

Может ли приверженность к антигипертензивной терапии способствовать повышению комплаенса к лечению статинами?

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смерти в развитых странах. На них приходится более одной трети всех смертей в США. Наличие нескольких факторов риска ССЗ, в том числе артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии, сахарного диабета, курения и избыточного веса, связано с резким увеличением риска сердечно-сосудистых событий. Среди многочисленных факторов, влияющих на сердечно-сосудистый риск, наиболее распространенными являются АГ и дислипидемия, которые могут проявляться как самостоятельно, так и в комбинации. На самом же деле АГ редко встречается изолированно от других факторов риска ССЗ.

Снижение риска сердечно-сосудистых событий с помощью антигипертензивной и гиполипидемической терапии было подтверждено многочисленными клиническими исследованиями и мета-анализами. Тем не менее в реальной клинической практике снижение артериального давления (АД) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) до рекомендованных целевых цифр наблюдается довольно редко, несмотря на наличие эффективных методов лечения. Исследование EUROASPIRE III (2008), которое проводилось в учреждениях первичной медицинской помощи в 12 европейских странах, показало, что лица, подвергающиеся высокому риску ССЗ, не получают эффективного лечения (в соответствии с европейскими руководствами 2003 г.): только у 26% пациентов адекватно контролируется АД (<140/90 мм рт. ст.) и только у 31% из них достигается уровень ЛПНП <2,5 ммоль/л (96 мг/дл). Эти данные согласуются с результатами американского исследования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), полученными в 2006 г. Исследование показало, что 47% популяции имеют гиперхолестеринемию и только у 11% больных АГ проводится контроль уровня липидов (ЛПНП <120 мг/дл). Кроме того, у 30% участников исследования была выявлена АГ, но адекватный контроль АД проводился только у 41% из них (<140/90 мм рт. ст.).

Неадекватная приверженность к антигипертензивной и гиполипидемической терапии, вероятно, вносит свой вклад в невозможность достижения целевых уровней АД и/или ЛПНП, а плохой комплаенс ассоциируется с субоптимальными клиническими исходами. В частности, в большом когортном исследовании было показано, что интенсификация гиполипидемической и антигипертензивной терапии и повышение приверженности к ней пациентов являются важными факторами для достижения рекомендованных целей АД.

При рассмотрении результатов ретроспективного исследования у больных с сопутствующей АГ и дислипидемией, начавших прием отдельных антигипертензивных и гиполипидемических препаратов, было обнаружено, что антигипертензивной терапии в течение 6 мес придерживались 58% пациентов, тогда как гиполипидемической — только 43%. Таким образом, существует потенциал для улучшения приверженности к сочетанной антигипертензивной и липидоснижающей терапии с помощью повышения комплаенса к липидоснижающей терапии до уровня, наблюдаемого при применении антигипертензивных препаратов.

Возможные стратегии улучшения приверженности к лечению включают упрощение режима терапии с использованием комбинированных препаратов, которые уменьшают суточное количество принимаемых таблеток, а также синхронизируют

начало сочетанной терапии. Таблетки, содержащие комбинацию амлодипина и аторвастатина, являются первой фиксированной комбинацией антигипертензивного лекарственного вещества и статина для лечения множественных факторов риска ССЗ. Было показано, что использование комбинированных препаратов ассоциируется с более высокими показателями приверженности по сравнению с режимом терапии, при котором применяются 2 таблетки, у больных, ранее не принимавших блокаторы кальциевых каналов или статины. Тем не менее в настоящее время неизвестно, может ли использование комбинированных препаратов способствовать повышению приверженности пациентов к терапии статинами до уровня, наблюдаемого при назначении антигипертензивных средств. Поэтому в данном исследовании мы попытались определить, является ли приверженность к терапии статинами у пациентов, уже получающих амлодипин, выше среди пациентов, которые переходят на терапию фиксированной комбинацией амлодипина и аторвастатина в одной таблетке, по сравнению с пациентами, у которых отдельный препарат статина добавляется к ранее применяемой терапии амлодипином.

Методы Дизайн исследования

Было проведено ретроспективное когортное исследование с использованием базы данных PharMetrics Patient-Centric Database (г. Уотертаун, штат Массачусетс, США) — большой репрезентативной базы данных, которая включила участников приблизительно 90 американских планов по медицинскому страхованию. Эта база данных состоит из полностью оцененных медицинских и фармацевтических жалоб от более чем 55 млн пациентов и содержит более 2 млрд медицинских процедур, в том числе выписываний рецептов врачами, визитов в больницы, госпитализаций, а также диагностических манипуляций. Анализировались данные застрахованных пациентов с различными демографическими показателями. Данные по лечению пациентов в учреждениях длительного пребывания, таких как дома престарелых и хосписы, в анализ не включались.

Была выделена группа взрослых пациентов в возрасте ≥18 лет, которым был выписан новый рецепт либо на одну таблетку, содержащую комбинацию амлодипина и аторвастатина, либо на отдельный препарат с 1 июля 2004 г. по 30 июня 2007 г. Дата заполнения рецепта на стартовую дозу препарата, содержащего комбинацию амлодипина и аторвастатина, или статина считалась «индексной датой» (ИД). В исследование не включались пациенты, которым был выписан рецепт на фиксированную комбинацию амлодипина и аторвастатина в одной таблетке или на статин в течение 360 дней до ИД; без доказательств использования

амлодипина за 360 дней до ИД и в течение 30 дней после ИД; у которых рецепт на амлодипин был выписан в тот же день, что и фиксированная комбинация амлодипина/аторвастатина в одной таблетке, или при отсутствии доказательств наличия АГ до и после ИД. Также исключались пациенты в возрасте ≥65 лет, не вошедшие в план Федеральной программы страхования здоровья Medicare Risk. Пациенты наблюдались в течение 180 дней после ИД. Это позволило максимизировать доступность данных и увеличить количество участников, подходящих для исследования.

