работы — изучение ряда аспектов приверженности антигипертензивной терапии (АГТ) у пациентов с АГ и метаболическим синдромом (МС) на примере назначения фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина (Эгипрес, Эгис, Венгрия).

Работа выполнена в рамках исследования ГРАНАТ-1 (Наблюдательная программа за пациентами с Артериальной гипертензией и метаболическим синдромом).

В задачи исследования входило изучение групп факторов, связанных с пациентами, с врачами и с лекарственным препаратом, оказывающих влияние на приверженность, эффективность и безопасность лечения, изучение взаимовлияния данных аспектов приверженности.

## Материал и методы

Дизайн исследования — проспективное, наблюдательное исследование. Каждый больной давал письменное информированное согласие на участие в программе.

В работу включали пациентов, удовлетворявших всем критериям включения и не имевших критериев исключения этого наблюдательного исследования: мужчины и женщины в возрасте  $\geq 18$  лет; с подтвержденным в рамках стандартной клинической практики диагнозом АГ и с уровнем артериального давления (АД) на визите  $> 140/90$  или  $140/85$  мм рт.ст. у больных сахарным диабетом (СД); а также с ранее верифицированным МС (без дополнитель-

Таблица 1

Антропометрические и гемодинамические показатели больных: общие данные, сравнение групп мужчин и женщин ( $M \pm \sigma$ )

	Общие данные	Мужчины	Женщины	p
Возраст, лет	56,1±8,8	53,5±9,7	57,9±7,6	<0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,6±3,6	31,6±3,0	33,3±3,9	<0,05
САД, мм рт.ст.	159,4±7,3	160,5±6,4	158,7±7,9	н.зн.
ДАД, мм рт.ст.	96,1±6,7	97,3±6,70	95,2±7,0	н.зн.
ЧСС, уд./мин	73,0±9,3	73,8±10,5	72,4±8,5	н.зн.
ХС общий, ммоль/л	6,2±0,9	6,0±1,1	6,3±0,8	н.зн.
ХС ЛНП, ммоль/л	3,8±0,9	3,8±1,1	3,8±0,8	н.зн.
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1±0,3	1,0±0,3	1,2±0,4	<0,05
ТГ, ммоль/л	2,4±1,1	2,6±1,3	2,2±0,8	н.зн.
Глюкоза, ммоль/л	5,9±0,8	5,9±0,7	5,9±0,8	н.зн.

Примечания: ИМТ — индекс массы тела, САД и ДАД — систолическое и диастолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений в минуту, ХС — холестерин, ХС ЛНП и ХС ЛВП — холестерин липопротеинов низкой и высокой плотности, ТГ — триглицериды, М — среднее значение,  $\sigma$  — среднеквадратичное отклонение.

ного обследования в рамках наблюдательной программы) в соответствии с критериями МС по Национальным клиническим рекомендациям [4]. Критериями невключения в исследование были любые сопутствующие заболевания, характеризующиеся тяжелым течением, в состоянии декомпенсации, невозможность соблюдения графика визитов, известные противопоказания к назначению ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и антагонистов кальция (АК) дигидропиридинового ряда, известная непереносимость препаратов рамиприла и амлодипина, беременность или период лактации, для женщин детородного возраста — несоблюдение надежных методов контрацепции.

Пациент, удовлетворявший указанным критериям, заполнял тест Мориски-Грина (М-Г), состоящий из 4 вопросов, в модифицированном для русскоязычных пользователей переводе [5]. Лечащий врач рекомендовал пациенту принимать изучаемый препарат Эгипрес. Начальная доза препарата определялась лечащим врачом.

В зависимости от наличия проводимой ранее АГТ выделяли 2 группы больных:

I. “Наивным” пациентам, не получавшим какие-либо антигипертензивные препараты (АГП), Эгипрес назначали преимущественно в дозировке 5/5 мг или по решению врача в более высоких дозах.

