

Kaplan N.
от группы **Clinical Altace**
Real-World Efficacy
(CARE)
Clin. Ther. 1996;18:658-670

Исследование CARE: постмаркетинговое изучение рамиприла у 11 100 больных



Clinical Therapeutics

The International Peer-Reviewed Journal of Drug Therapy

Volume 18, Number 4

September 1996

The CARE Study: A postmarketing evaluation of ramipril in 11 100 patients



ХАРТИЛ®

рамиприл: таб. 2,5; 5; 10 мг N 14,28

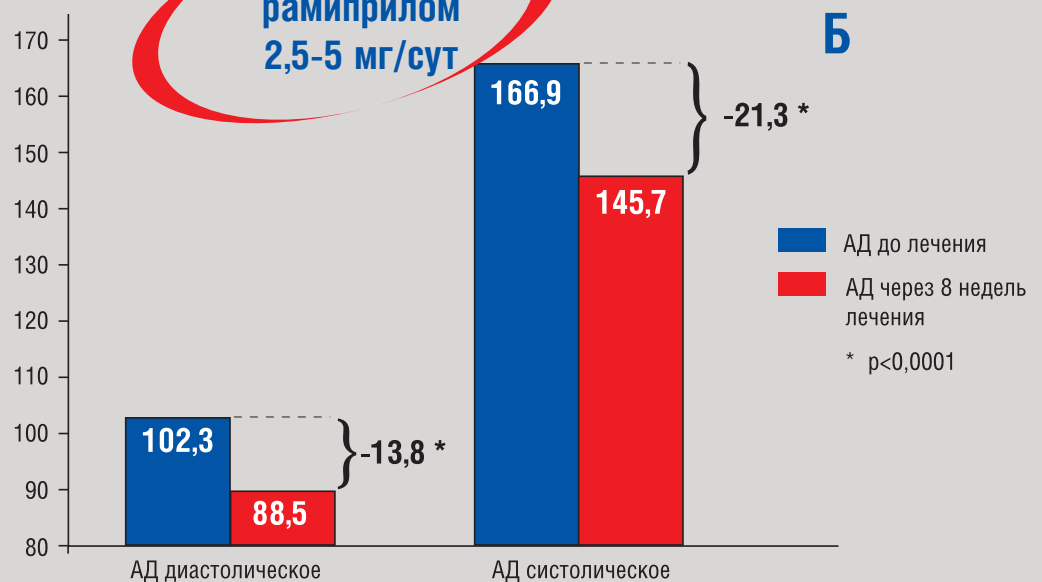
Защита сосудов, продлевает жизнь

ОБЕСПЕЧИВАЕТ ЭФФЕКТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ АД

Больные, достигшие
целевого АД, %



мм рт. ст.



Частота достижения целевого уровня АД (А) и снижение АД (Б)
при монотерапии рамиприлом (2,5-5 мг/сут)

Исследование CARE: постмаркетинговое изучение рамиприла у 11 100 больных

The CARE Study: A postmarketing evaluation of ramipril in 11 100 patients

Kaplan N. от группы Clinical Altace Real-World Efficacy (CARE)

В пострегистрационном исследовании изучали эффективность и безопасность ингибитора АПФ рамиприла в обычной клинической практике. В 8-недельное открытое исследование были включены 11 100 больных легкой и умеренной артериальной гипертонией, которые находились по наблюдением врачей общей практики. Лечение рамиприлом начинали с дозы 2,5 мг один раз в день, которую постепенно увеличивали, чтобы добиться снижения АД до целевых значений. Эффективность оценивали у 8261 больного, у которых регистрировали АД после начала лечения; безопасность определяли у всех пациентов. Снижение диастолического АД ≤ 90 мм рт. ст. или по крайней мере на 10 мм рт. ст. было достигнуто у 86,0% больных систоло-диастолической гипертонией; частота ответа была самой высокой у пожилых людей (87,2%) и самой низкой у афроамериканцев (81,2%). Снижение систолического АД ≤ 140 мм рт. ст. или по крайней мере на 20 мм рт. ст. наблюдалось у 70,4% больных с изолированной систолической гипертонией, в том числе у 70,6% женщин, 70,3% мужчин и 69,1% пожилых людей. Частота ответа была самой высокой у представителей европеоидной расы (71,8%) и самой низкой у афроамериканцев (64,4%). Нежелательные явления были легко выраженными. Чаще всего встречался кашель (3,0%). Таким образом, 8-недельное исследование продемонстрировало эффективность и хорошую переносимость рамиприла у широкого круга больных легкой и умеренной гипертонией, находившихся под наблюдением врачей общей практики.