Исследуемая популяция

Больные, отвечающие критериям включения в исследование, были разделены на две когорты. В первую — когорту переключения на терапию амлодипин/аторвастатин — включались пациенты, ранее принимавшие амлодипин, которым впоследствии назначали фиксированную комбинацию амлодипина и аторвастатина в одной таблетке. Участникам второй когорты — добавления статина к терапии амлодипином — добавляли статин в виде отдельного препарата.

Поскольку предположили, что тяжесть заболевания и другие ненаблюдаемые характеристики пациента могут быть связаны с выбором лечения, участников исследования сопоставили в соотношении 1:3 (переключение на терапию одной таблеткой : добавление статина) на основе взвешенной меры склонности. Для расчета меры склонности использовалась логистическая регрессия, которая определялась как вероятность нахождения в когорте терапии комбинацией аторвастатин/амлодипин в виде одной таблетки против когорты добавления статинов, для чего анализировались переменные, характеризующие пациентов до ИД. Переменные, включенные в модель меры склонности: возраст, пол, вид страхового плана, тип оплаты страховки, географический регион, общее количество классов антигипертензивных препаратов, назначаемых пациенту до ИД, и индекс баллов сопутствующих заболеваний Чарльсона (Charlson comorbidity index) согласно адаптированной версии Dartmouth-Manitoba. У каждого участника рассчитывали меру вероятности нахождения в данной когорте терапии, что впоследствии использовалось для сопоставления пациентов. Пациенты сопоставлялись с помощью так называемого метода «ближайшего соседа», который подразумевает определение минимальной разницы (например, ±0,001) вероятности использования больными терапии фиксированной комбинацией амлодипин/аторвастатин.

Приверженность к терапии

Показатели приверженности, в том числе доля пациентов, соблюдавших режим терапии, и продолжительность

приема препарата, были сопоставлены между когортой переключения на амлодипин/аторвастатин и когортой добавления статина.

Приверженность рассчитывалась по количеству дней, в течение которых пациент принимал препарат (PDC) на протяжении 180-дневного периода наблюдения. «Соблюдавшими режим терапии» считались участники, у которых PDC соответствовал ≥0,80. Больные считались «длительно принимающими препарат», если количество дней непрерывного приема препарата с момента начала терапии составляло не менее 30.

Поскольку пациенты могли переходить на терапию различными статинами или на комбинацию статин/амлодипин, для определения общего воздействия амлодипина и статина за период исследования после ИД проводился чувствительный анализ. В рамках этого анализа любое использование амлодипина или статинов в любой когорте было расценено как «приверженность» (например, у пациентов когорты добавления статинов, перешедших на терапию комбинированным препаратом амлодипин/аторвастатин, по-прежнему анализировалось получение амлодипина и статина, и наоборот). Показатели приверженности к приему амлодипина и статина рассматривались по отдельности и в сравнении для каждой когорты.

Статистический анализ

В первичном анализе сравнивалась вероятность достижения приверженности (PDC ≥0,80) к терапии статинами с использованием обобщенных линейных моделей для каждой когорты, принимая во внимание предыдущую приверженность к амлодипину и анамнез ССЗ.

Сравнение показателей приверженности и доли пациентов, соблюдающих режим терапии, проводилось с помощью критерия Вилкоксона для непрерывных переменных и критерия хи-квадрата для категориальных переменных. С целью оценки доли пациентов, длительно принимающих тот или иной препарат в каждой когорте, проводился анализ Каплана-Мейера. Для статистического анализа использовалось программное обеспечение SAS® версий 8.2 и 9.1.3 (SAS Institute Inc., г. Кэри, штат Северная Каролина, США).

Результаты Характеристики пациентов

Из 1 489 484 пациентов, которым изначально была назначена терапия комбинированным препаратом амлодипин/аторвастатин или отдельный препарат статина, 13 343 соответствовали всем критериям включения. Среди них 1139 участников когорты переключения на амлодипин/аторвастатин с помощью метода сопоставления по мере склонности (propensity score matching) были сопоставлены в соотношении 1:3 с пациентами, которым добавляли статин (1139 пациентов, перешедших на амлодипин/аторвастатин, и 3417 — на терапию с добавлением статина). Таким образом, в итоге были получены данные сопоставления 4556 больных. Исходные характеристики когорт пациентов до и после

Продолжение на стр. 4.

Может ли приверженность к антигипертензивной терапии способствовать повышению комплайенса к лечению статинами?

Продолжение. Начало на стр. 3.

сопоставления представлены в таблице 1. После сопоставления характеристики участников были подобны в обеих когортах.

Общая тяжесть заболевания, оцениваемая с помощью индекса сопутствующих заболеваний Чарлсона, была одинаковой для обеих групп, хотя в когорте переключения на амлодипин/аторвастатин доля пациентов, классифицированных как имеющие статус первичной профилактики ССЗ (т. е. в анамнезе отсутствуют сердечно-сосудистые события), была несколько больше, чем в когорте добавления статинов (87,4 против 82,1%; $p < 0,001$) (табл. 1). Значительно меньше больных в когорте переключения на амлодипин/аторвастатин по сравнению с когортой добавления статинов имели в анамнезе стенокардию (4,7 против 8,0% соответственно; $p < 0,001$) и процедуры реваскуляризации (1,4 против 4,5%; $p < 0,001$). Кроме того, были достоверно значимыми различия в частоте сопутствующего онкологического заболевания и инфаркта миокарда между исследуемыми когортами ($p = 0,062$ и $p = 0,073$ соответственно). Доля пациентов, соблюдавших режим терапии амлодипином (PDC $\geq 0,80$) до ИД, была достоверно ниже в когорте переключения на амлодипин/аторвастатин, чем в когорте добавления статина (52,4 против 71,4%; $p < 0,001$). Среднее количество классов антигипертензивных препаратов, принимаемых больными до ИД, было схожим между двумя когортами участников.