II. Пациентам с АГ на фоне АГТ без достижения целевых уровней АД рекомендовали препарат Эгипрес в дозировках согласно решению лечащего врача, с контролем эффекта назначаемой терапии.

Включение пациентов в исследование продолжалось 2 мес. Само исследование — 5 мес., и состояло из 4 визитов (В1, В2, В3, В4): В1 — визит включения, визит В2 — через 1 мес., В3 и В4 — с интервалом в 2 мес.

Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью пакета SPSS Statistics 20.0 (IBM, США) с использованием описательной статистики, параметрических и непараметрических аналитических методов для количественных и качественных переменных.

В исследовании принимали участие врачи 5 медицинских учреждений различных регионов РФ: Москва, Нижний Новгород, Томск, Ростов-на-Дону, Тула.

Всего в исследование был включен 101 пациент: 42 (41,6%) мужчины и 59 (58,4%) женщины. Средний возраст пациентов составил 56,1±8,8 лет.

Большинство пациентов (71,3%) наблюдались в поликлинике по месту жительства, причем каждый третий пациент (32,7%) посещал врача только при необходимости, а 37,5% больных регулярно посещали лечащего врача раз в полгода.

Оцениваемые антропометрические и гемодинамические параметры приведены в таблице 1.

Преимущественно у больных, включенных в исследование, была диагностирована АГ 2 степени — у 77 (76,2%) человек, АГ 1 и 3 степени — у 14 и 10 пациентов, соответственно.

Пациентов с СД 2 типа в этом наблюдательном исследовании не было, у 7 человек было диагностировано нарушение толерантности к глюкозе. Риск ССО определен, как высокий у 65 (64,4%) пациентов, как очень высокий — у 31 и средний — у 5 больных.

## Результаты

Все пациенты, включенные в исследование, полностью прошли периоды наблюдения и завершили участие в программе. Рекомендованный препарат приобрели и начали принимать 95 больных из 101, а 6 получали другую АГТ (данные визита В2). Во время завершающего визита В4, по истечении 5 мес. с момента включения в исследование, Эгипрес получали 92 пациента; 90 участников наблюдательной программы достигли целевого уровня АД. Из 11 пациентов, не достигших целевого уровня АД, 8 человек принимали Эгипрес, 3 — другую АГТ.

Среди включенных в программу были 23 (22,8%) “наивных” пациента, не получавших ранее регулярную АГТ, остальные участники исследования принимали различные АГП.

Следует отметить, что “наивным” пациентам Эгипрес назначался только в дозировках 5р/5а (5 мг