Clin. Ther., 1996, 18 (4), 658-670.

Введение

Постмаркетинговые исследования, которые впервые были проведены в Англии около 10 лет назад, сегодня приобретают все большее значение [1,2]. В регистрационных исследованиях обычно принимает участие ограниченное число больных. Кроме того, из них исключают пациентов с сопутствующими заболеваниями, которые составляют основную массу больных в клинической практике [3].

Постмаркетинговые исследования позволяют идентифицировать пользу антигипертензивной терапии и проблемы, с которыми может столкнуться практический врач. Важной целью подобных исследований является подтверждение эффективности лечения у широкого круга больных, которые могут быть исключены из исследований III фазы, например, пожилых людей и представителей различных этнических групп [4]. Результаты постмаркетингового наблюдения иногда позволяют выявить дополнительные эффекты антигипертензивных средств, которые служат основанием для продолжения исследований, как это было, например, при изучении протективного действия ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) при диабетической нефропатии [5].

Другой целью постмаркетинговых исследований является изучение безопасности лекарственных средств в клинической практике. Когда появился первый ингибитор АПФ каптоприл, у врачей вызвали опасения нейтропения, кожная сыпь и иммунокомплексная гломерулопатия, которые вынуждали прекращать лечение этим препаратом у 23% больных [6]. Снижение доз у больных с более легкими формами артериальной гипертонии привело к уменьшению частоты этих серьезных нежелательных явлений [1]. В то же время в постмаркетинговых исследованиях было показано, что распространенным нежелательным эффектом ингибиторов АПФ является кашель. Частота его в исследованиях III фазы недооценивалась. Позднее было показано, что частота персистирующего сухого кашля при лечении ингибиторами АПФ достигает 5-20% [7].

Мы провели постмаркетинговое исследование CARE (Clinical Altace Real-World Efficacy) с целью изучения безопасности и эффективности рамиприла – антигипертензивного препарата, который был зарегистрирован в США в 1991 г. Он представляет собой пролекарство, которое метаболизируется до рамиприлата – мощного ингибитора АПФ. Период полувыведения последнего составляет 9-18 ч [8], что позволяет назначать препа-

рат один раз в сутки. Эффективность и безопасность рамиприла у больных легкой и умеренной гипертензией были подтверждены в двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях [9,10] и сравнительных исследованиях с другими ингибиторами АПФ [11,12] и антигипертензивными средствами других классов [8].

Дизайн исследования CARE предполагал дополнительное изучение этого препарата у большого числа больных, которые получают лечение в обычной клинической практике. В исследовании разрешалось включать любых пациентов при отсутствии противопоказаний. В отличие от исследований III фазы, которые проводятся в университетских клиниках при участии исследовательских организаций, в исследовании CARE принимали участие врачи общей практики. Ранее были опубликованы предварительные результаты исследования у 591 больного [13].

Материал и методы

В исследование CARE включали мужчин и женщин в возрасте от 18 до 75 лет с легкой или умеренной гипертензией, находившихся под наблюдением врачей общей практики. Критериями исключения служили невозможность отмены других антигипертензивных средств, противопоказания к назначению ингибиторов АПФ, нестабильные сердечно-сосудистые заболевания или другие медицинские проблемы, не позволявшие принять участие в исследовании, беременность и кормление грудью. Все больные дали письменное информированное согласие, а протокол исследования был одобрен этическим комитетом.