Доля пациентов, соблюдавших режим терапии

Через 180 дней наблюдения после ИД доля пациентов, соблюдавших режим терапии статинами (PDC $\geq 0,80$), была значительно выше в когорте переключения на амлодипин/аторвастатин по сравнению с когортой добавления статинов (50,8 против 44,3%; $p < 0,001$) (табл. 2).

После корректировки на показатели приверженности к терапии амлодипином (PDC $\geq 0,80$) до ИД и наличия статуса профилактики ССЗ (первичная профилактика против вторичной) был проведен мультивариабельный логистический регрессионный анализ. Согласно данным этого анализа, пациенты, которых перевели на амлодипин/аторвастатин, имели в 1,64 раза больше шансов соблюдать режим терапии статинами, чем те, кто получал статины в качестве терапии дополнения ($p < 0,001$; рис. 1). Как и следовало ожидать, у больных, соблюдающих режим терапии амлодипином до ИД, было значительно больше шансов иметь приверженность к терапии статином после ИД, чем у тех, которые были определены как «несоблюдающие режим терапии» (отношение шансов [ОШ] 2,95, 95% ДИ 2,57–3,37; $p < 0,001$; рис. 1). Результаты исследования выявили, что среди всех пациентов 50,8%, включенных в когорту переключения, и 44,3% — в когорту дополнения, соблюдали режим терапии статинами (PDC $\geq 0,80$) в течение 180-дневного периода наблюдения (табл. 2).

Длительность соблюдения режима терапии

«Устойчивость» терапии статинами в течение 180-дневного периода наблюдения после ИД была выше в когорте переключения на амлодипин/аторвастатин по сравнению с когортой добавления

статинов (рис. 2). Среднее количество дней, в течение которых больные в когорте переключения на амлодипин/аторвастатин принимали препарат, составило 127,6 против 116,9 дня в когорте добавления статинов ($p < 0,001$) (табл. 2). Аналогичные результаты были получены при ограничении анализа данными пациентов, принимающих ≥ 2 препаратов: средняя продолжительность соблюдения режима терапии была значительно больше среди больных в когорте переключения на амлодипин/аторвастатин по сравнению с когортой добавления статина (143,0 против 135,0 дней; $p < 0,001$).

Суммарная нагрузка статином и амлодипином

В каждой когорте был проведен чувствительный анализ с целью оценки использования амлодипина (в виде отдельного препарата и в составе фиксированной комбинации с аторвастатином)

на протяжении периода исследования. Было показано, что большее количество пациентов из когорты переключения на амлодипин/аторвастатин имели приверженность (PDC $\geq 0,80$) к любому использованию амлодипина после ИД по сравнению с больными из когорты добавления статинов (59,5 против 42,5%; $p < 0,001$) (табл. 3). Среди принимающих ≥ 2 препаратов средний PDC для любого использования амлодипина в когорте переключения на амлодипин/аторвастатин также был выше по сравнению с когортой добавления статинов (0,80 против 0,75; $p < 0,001$).

Подобные результаты были получены при анализе любого использования статинов (в том числе терапии статинами в форме комбинации препаратов в одной таблетке и в виде отдельного препарата). Было показано, что в течение периода исследования количество пациентов с приверженностью (PDC $\geq 0,80$) к терапии статином после ИД было

большим в когорте переключения на амлодипин/аторвастатин по сравнению с когортой добавления статина (53,8 против 45,0%; $p < 0,001$; табл. 3). Среднее PDC для приема любого статина также было выше в когорте переключения по сравнению с когортой добавления среди пациентов, которым было назначено 2 и более препарата (0,79 против 0,75; $p < 0,003$).

Обсуждение

Результаты этого исследования показывают, что среди пациентов, которым назначается амлодипин, переход на терапию комбинированным препаратом, содержащим амлодипин и аторвастатин, ассоциируется с более высокой приверженностью к терапии статинами по сравнению с добавлением отдельного препарата статинов к ранее назначенному режиму антигипертензивной терапии. Кроме того, даже после корректировки