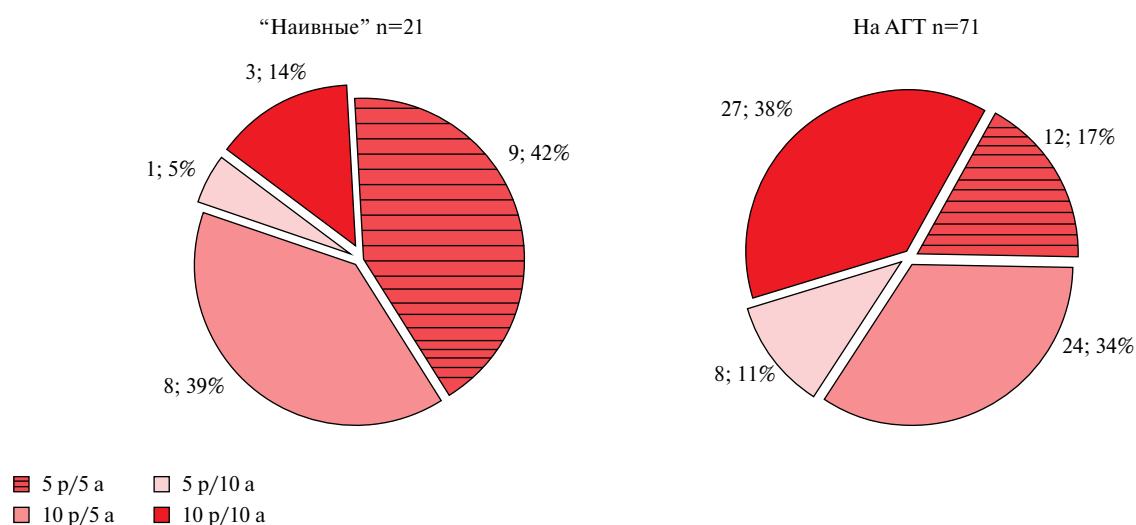


Рис. 1 Дозировки препарата Эгипрес во время визита В4 в группах “наивных” пациентов и больных, ранее принимавших АГТ (n=92).  
Примечание: р — рамиприл, а — амлодипин.

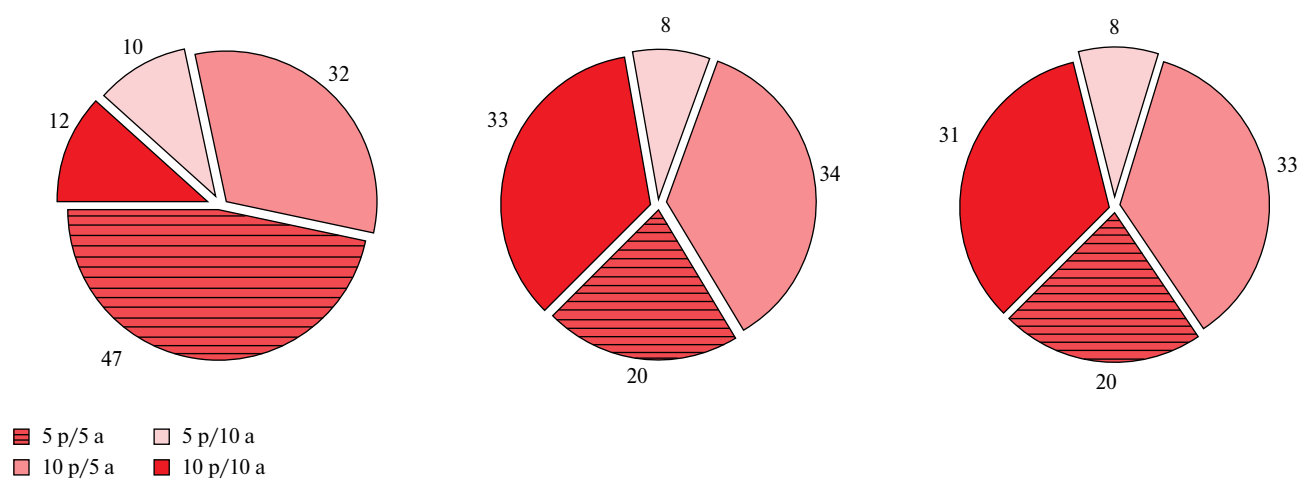


Рис. 2 Динамика дозировок комбинированного препарата Эгипрес в основной период лечения: периоды В1-В2 (n=101); В2-В3 (n=95); В3-В4 (n=92).  
Примечание: р/а — рамиприл/амлодипин (доза каждого АГТ в составе препарата Эгипрес).

рамиприла и 5 мг амлодипина) (78%) и 10р/5а (22%), соответственно. В группе пациентов, принимавших ранее другие АГП, дозировки препаратов распределились следующим образом: примерно по трети пациентов принимали такие же дозы Эгипреса, что и “наивные”: 5р/5а (37%) и 10р/5а (35%), а комбинации, содержащие по 10 мг амлодипина, принимали 13% (5р/10а) и 15% (10р/10а) больных, соответственно. Дозы препарата, назначаемые больным этих двух групп в конце исследования, отображены на рисунке 2: ожидаемо больные из группы “ранее принимавших АГТ” в конце программы получали Эгипрес в больших дозировках по сравнению с “наивными” пациентами (рисунок 1).