Открытое проспективное 8-недельное исследование состояло из трех фаз: исходное обследование, титрование дозы (4 недели) и поддерживающая терапия (4 недели). Если больной получал антигипертензивную терапию, то перед назначением рамиприла ее прекращали или постепенно отменяли в соответствии с инструкциями производителя.

После исходного визита начинали терапию рамиприлом в дозе 2,5 мг один раз в день утром. При необходимости через 2 и 4 недели стартовую дозу постепенно увеличивали до 10 мг/сут, чтобы добиться снижения диастолического АД в положении сидя ≤ 90 мм рт. ст. или по крайней мере на 7 мм рт. ст. по сравнению с исходным. Все больные продолжали прием рамиприла в оптимальной или максимальной дозе еще в течение 4 недель (всего 8 недель).

Во время исследования допускалась сопутствующая терапия, в том числе препаратами, снижающими АД, например, диуретиками при отеках или антагонистами кальция при стенокар-

дии. Если больной до начала исследования получал диуретики, то лечение рамиприлом рекомендовали начинать с дозы 1,25 мг/сут.

Исходно регистрировали демографические характеристики больных, анамнез артериальной гипертензии, предыдущую антигипертензивную терапию и сопутствующие заболевания. Показатели жизнедеятельности измеряли исходно (неделя 0), во время титрования дозы (недели 2 и 4) и в конце исследования (неделя 8). АД в положении сидя измеряли с помощью стандартного ртутного сфигмоманометра [14] утром перед приемом рамиприла. Исследователям предлагали фиксировать все нежелательные явления в индивидуальных регистрационных картах и сообщать о серьезных нежелательных явлениях спонсору и Администрации по контролю пищевых продуктов и лекарств (FDA). При каждом визите исследователи оценивали возможную связь нежелательных явлений с лечением.

Демографические показатели анализировали с помощью методов описательной статистики. Артериальную гипертензию диагностировали на основании JNC-V [15]. Критерием систоло-диастолической гипертензии было повышение АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., изолированной систолической гипертензии — увеличение систолического АД >140 мм рт. ст. при диастолическом АД ≤ 90 мм рт. ст. В анализ эффективности включали пациентов, у которых исходно определялась артериальная гипертензия и имелись результаты по крайней мере одного обследования на фоне лечения. Рассчитывали 95% доверительные интервалы (95% ДИ) для динамики АД по сравнению с исходными значениями и частоты ответа на лечение. Для оценки значимости использовали двусторонний тест Z.

Критерием ответа на лечение было снижение диастолического АД ≤ 90 мм рт. ст. или ≥ 10 мм рт. ст. по сравнению с исходным (при систоло-диастолической гипертензии), или снижение систолического АД ≤ 140 мм рт. ст. или ≥ 20 мм рт. ст. по сравнению с исходным (при изолированной систолической гипертензии). Анализ безопасности проводили у всех больных. Распределение нежелательных явлений оценивали с учетом характеристик больных; для сравнения групп использовали критерий хи-квадрат или точный метод Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

2346 американских врачей включили в исследование 11 100 больных (табл. 1). По крайней мере один раз после начала лечения врача посетили 9315 (83,9%) из них. Изолированная диа-

столбическая гипертония (диастолическое АД >90 мм рт. ст. и систолическое АД ≤140 мм рт. ст.) имела только у 1054 (11,3%) пациентов, поэтому они были исключены из анализа эффективности. Оставшиеся (n=8261) больные страдали систоло-диастолической (68,5%) или изолированной систолической (20,2%) гипертонией. Средний возраст всех больных составил 55,7 лет (±13,9 лет).

Среди больных, у которых можно было оценить эффективность, 8-недельную терапию рамиприлом завершили 77,7% пациентов. Из-за нежелательных явлений лечение прекратили 6,5% больных, выбыли из наблюдения – 5,0%, отказались от участия – 3,8% и не ответили на лечение – 3,6%.

В конце исследования доза рамиприла была известна у 9709 больных. Чаще всего она составляла 2,5 мг (37,8% больных) или 5 мг (37,4%).