Таблица 1. Характеристики когорт пациентов до и после сопоставления

Характеристика	До сопоставления		После сопоставления		p
	Переключение на амлодипин/аторвастатин (n=1177)	Добавление статина (n=1139)	Переключение на амлодипин/аторвастатин (n=1177)	Добавление статина (n=1139)	
Возраст, лет ¹	53,5±8,9	56,1±10,2	53,9±8,7	53,9±8,1	0,498
Пол, мужчины ¹	631 (53,6)	6257 (51,4)	614 (53,9)	1760 (51,5)	0,160
Географический регион ¹ :					0,509
– Северо-восток	407 (34,6)	3968 (32,6)	401 (35,2)	1282 (37,5)	
– Средний Запад	281 (23,9)	4591 (37,7)	281 (24,7)	823 (24,1)	
– Юг	465 (39,5)	3264 (26,8)	433 (38,0)	1234 (36,1)	
– Запад	24 (2,0)	343 (2,8)	24 (2,1)	78 (2,3)	
Статус ССЗ:					<0,001
– первичная профилактика ²	1032 (87,7)	9445 (77,6)	995 (87,4)	2804 (82,1)	
Тип плана ¹ :					0,439
– организация медицинского обеспечения	264 (22,4)	3941 (32,4)	264 (23,2)	802 (23,5)	
– организация поставщика услуг в сфере здравоохранения	635 (54,0)	5168 (42,5)	598 (52,5)	1730 (50,6)	
– схема обслуживания по выбору	180 (15,3)	2054 (16,9)	179 (15,7)	527 (15,4)	
– компенсационное страхование	79 (6,7)	771 (6,3)	79 (6,9)	294 (8,6)	
– неизвестно	19 (1,6)	232 (1,9)	19 (1,7)	64 (1,9)	
Тип платежа ¹ :					0,290
– коммерческий	1074 (91,2)	10.076 (82,8)	1036 (91,0)	3104 (90,8)	
– Medicaid	1 (0,1)	119 (1,0)	1 (0,1)	3 (0,1)	
– Medicare Risk	47 (4,0)	1258 (10,3)	47 (4,1)	108 (3,2)	
– самострахование	49 (4,2)	662 (5,4)	49 (4,3)	188 (5,5)	
– неизвестно	6 (0,5)	51 (0,4)	6 (0,5)	14 (0,4)	
Индекс CCI ¹	0,9±1,4	1,2±1,6	0,9±1,4	0,9±1,3	0,867
Количество классов антигипертензивных препаратов, принимаемых до ИД ¹	0,7±0,8	0,8±0,8	0,7±0,8	0,7±0,7	0,777
Сопутствующие заболевания:					
– рак	70 (5,9)	874 (7,2)	70 (6,1)	162 (4,7)	0,062
– сахарный диабет	311 (26,4)	3854 (31,7)	310 (27,2)	892 (26,1)	0,461
– дислипидемия	879 (74,7)	8661 (71,2)	851 (74,7)	2459 (72,0)	0,071
– ожирение	94 (8,0)	1083 (8,9)	92 (8,1)	262 (7,7)	0,655
– ХПН	47 (4,0)	772 (6,3)	46 (4,0)	125 (3,7)	0,559
– СН	36 (3,1)	783 (6,4)	36 (3,2)	142 (4,2)	0,133
– инфаркт миокарда	24 (2,0)	548 (4,5)	24 (2,1)	107 (3,1)	0,073
– стенокардия	55 (4,7)	1105 (9,1)	54 (4,7)	272 (8,0)	<0,001
– другие виды ИБС	8 (0,7)	114 (0,9)	8 (0,7)	23 (0,7)	0,917
– ишемический инсульт/ТИА	65 (5,5)	1094 (9,0)	65 (5,7)	232 (6,8)	0,200
– заболевания периферических сосудов	57 (4,8)	760 (6,2)	57 (5,0)	153 (4,5)	0,463
– ХОБЛ	55 (4,7)	800 (6,6)	54 (4,7)	168 (4,9)	0,812
Процедуры:					
– реваскуляризация	16 (1,4)	588 (4,8)	16 (1,4)	153 (4,5)	<0,001
– эндартерэктомия	2 (0,2)	24 (0,2)	2 (0,2)	6 (0,2)	1,000
– прием амлодипина до ИД	–	–	5,2±3,6	5,5±3,8	0,059
– приверженность к терапии амлодипином до ИД (PDC $\geq 0,80$)	–	–	597 (52,4)	2439 (71,4)	<0,001
– PDC амлодипина до ИД	–	–	0,73±0,3	0,83±0,21	<0,001
– количество дней между первым приемом амлодипина до ИД и моментом наступления ИД	–	–	258,5±110,0	236,7±124,7	<0,001

Примечания: CCI – индекс сопутствующих заболеваний Чарлсона, ХПН – хроническая почечная недостаточность, СН – сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

¹ – характеристика, используемая при сопоставлении пациентов; ² – первичная профилактика (пациенты без сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, стенокардии и других типов ИБС, инсульта, реваскуляризации и эндартерэктомии в анамнезе).

с учетом показателей приверженности к ранее назначенной терапии амлодипином до ИД и с учетом любого использования амлодипина или статинов в ходе исследования показатели приверженности оставались лучшими в когорте переключения на амлодипин/аторвастатин. «Устойчивость» терапии статинами была значительно выше у пациентов, которые перешли на амлодипин/аторвастатин, по сравнению с находящимися в когорте дополнения статина.

Эти наблюдения согласуются с результатами предыдущих исследований, которые демонстрируют, что пациенты, ранее соблюдающие режим терапии антигипертензивными препаратами и статинами, с большей вероятностью будут иметь приверженность и длительно принимать комбинированный препарат амлодипин/аторвастатин, чем блокаторы кальциевых каналов и статины, назначенные в виде отдельных препаратов (в том числе сочетание амлодипина и аторвастатина). Более того, данные этого исследования совпадают с результатами других исследований, согласно которым увеличение количества препаратов или частоты их приема находятся в обратной зависимости от приверженности к терапии; а также предыдущих анализов, показавших, что применение комбинированных препаратов помогает улучшить приверженность к лечению пациентов с хроническими заболеваниями, такими как туберкулез, ВИЧ, сахарный диабет, а также АГ. Вместе с тем следует отметить, что связь между приверженностью и количеством принимаемых средств является необязательно линейной. В некоторых исследованиях, наоборот, было показано, что назначение большого количества таблеток связано с более высокими показателями приверженности. Возможным объяснением этого является то, что пациенты, которым выписывается большое количество препаратов, зачастую имеют более серьезные состояния, резистентные к терапии, и более высокую общую степень тяжести заболевания.