Динамика дозировок АГП, входящих в состав Эгипреса, представлена на рисунке 2. При анализе изменения доз рекомендованного препарата обнаружено, что во время визита В3 четверым больным

доза препаратов была уменьшена, хотя объективные причины этого отсутствовали: у данных пациентов не было нежелательных явлений (НЯ), и у 3 из 4 больных не был достигнут целевой уровень АД.

Среди причин, по которым больные отказывались покупать, и принимать рекомендованный им препарат Эгипрес, наиболее часто назывались стоимость этого АГП, сомнения в его эффективности и опасение НЯ препарата. В среднем, уровень систолического АД у участников исследования снизился на 31 мм рт.ст., а диастолического АД — на 16 мм рт.ст. (рисунок 3).

При анализе динамики показателей АД в группах больных, оказавшихся фактически приверженными соблюдению ВР по приему Эгипреса, и отказавшихся от приема препарата (фактически неприверженных), обнаружено, что в I группе снижение систолического АД было более выраженным

( $p < 0,05$ ), чем во II, и в среднем составило 32 мм рт.ст. vs 19 мм рт.ст. в течение 5 мес. наблюдения. Также было выявлено, что принимать рекомендованный комбинированный АГП статистически значимо чаще ( $p < 0,05$ ) отказывались неработающие пациенты.

По результатам теста М-Г, заполняемого пациентами при включении и завершении участия в исследовании, было отмечено улучшение приверженности в конце наблюдательной программы: при включении в программу более половины больных (55,4%) были не привержены лекарственному лечению, 23 пациента (22,8%) — относительно привержены (потенциально непривержены) и 22 человека (21,8%) — привержены назначенному лечению; во время визита завершения исследования уже 70 (69%) человек продемонстрировали абсолютную приверженность рекомендованной терапии, 26 — были относительно привержены, и лишь 5 человек остались непривержены лечению. Отмечено, что при включении в программу неприверженными согласно результатам теста М-Г статистически значимо чаще оказывались мужчины ( $p = 0,012$ ) по сравнению с женщинами, во время завершения программы эти отличия нивелировались.

Значимых отличий по достижению целевого уровня АД между группами пациентов, имеющих высокую и низкую общую приверженность лечению, а также в группах “наивных” и больных, принимавших ранее АГТ, отсутствовали. Были выявлены статистически значимые отличия по показателю (достижение целевого АД) в группах, принимавших Эгипрес, и другие АГП. При приеме Эгипреса целевой уровень АД был достигнут в 91,3% случаев, а в группе пациентов, принимавших другую АГТ, — в 66,7% ( $p = 0,024$ ), однако следует отметить, что группа больных, принимавших в конце программы другую АГТ, была достаточно малочисленная — всего 9 пациентов, поэтому результаты сравнительного анализа могут быть некорректны.

Отмечено редкое возникновение НЯ при лечении рекомендованным препаратом в рамках наблюдательной программы. Всего было зарегистрировано 3 НЯ, которые были выявлены во время визита 3. Все НЯ развились у пациентов, принимавших Эгипрес в дозе 10/10 мг, и проявлялись в виде отека ног, вероятней всего, за счет наличия амлодипина в составе комбинированного препарата. В результате все пациенты с зарегистрированными НЯ отказались от приема рекомендованного препарата и перешли на другую АГТ.

## Обсуждение

Методологической особенностью исследования являлось решение поставленных задач в рамках наблюдательной программы, дополненной анкетированием. Это позволило оценить сразу несколько

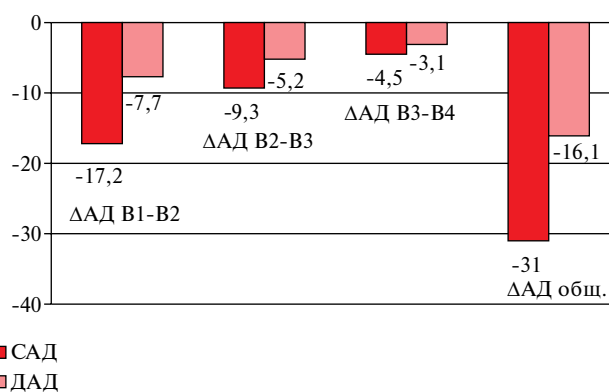


Рис. 3 Изменение показателей АД (ΔАД) в течение наблюдательного исследования.