Ответ на лечение

У больных систоло-диастолической гипертонией терапия рамиприлом привела к снижению

систолического АД со 166,9±0,2 до 145,7±0,2 мм рт. ст. (-21,3; 95% ДИ от -21,7 до -20,8; p<0,0001) и диастолического АД со 102,3±0,1 до 88,5±0,1 мм рт. ст. (-13,8; 95% ДИ от -14,1 до -13,5; p<0,0001). У больных изолированной систолической гипертонией систолическое АД после лечения снизилось со 166,5±0,4 до 149,1±0,5 мм рт. ст. (-17,5; 95% ДИ от -18,4 до -16,5; p<0,0001), а диастолическое АД – с 84,9±0,2 до 81,6±0,2 мм рт. ст. (-3,3; 95% ДИ от -3,8 до -2,8; p<0,0001). Статистически значимый антигипертензивный эффект был достигнут через 2 недели и сохранялся до конца 8-недельного исследования (рис. 1).

Частота ответа на лечение не зависела от исходных характеристик, за исключением расы (рис. 2). Диастолическое АД снизилось ≤90 мм рт. ст. или ≥10 мм рт. ст. по сравнению с исходным у 86,0% больных систоло-диастолической гипертонией (95% ДИ 85,1-86,8). Частота ответа была самой высокой у пожилых людей (87,2%; 95% ДИ 85,5-88,8) и самой низкой у афроамериканцев (81,2; 95% ДИ 78,6-83,9; p<0,001 по сравнению с представителями европеоидной расы).

Таблица 1. Исходные характеристики больных, получавших рамиприл*

	Все больные (n=11 100)	Анализ эффективности (n=8261)
Возраст, лет	55,7±13,9	57,0±13,5
Число больных >65 лет (%)	3109 (28,0)	2541 (30,8)
Пол (%)		
Мужчины	5031 (45,3)	3614 (43,7)
Женщины	6022 (54,3)	4617 (55,9)
Раса (%)		
Европеоиды	8636 (77,8)	6524 (79,0)
Негроиды	1521 (13,7)	1072 (13,0)
Латиноамериканцы	591 (5,3)	419 (5,1)
Другая	296 (2,7)	210 (2,5)
Масса тела (кг)	84,7±20,2	84,0±20,1
Число больных с ожирением (%)	5710 (51,4)	4197 (50,8)
Сопутствующие заболевания (%)		
Сахарный диабет	1433 (12,9)	1087 (13,2)
Коронарная болезнь сердца	862 (7,8)	652 (7,9)
Застойная сердечная недостаточность	245 (2,2)	193 (2,3)
Почечная недостаточность	219 (2,0)	172 (2,1)
Длительность гипертонии (%)		
Впервые выявлена	4351 (39,2)	3289 (39,8)
<5 лет	3265 (29,4)	2356 (28,5)
>5 лет	3378 (30,4)	2551 (30,9)
Предыдущая антигипертензивная терапия (%)		
Антагонист кальция	5113 (46,1)	3721 (45,0)
Диуретик	1565 (14,1)	1144 (13,8)
Ингибитор АПФ	1513 (13,6)	1142 (13,8)
Бета-блокатор	1389 (12,5)	963 (11,7)
Альфа-блокатор	871 (7,8)	637 (7,7)
Другая	331 (3,0)	265 (3,2)
Другая	546 (4,9)	385 (4,7)
Исходные показатели жизнедеятельности		
Систолическое АД (мм рт. ст.)	160,9±20,2	166,8±17,0
Диастолическое АД (мм рт. ст.)	97,4±10,6	98,4±10,4
Частота сердечных сокращений в минуту	79,0±10,6	79,2±10,7
Тип гипертонии		
Систоло-диастолическая	7027 (63,3)	6380 (77,2)
Изолированная систолическая	1881 (16,9)	1881 (22,8)

Исходные характеристики были известны не во всех случаях. Ожирение – индекс массы тела >30 кг/м². Количественные показатели приведены в виде M±SD.