Другие возможные причины повышения приверженности к терапии комбинированным препаратом, содержащим амлодипин и аторвастатин, были показаны как в текущем анализе, так и в нашем предыдущем исследовании. Они включают синхронизацию начала терапии антигипертензивным препаратом и статином и меньшую доплату при использовании двух лекарственных веществ в одной таблетке по сравнению с применением двух отдельных препаратов. Как было показано в предыдущих анализах, оба эти фактора оказывают влияние на приверженность к терапии. Интересно отметить, что доля пациентов, которые ранее соблюдали режим терапии амлодипином (до ИД), была значительно ниже в когорте переключения на амлодипин/аторвастатин, чем в когорте добавления статина. Вероятно, врачи уже определили некоторые потенциальные преимущества при переходе на терапию комбинированным препаратом, содержащим амлодипин и аторвастатин, и для начала такой терапии выбирали преимущественно пациентов с плохой приверженностью к терапии.

Незначительное повышение приверженности к терапии статинами в группе переключения на амлодипин/аторвастатин по сравнению с добавлением отдельного препарата статина наблюдалось за счет изменения отношения пациента к терапии статинами. Предыдущие исследования показали, что приверженность к лечению статинами, как правило, ниже, чем к терапии антигипертензивными препаратами. В основе нежелания больных соблюдать назначенный режим терапии статинами может лежать несколько возможных факторов; скорее

Таблица 2. Структура приверженности к лечению в зависимости от режима терапии: 180 дней наблюдения			
Показатель	Переход на амлодипин/аторвастатин (n=1139)	Добавление статина (n=3417)	p
Количество препаратов, принимаемых после ИД	3,76±1,99	3,44 ± 1,99	<0,001
Среди всех пациентов:			
– приверженность после ИД (PDC ≥0,80)	579 (50,8)	1514 (44,3)	<0,001
– приверженность после ИД, PDC	0,70±0,28	0,65±0,29	<0,001
– количество дней приема препарата после ИД	125,6±50,1	117,2±52,8	<0,001
– продолжительность приема препарата, дней	127,6±61,7	116,9±63,4	<0,001
Среди пациентов, принимавших 2 и больше препаратов:			
– количество пациентов	958 (84,1)	2715 (79,5)	0,01
– приверженность после ИД, PDC	0,78±0,21	0,75±0,23	0,01
– количество дней приема препарата после ИД	140,7±37,7	135,3±41,4	<0,001
– продолжительность приема препарата, дней	143,0±53,8	135,0±57,4	

Таблица 3. Приверженность к лечению: чувствительный анализ						
Характеристика	Любое использование амлодипина ¹			Любое использование статина ²		
	Переключение на амлодипин/аторвастатин (n=1139)	Дополнение статина (n=3417)	p	Переключение на амлодипин/аторвастатин (n=1139)	Дополнение статина (n=3417)	p
Среди всех пациентов:						
– приверженность после ИД (PDC ≥0,80)	678 (59,5)	1453 (42,5)	<0,001	613 (53,8)	1536 (45,0)	<0,001
– приверженность после ИД, PDC	0,76±0,24	0,64±0,29	<0,001	0,72±0,27	0,66±0,29	<0,001
– количество дней приема препарата после ИД	137±43,7	116,0±51,8	<0,001	129,5±48,2	118,1±52,6	<0,001
Среди пациентов, принимающих ≥2 препаратов:						
– количество пациентов	1053 (92,4)	2770 (81,1)	<0,001	994 (87,3)	2739±80,2	0,003
– приверженность после ИД, PDC	0,80±0,20	0,75±0,18	<0,001	0,79±0,21	0,75±0,23	0,003
– количество дней приема препарата после ИД	144,5±35,4	135,2±32,3	<0,001	141,8 ±37,1	135,7±41,3	0,003

Примечания: ¹ – включая выписывание рецепта на амлодипин (генерический или Норваск® компании Pfizer) или комбинацию амлодипин/аторвастатин в одной таблетке для любой когорты; ² – включая выписывание рецепта на любой статин или комбинацию амлодипин/аторвастатин в одной таблетке для любой когорты.

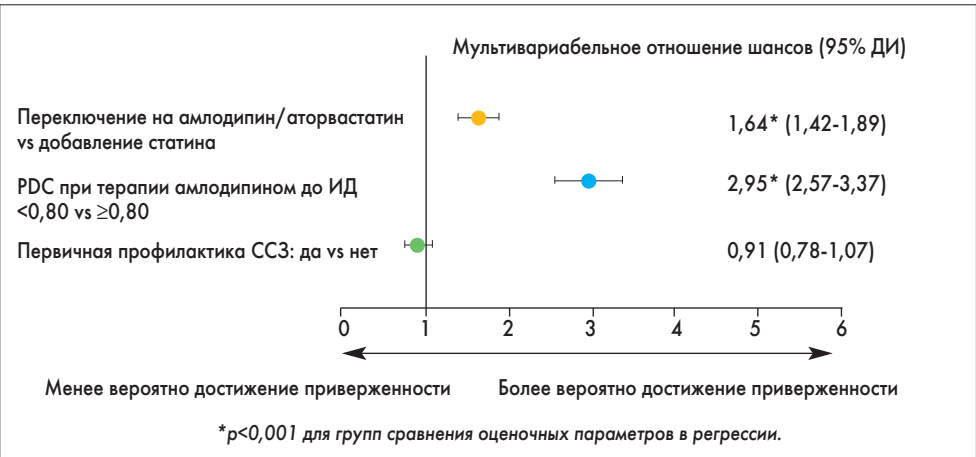


Рис. 1. Откорректированное отношение шансов (95% ДИ) достижения приверженности (PDC ≥0,80) к терапии статинами в течение 180-дневного периода наблюдения