Примечание: САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД; В — визит.

групп факторов, оказывающих влияние на приверженность, и, соответственно, рассмотреть ее разносторонние аспекты, связанные с пациентами, врачами и учитывающими качество и особенности рекомендованного лечения.

Преимуществами наблюдательных исследований, безусловно уступающим по уровню доказательности рандомизированным клиническим испытаниям (РКИ), является их существенная приближенность к условиям реальной клинической практики и возможность участия в таких программах значительно более широкого круга пациентов, не ограниченных жесткими рамками критериев включения/исключения.

В исследовании ГРАНАТ-1 для определения общей приверженности больных соблюдению ВР использовалась шкала М-Г. Этот тест является универсальным, самым лаконичным и в связи с этим наиболее часто используемым в условиях реальной клинической практики, однако он имеет ряд недостатков [6], которые были подтверждены результатами этой наблюдательной программы. Реальное желание пациентов ВР использовать исследуемый АГП определялось по количеству больных, фактически принимавших Эгипрес. Результаты исследования показали, что данной ВР последовало подавляющее большинство пациентов, участвующих в программе: препарат приобрели и начали принимать 95 (94%) пациентов из 101, 92 пациента продолжали прием Эгипреса в течение 5 мес. наблюдения, что, вероятно, свидетельствует о хорошем качестве взаимодействия врач-пациент и высокой квалификации лечащих докторов. Полученные в исследовании ГРАНАТ-1 результаты теста М-Г показали, что при регулярном посещении больными медицинского учреждения, существенно повышается общая приверженность пациентов лечению. Зависимость эффективности и приверженности ВР от регулярности наблюдения больных у врачей подтверждается и результатами других



исследований; в некоторых из них этот показатель рассматривается, как самостоятельный аспект, определяющий приверженность лечению [7, 8].

Продемонстрированная в данном исследовании более высокая эффективность проводимой АГТ у пациентов, принимавших рекомендованный АГП — 91,3% случаев достижения целевого уровня АД, вероятней всего объясняется, в принципе более высокой приверженностью таких пациентов соблюдению ВР, не выявленной, однако, по результатам теста М-Г. Полученные результаты согласуются с данными других исследований, а также подтверждают невысокие характеристики (чувствительность, специфичность) версии шкалы М-Г, признанные и ее авторами [9, 10]. Ограничением исследования является малочисленность группы пациентов, принимавших не Эгипрес, а другие АГП.

Факторы приверженности, связанные с врачами, в данной программе оценивались по их активности в достижении целевых уровней АД у пациентов-участников исследования. Согласно полученным данным в 3 случаях лечащими врачами была снижена доза АГП без наличия на это объективных причин: у пациентов не были зарегистрированы какие-либо НЯ, и, в то же время, целевой уровень АД достигнут не был. Это подчеркивает значительную роль факторов, связанных с лечащими врачами, в проблеме приверженности лекарственной терапии, подтвержденной результатами целого ряда исследований [2].

Вопросы выбора фармакотерапии при АГ по-прежнему остаются особо значимыми для практикующих врачей. Применение рациональных фиксированных комбинаций АГП имеет целый ряд преимуществ: эффективность их использования выше, чем у монопрепаратов, доказано, что приверженность больных лучше при приеме фиксированных комбинаций, т.к. при таком лечении уменьшается кратность приема препаратов, количество таблеток, а также, что очень важно — частота НЯ. Признанным считается и тот факт, что рациональные комбинации АГП максимально эффективно предотвращают поражение органов-мишеней и приводят к снижению числа ССО у пациентов с АГ, что является одной из основных задач лечения таких больных [4, 11].