Систолическое АД снизилось ≤ 140 мм рт. ст. или ≥ 20 мм рт. ст. по сравнению с исходным у 70,4% больных изолированной систолической гипертензией (95% ДИ 68,4-72,5). Частота ответа была выше у представителей европеоидной расы (71,8%; 95% ДИ 69,6-74,1) и ниже у афроамериканцев (64,4%; 95% ДИ 58,0-70,7; $p < 0,01$ по сравнению с европеоидами). По сравнению со всеми больными, у которых анализировали эффективность, у пациентов, завершивших 8-недельную терапию, частота ответа была выше: 91,4 против 86,0% при систоло-диастолической гипертензии и 76,8 против 70,4% при изолированной систолической гипертензии.

Безопасность

Безопасность анализировали у всех больных, включенных в исследование (табл. 2). В целом у 1424 (12,8%) больных зарегистрировали 2155 нежелательных явлений; 1736 (80,6%) из них были расценены как определено, вероятно или возможно связанные с лечением. Учитывали все нежелательные явления независимо от их предполагаемого генеза. У 1326 (11,9%) больных отмечались несерьезные нежелательные явления, а у 98 (0,9%) – серьезные. 874 (7,9%) больных не завершили 8-недельную терапию из-за нежелательных явлений. 17 (0,15%) больных умерли, однако летальные исходы не были связаны с терапией. Причинами смерти послужили инфаркт

миокарда ($n=6$), инсульт ($n=3$), хирургические осложнения ($n=3$), почечная недостаточность, сепсис, хроническая обструктивная болезнь легких, рак мочевого пузыря и несчастный случай (по 1 больному). Смерть от почечной недостаточности была следствием обострения заболевания почек.

Чаще всего регистрировали нежелательные явления со стороны нервной системы (669; 6,0% больных), в том числе головную боль (2,4%) или головокружение (1,8%). Наиболее распространенным нежелательным эффектом был кашель (3,0%). Случаев гепатита, лейкопении, панкреатита или серьезных кожных реакций не наблюдали.

Частоту основных нежелательных явлений проанализировали в зависимости от возраста, пола, расы и индекса массы тела. У европеоидов (мужчин и женщин) частота нежелательных явлений была выше, чем у негроидов и представителей других меньшинств. У женщин частота кашля была в 2 раза выше, чем у мужчин (4,0 и 1,9% соответственно; $p < 0,001$). Частота кашля у женщин увеличивалась с возрастом ($p=0,020$). У представителей европеоидной расы она была выше как у женщин ($p=0,006$), так и мужчин ($p=0,019$). Головокружение у женщин встречалось чаще, чем у мужчин (2,3 и 1,4% соответственно; $p < 0,001$). У пациентов в возрасте 65 лет и старше частота головокружения (2,7-2,8%) была почти в два раза выше, чем у пациентов более мо-