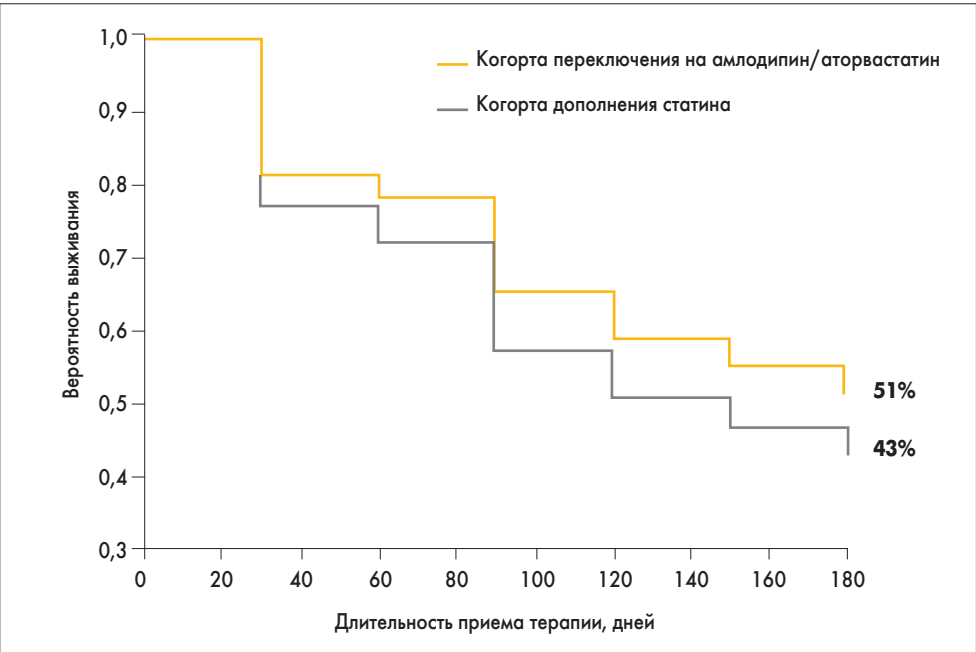


Рис. 2. Кривые Каплана-Мейера, показывающие продолжительность соблюдения терапии среди пациентов когорты переключения на амлодипин/аторвастатин и когорты добавления статина в течение 180-дневного периода наблюдения

всего, это связано с опасениями по поводу возможного неблагоприятного действия препаратов и отсутствием видимого терапевтического улучшения. Преимущество от снижения АД при использовании антигипертензивных препаратов проявляется в более короткие сроки, что может помочь укрепить уверенность пациентов в терапевтическом преимуществе антигипертензивного лечения. В частности, улучшить приверженность к антигипертензивной терапии позволяет самоконтроль АД. В отличие от этого при липидснижающей терапии невозможно получить подобный немедленный терапевтический эффект, что ограничивает восприятие пользы такой терапии пациентом.

Наши данные подтверждают гипотезу о том, что применение амлодипина и аторвастатина в одной таблетке может способствовать повышению приверженности к терапии статинами до уровня, достигаемого при антигипертензивной терапии. Например, в этом исследовании доля пациентов, имеющих приверженность к терапии статинами через 6 мес после ее начала, в когорте добавления статинов составляла 44%. Это совпадает с результатами нашего предыдущего анализа, показавшего, что 43% больных соблюдают режим терапии статинами. Напротив, в когорте переключения на амлодипин/аторвастатин 51% пациентов соблюдали режим терапии статинами, что приближается к показателям приверженности к антигипертензивной терапии в наших предыдущих исследованиях (58%).

Результаты этого исследования должны интерпретироваться с учетом некоторых ограничений. Как и в любом ретроспективном нерандомизированном сравнении групп, ошибка выбора может привести к тому, что в когорту переключения на амлодипин/аторвастатин, соблюдающих режим терапии, может быть выбрано большее количество пациентов, чем в группу дополнения статинов. Тем не менее метод сопоставления по мере склонности включает поправку на наблюдаемые факторы, которые влияют на назначение терапии. Кроме того, как отмечалось выше, большее количество пациентов в когорте дополнения статинов имели приверженность к терапии амлодипином до ИД, предполагая, что на самом деле в этой когорте можно было бы ожидать большее число пациентов, соблюдающих режим терапии, по сравнению с когортой переключения на амлодипин/аторвастатин.

До проведения сопоставления по мере склонности участники в группе добавления статинов имели сопутствующие заболевания чаще, чем в группе переключения на амлодипин/аторвастатин. Некоторые различия в этом плане сохраняются и после сопоставления. Например, несколько больше больных в группе добавления статинов имели в анамнезе ССЗ (в том числе стенокардию) и реваскуляризацию, чем в группе переключения на амлодипин/аторвастатин. Также достоверные различия между группами отмечены в отношении количества пациентов с онкологическими заболеваниями или перенесенным инфарктом миокарда. Тем не менее в обеих когортах сопоставления общая тяжесть заболевания была одинаковой. Кроме того, было показано, что назначение терапии с целью первичной профилактики ССЗ не является маркером приверженности к лечению в этом исследовании; следовательно, вряд ли это оказывало существенное влияние на результаты исследования.

Ограничением всех анализов данных является зависимость от системы кодирования ICD-9-CM (International

Продолжение на стр. 6.

Может ли приверженность к антигипертензивной терапии способствовать повышению комплайенса к лечению статинами?

Продолжение. Начало на стр. 3.

Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification), что приводит к возможному занижению или завышению оценки некоторых состояний. Так, например, ожирение часто не кодируется и, следовательно, точная корректировка случаев ожирения или метаболического синдрома между группами представляется невозможной. Тем не менее такие показатели, как сопутствующие ССЗ и общая тяжесть заболевания, учитывались при сопоставлении данных по мере склонности, и, следовательно, доля пациентов с такими сердечно-сосудистыми факторами риска, вероятно, была сопоставимой между группами пациентов. Кроме того, недокодирование АГ может приводить к исключению некоторых пациентов, но этот критерий исследования позволяет избежать участия в исследовании больных, которым амлодипин назначался для лечения стенокардии. Другим ограничением является тот факт, что пациенты в возрасте ≥ 65 лет, которые не были зачислены в план Medicare Risk, исключались из анализа. Поэтому доля пожилых пациентов (которые, вероятно, имеют худшие показатели общего состояния здоровья и принимают большее количество сопутствующих препаратов), скорее всего, ниже, чем в клинической практике. Данные для незастрахованных больных и пациентов, находящихся в учреждениях длительного пребывания, таких как дома престарелых и хосписы, также отсутствовали в базе, что может ограничить обобщение результатов исследования по отношению к этой популяции пациентов высокого риска.

Оценка приверженности к терапии на основании данных о пополнении

препарата по выписанным рецептам является лишь косвенным свидетельством того, как пациент принимал препарат; истинная картина медикаментозного лечения остается неизвестной. Тем не менее исследование валидности использования меры пополнения препаратов в качестве критерия оценки приверженности показывают, что этот показатель достоверно связан с клиническими показателями приверженности, такими как уровень препарата в сыворотке крови. Кроме того, хотя первичная классификация, основанная на показателе приверженности PDC $\geq 0,80$, является произвольной, это определение приверженности к терапии используется в исследованиях с коэффициентом пополнения по записям выдачи рецептов.

В этом исследовании не осуществлялась оценка терапевтических исходов или неблагоприятных событий из-за невозможности сравнить данные лабораторных анализов с информацией о выписанных рецептах в базе данных. Ранее проведенные исследования предоставили доказательства того, что более высокая приверженность к антигипертензивной и гипохлипидемической терапии связана с улучшением клинической эффективности и исходов в долгосрочной перспективе. Однако необходимо проведение дальнейших исследований, которые смогли бы подтвердить, что переход на терапию комбинированным препаратом, содержащим амлодипин и аторвастатин, позволит повысить эффективность терапии.

Поскольку в модель сопоставления по мере склонности включались переменные до ИД, невозможно откорректировать показатели после ИД, такие как использование генериков или брендовых

препаратов, а также уровень расходов пациентов на медицинское обслуживание, которые предположительно оказывают воздействие на приверженность к терапии. Однако, поскольку и вид плацебо, и план типа страхования включались в соответствующую оценку склонности, различия в использовании генериков и в конкретных расходах, связанных с частичной оплатой стоимости препарата, учитываются в рамках плана страхования. Кроме того, как уже говорилось выше, сокращение доплаты при терапии одной таблеткой рассматривается как преимущество данной терапии, которое влияет на приверженность в обеих группах терапии и, следовательно, не корректировалось в этом анализе.

Говоря о потенциальном влиянии использования генериков на приверженность к терапии, следует также отметить, что действие патента на амлодипин закончилось в сентябре 2007 г. После этого генерический амлодипин стал широкодоступным препаратом. Так как это случилось после окончания периода исследования, проводившегося с 1 июля 2004 г. по 30 июня 2007 г., это не могло повлиять на результаты исследования. Тем не менее наличие генерического амлодипина в настоящей клинической практике следует учитывать в будущих анализах и при интерпретации результатов этого исследования.

Несмотря на некоторые ограничения этого исследования, представленные данные свидетельствуют о том, что использование комбинированного препарата, содержащего амлодипин и аторвастатин, с целью сочетания терапии статинами с приемом антигипертензивных

препаратов помогает улучшить приверженность к гипохлипидемической терапии и повысить ее до уровня, наблюдаемого при использовании антигипертензивных средств. Переход пациентов, начавших принимать статин, с терапии амлодипином на комбинацию амлодипин/аторвастатин в составе одной таблетки, возможно, сохранит у них позитивное представление об антигипертензивной терапии, а это в сочетании со снижением суточного количества таблеток и синхронизацией терапии будет способствовать более высокому комплайенсу по сравнению с добавлением отдельного препарата статинов.

Заключение

Комбинация амлодипина и аторвастатина в составе одной таблетки может способствовать повышению приверженности к терапии статинами, вероятно, благодаря присвоению более высокого уровня приверженности, наблюдаемого при терапии антигипертензивными препаратами, такими как амлодипин. При добавлении статина у пациентов с АГ, которые уже получают амлодипин, необходимо учитывать возможность повышения приверженности к терапии, которая представляется применением комбинированного препарата, содержащего амлодипин и аторвастатин.

Исследование проводилось при финансовой поддержке компании Pfizer Inc.

Список литературы находится в редакции. Patient Prefer Adherence. 2009; 3: 265-275. PMID: PMC2778419

Перевела с англ. Ольга Татаренко



ПРЕСС-РЕЛИЗ

Набор пациентов в исследование EMPHASIS-HF прекращен досрочно по причине очевидного преимущества препарата Инспра®

27 мая, г. Нью-Йорк, США. Компания Pfizer объявила о том, что по рекомендации независимого исполнительного наблюдательного комитета планирует досрочно завершить набор пациентов для участия в исследовании EMPHASIS-HF. Данная рекомендация последовала после второго промежуточного анализа, проведенного независимым комитетом по мониторингу безопасности исследования EMPHASIS-HF и подтвердившего, что исследование досрочно достигло своей первичной конечной точки согласно критериям, предопределенным в протоколе.