Таким образом, фактор лекарственного препарата, безусловно, играет важную роль в приверженности больных терапии. Новый комбинированный АГП Эгипрес, в состав которого включены иАПФ — рамиприл и АК дигидропиридинового ряда — амлодипин — одна из оптимальных комбинаций с наиболее выраженным органопротективным эффектом при назначении больным с высоким риском ССО, в частности, при наличии МС. Выбранная комбинация АГП, входящая в состав Эгипреса, несомненно, является высоко эффек-

тивной, безопасной и рациональной, что подтверждают многочисленные РКИ. Рамиприл, включенный в состав исследуемой фиксированной комбинации, препятствует развитию ССО у больных высокого риска [12]. По результатам исследования HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation study) было отмечено, что рамиприл по сравнению с плацебо на 26% снижает риск сердечно-сосудистой смерти, на 20% — острого инфаркта миокарда и на 32% — мозгового инсульта [12]. Результатами многочисленных исследований подтверждены эффективность и высокая безопасность рамиприла и амлодипина при лечении пациентов с АГ [13, 14]. Преимуществом фиксированных комбинаций, помимо уменьшения количества таблеток, принимаемых пациентом, является потенцирование эффектов компонентов, входящих в состав комбинаций, и нивелирование некоторых НЯ, что позволяет добиться основных целей лечения при использовании более низких доз препаратов, улучшает эффективность и безопасность терапии, а, следовательно, повышает приверженность больных ему.

Безусловно, быстрое достижение результатов проводимой терапии повышает веру пациентов в эффективность лечения и приверженность; по результатам исследования максимальное снижение АД было достигнуто уже на следующем визите, через 1 мес. после назначения терапии, а к моменту завершения наблюдения ~90% больных-участников исследования достигли целевого уровня АД.

Помимо этого, фактором, оказывающим значимое влияние на приверженность лечению, по результатам наблюдательной программы оказалась безопасность, а именно — наличие НЯ АГП. Следует подчеркнуть, что рекомендованный препарат продемонстрировал хорошую безопасность — было зарегистрировано всего 3 случая НЯ, не носящих характер серьезных: отеки ног, вероятней всего обусловленные действием амлодипина, входящего в состав рекомендованного АГП. Все больные, у которых были зарегистрированы НЯ рекомендованного АГП, отказались от его дальнейшего приема и перешли на прием других АГП. Взаимосвязь между переносимостью фармакотерапии и приверженностью ей продемонстрирована и в других исследованиях, в т.ч. наблюдательных [4, 15].

Таким образом, полученные в исследовании результаты не только подтверждают многофакторность проблемы приверженности, но и убедительно демонстрируют важность каждого из ее аспектов — связанных с пациентами, с лечащими врачами и с лекарственным препаратом, а также взаимовлияние этих аспектов.

## Заключение

В рамках выполненного наблюдательного исследования было подтверждено, что регулярное посеще-

ние пациентами с АГ и МС лечащих врачей, однократный в сут. прием АГП, представляющего фиксированную рациональную комбинацию антигипертензивных компонентов, его высокая эффективность и хорошая переносимость, способствуют повышению приверженности больных назначенному лечению. Результаты исследования также подтверждается существенная роль лечащего врача в решении вопросов приверженности и эффективности терапии: выявлено немотивированное снижение дозы АГТ в случаях, когда требовалось, и было возможно усиление терапии для достижения целевого уровня АД.