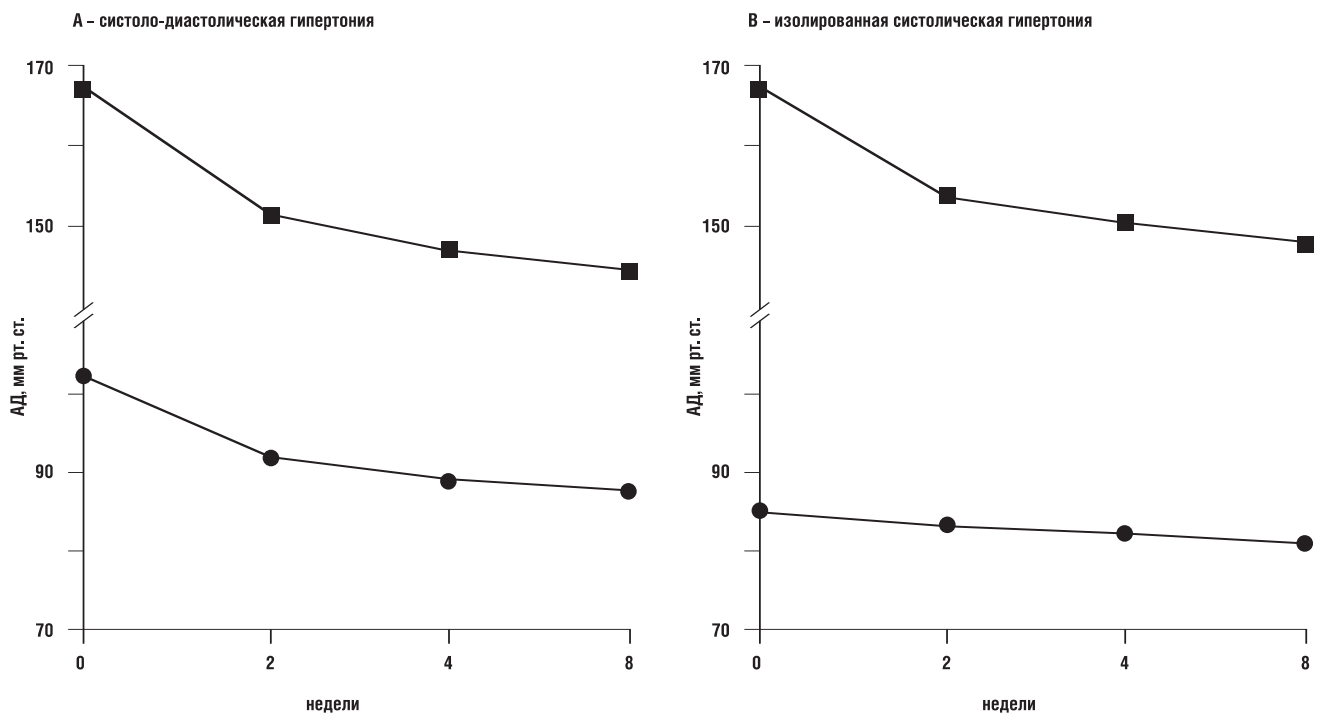


Рис. 1. Динамика среднего систолического (квадраты) и диастолического (кружки) АД у 6380 больных систоло-диастолической гипертензией (АД $> 140/90$ мм рт. ст.) (А) и 1881 больного изолированной систолической гипертензией (систолическое АД > 140 мм рт. ст. и диастолическое АД ≤ 90 мм рт. ст.) (В). $p < 0,0001$ для всех точек по сравнению с исходными показателями (неделя 0).

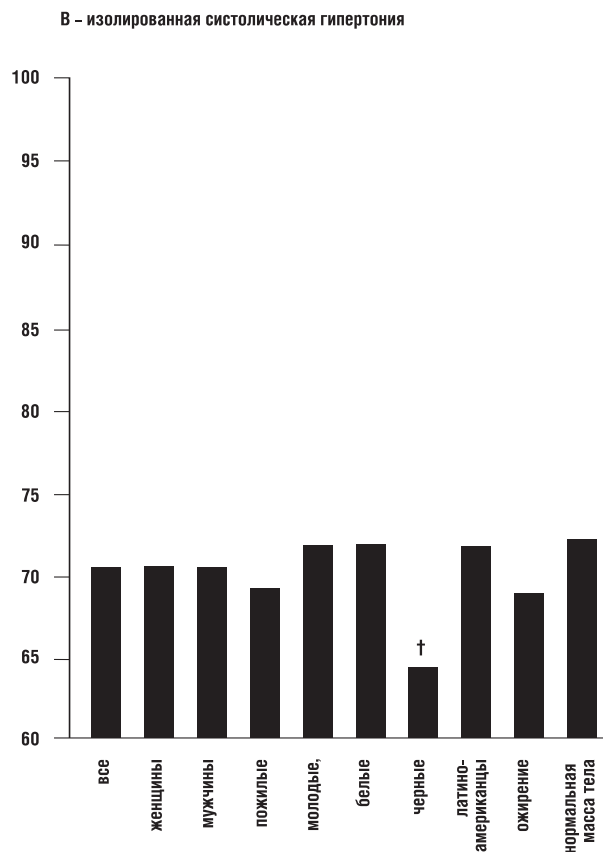
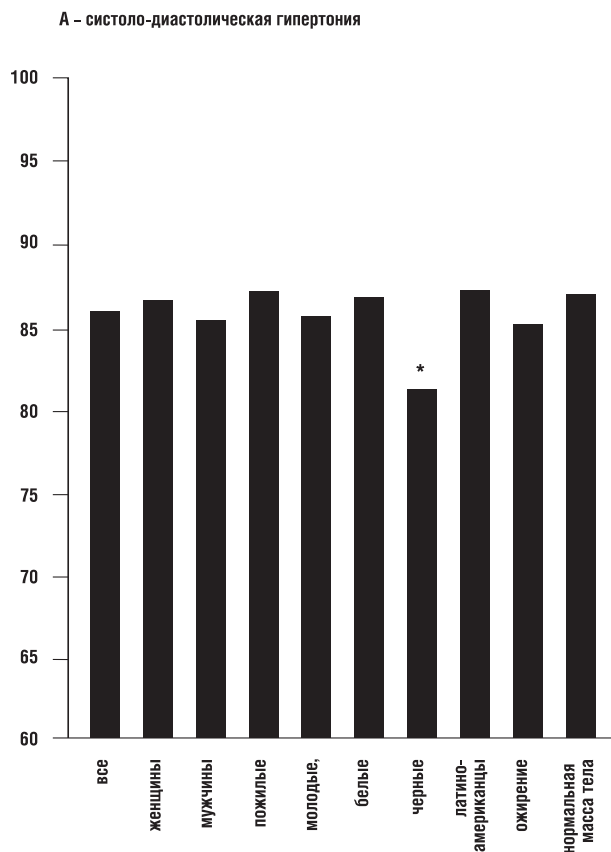