Промежуточный анализ показал, что у пациентов, получавших препарат Инспра® (эплеренон) в дополнение к современной стандартной терапии, произошло значительное снижение риска кардиоваскулярной смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН) по сравнению с больными, которые в дополнение к стандартному лечению получали плацебо.

По данным промежуточного анализа, выполненного независимым комитетом по мониторингу безопасности, эплеренон в исследовании EMPHASIS-HF в целом хорошо переносился. Наблюдаемые побочные эффекты — гиперкалиемия (8% в группе эплеренона vs 3% в группе плацебо; $p < 0,001$) и нарушение почечной функции (4 vs 2% соответственно; $p < 0,05$) — отвечали профилю безопасности препаратов класса антагонистов минералокортикоидных рецепторов.

В двойном слепом плацебо контролируемом с параллельными группами исследовании EMPHASIS-HF изучали влияние эплеренона на фоне стандартной терапии СН по сравнению с плацебо на фоне стандартной терапии СН на показатели заболеваемости и смертности у пациентов с легкой хронической систолической СН (II ФК по классификации NYHA) и систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). Комбинированная первичная конечная точка включала кардиоваскулярную смерть или госпитализацию по поводу СН (в зависимости от того, что достигалось раньше). Изначально в исследование EMPHASIS-HF планировалось включить около 3100 пациентов и продолжать лечение до достижения 813 событий, составляющих первичную конечную точку.

«Досрочное завершение клинического исследования по причине очевидной эффективности исследуемого препарата — нечастое событие в современной практике, — отметил сопредседатель

исполнительного наблюдательного комитета, профессор Файез Заннан (Франция). — Исследование EMPHASIS-HF планировалось завершить примерно в октябре 2011 г., поэтому раннее достижение конечных точек эффективности можно считать определенно положительным результатом».

Компания Pfizer проинформировала соответствующие регуляторные органы, этические комитеты, независимые наблюдательные комиссии и исследователей в странах, где проводится исследование, относительно завершения набора пациентов и будет продолжать сотрудничество с комитетом по мониторингу безопасности, независимым исполнительным наблюдательным комитетом и исследователями EMPHASIS-HF во всем мире. Кроме того, Pfizer сделает все возможное для того, чтобы пациенты получили эту информацию от своих врачей, а в протоколы исследования были внесены соответствующие исправления, что позволит всем пациентам, предоставившим согласие на участие, получать эплеренон в расширенной «открытой» фазе исследования EMPHASIS-HF (после завершающего визита в конце двойной слепой плацебо контролируемой фазы).

Об исследовании EMPHASIS-HF

EMPHASIS-HF (A6141079) — международное (270 клинических центров, около 30 стран) рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое с параллельными группами исследование IIIb фазы. В отличие от предыдущего исследования EPHEUS, в которое включали пациентов с дисфункцией ЛЖ (фракция выброса ЛЖ $\leq 40\%$) и клиническими признаками СН вследствие недавно перенесенного инфаркта миокарда, в EMPHASIS-HF приняли участие пациенты с хронической систолической СН II ФК по классификации NYHA (это показание для эплеренона пока не зарегистрировано ни в одной стране мира).

Целью исследования было оценить эффективность и безопасность эплеренона + стандартная терапия СН по сравнению с плацебо + стандартная терапия СН в отношении суммарной частоты кардиоваскулярной смерти и госпитализации по поводу СН (комбинированная первичная конечная точка).

Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 для получения эплеренона 25 мг 1 раз в день или неотличимого по виду

плацебо. После 4 нед лечения доза препарата в зависимости от уровня калия в крови могла быть повышена до 50 мг 1 раз в день (2 таблетки эплеренона 25 мг или 2 таблетки плацебо 1 раз в день). Дизайн исследования предполагал включение 3100 пациентов и лечение до достижения 813 событий, составляющих первичную конечную точку.

О препарате Инспра®

Инспра® (эплеренон) — антагонист минералокортикоидных рецепторов, обладающий более высокой селективностью, чем спиронолактон. Эплеренон действует как конкурентный и селективный блокатор альдостерона на уровне сайтов минералокортикоидных рецепторов, расположенных в различных тканях организма.

Pfizer Inc: Создавая вместе здоровый мир

Компания Pfizer применяет научные достижения и масштабные международные ресурсы для улучшения здоровья и самочувствия людей на каждом этапе жизни. Мы стремимся устанавливать стандарты качества и безопасности при создании, разработке и производстве лекарств для людей и животных. Диверсифицированный портфель нашей продукции включает низкомолекулярные и биологические препараты для лечения людей и животных, в том числе вакцины, пищевые добавки и многие из наиболее известных в мире безрецептурных препаратов. Сотрудники Pfizer ежедневно работают в развитых и развивающихся странах для улучшения самочувствия людей, профилактики и лечения наиболее опасных болезней современности. Будучи крупнейшей биофармацевтической компанией в мире и осознавая всю меру ответственности, связанной с этим статусом, Pfizer сотрудничает с работниками здравоохранения, правительствами и органами местного самоуправления с целью поддержания и расширения доступа пациентов к эффективным и доступным услугам здравоохранения во всем мире. На протяжении более чем 150 лет компания Pfizer работает над тем, чтобы изменять жизнь людей к лучшему.

Дополнительную информацию о компании можно узнать на сайте www.pfizer.com

Перевел с англ. Алексей Терещенко