**#Рабочая группа исследования ГРАНАТ-1:** Трубицын Г.И. (Тула), Иванов Ю.В. (Тула), Миренкова О.К. (Тула), Еськова Р.А. (Тула), Симонова Р.П. (Тула), Милонов М.Е. (Тула), Телегина Е.В. (Тула),

Кузнецов А.М. (Тула), Жукова Н.А. (Тула), Зайнуллина И.К. (Тула), Буданова О.В. (Ростов-на-Дону), Лондон Е.М. (Ростов-на-Дону), Миносян Л.В. (Ростов-на-Дону), Недашковская Н.Г. (Ростов-на-Дону), Тер-Ананьянц Е.А. (Ростов-на-Дону), Проскокова И.Ю. (Томск), Пермякова О.В. (Томск), Политова Л.В. (Томск), Манеева И.Д. (Томск), Иванова С.Ю. (Томск), Ларина О.В. (Нижегород), Покровская И.Н. (Нижегород), Пацельт Е.А. (Нижегород), Сладкова Т.А. (Москва), Зеленова Т.В. (Москва).

**Конфликт интересов.** Наблюдательная программа ГРАНАТ-1 была проведена при содействии компании ЭГИС, что никоим образом не повлияло на мнение авторов, на результаты и выводы данной работы.

## Литература

- WorldHealth Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Geneva, WHO 2003 — 211 pp.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med 2005; 353: 487-97.
- Nieuwlaat R, Schwalm J-D, Khatib R, et al. Why are we failing to implement effective therapies in cardiovascular disease? Eur Heart J 2013, 34: 1262-9.
- The recommendations of the experts of the Russian scientific society of cardiology for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome. The second revision. Practical medicine, 2010; 5(44): 81-101. Russian (Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. Практическая медицина 2010; 5(44): 81-101).
- Lukina Yu, Ginzburg, ML, Smirnov VP, et al. Adherence to treatment preceding hospitalization in patients with acute coronary syndrome. Clinician 2012; 6(2): 41-9. Russian (Лукина Ю.В., Гинзбург М.Л., Смирнов В.П. и др. Приверженность лечению, предшествующему госпитализации, у пациентов с острым коронарным синдромом. Клиницист 2012; 6(2): 41-9).
- Lukina YV, Martsevich SY, Kutishenko NP. The Moriscos-Green scale: the pros and cons of universal test, correction of mistakes. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2016; 12(1): 63-5. Russian (Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016; 12(1): 63-5).
- Martsevich SY, Gaysenok OV, Tripkosh SG, et al. Medical supervision in specialized center and the quality of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular diseases (according to the PROFIL register). Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2013; 9(2):133-7. Russian (Марцевич С.Ю., Гайсенок О.В., Трипкош С.Г. и др. 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).
- Semenova YV, Kutishenko NP, Zagebelny AV, 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. Russian (Семенова Ю.В., Кутищенко Н.П., Загребельный А.В. др. 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).
- Kontsevaya AV, Romanenko TS, Vygodin VA, et al. Pharmacoepidemiology and the efficacy of antihypertensive treatment in real-life practice of the cardiology referral clinic. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2015; 11(1): 8-17. Russian (Концевая А.В., Романенко Т.С., Выгодин В.А., Фитилев С.Б. Фармакоэпидемиология и эффективность антигипертензивной терапии в реальной практике специализированного кардиологического учреждения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015 11(1): 8-17).
- Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. J Clin Hypertens (Greenwich) 2008; 10(5): 348-54.
- Lukina YV, Martsevich SY. Combination therapy of hypertension — a reliable way to target achieve. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2010; 6(6): 859-64. Russian (Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю. Комбинированная терапия артериальной гипертензии — надежный путь достижения цели. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2010; 6(6): 859-64).
- 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.
- Oganezova LG. Ramipril in treatment of arterial hypertension. Russian Medical J 2012; 5: 232 Russian (Оганезова Л.Г. Рамиприл в лечении артериальной гипертензии. Русский Медицинский Журнал. 2012; 5: 232).
- Lukina YuV. Amlodipine — a new old friend. Russian Medical J 2011; 5: 343 Russian (Лукина Ю.В. Препарат амлодипина — новый старый знакомый. Русский Медицинский Журнал. 2011; 5: 343).
- Jakovljevic M. Non-adherence to medication: a challenge for person-centered pharmacotherapy to resolve the problem. Medicina Academica Mostariensia 2014; 2(1-2): 2-7.