Рис. 2. Частота ответа на лечение в различных подгруппах больных. А – систоло-диастолическая гипертония (снижение диастолического АД ≤ 90 мм рт. ст. или ≥ 10 мм рт. ст. по сравнению с исходным). В – изолированная систолическая гипертония (снижение систолического АД ≤ 140 мм рт. ст. или ≥ 20 мм рт. ст. по сравнению с исходным).

* $p < 0,001$, † $p < 0,05$ негроиды в сравнении с европеоидами.

лодого возраста (1,4-1,6%), однако разница не достигла статистической значимости. Женщины жаловались на головную боль чаще, чем мужчины (2,9 и 1,9% соответственно; $p = 0,001$).

Анализировали факторы риска развития менее частых, но клинически значимых нежелательных явлений. Ангионевротический отек (отек лица, гортани или языка) развился у 16 больных (0,14%). Единственным значимым фактором риска его возникновения была раса. У латиноамериканцев частота ангионевротического отека была выше, чем у европеоидов (0,51 и 0,09% соответственно; $p = 0,029$; точный метод Фишера). Ортостатическая гипотония или гипотония других типов наблюдались у 14 (0,13%) больных. Средний возраст больных, у которых отмечалась гипотония, был несколько выше (61,4 года), чем у больных, у которых она не развивалась (56,2 года). Других значимых особенностей распределения нежелательных явлений не выявили.

Обсуждение

Результаты данного крупного постмаркетингового исследования подтвердили эффективность и безопасность рамиприла у большого ко-

личества больных, находившихся под наблюдением врачей общей практики. Среди 8261 больного, у которого анализировали эффективность, почти треть были в возрасте старше 65 лет, более 3/4 – представителями европеоидной расы и 1/2 страдали ожирением. В конце исследования дозы рамиприла чаще всего составляли 2,5 и 5 мг (по трети больных). Монотерапия рамиприлом один раз в день была эффективной во всех группах больных, в том числе у пациентов с изолированной систолической гипертонией и пожилых

Таблица 2. Наиболее частые нежелательные явления у 11 100 больных, включая реакции, которые не были связаны с лечением

	Число больных, (%)
Любое нежелательное явление*	1424 (12,8)
Кашель	334 (3,0)
Головная боль	271 (2,4)
Головокружение	203 (1,8)
Астения	159 (1,4)
Тошнота	125 (1,1)
Сыпь	49 (0,4)
Боль в груди	34 (0,3)
Сердцебиение	29 (0,3)
Диарея	28 (0,3)
Отеки	27 (0,2)

* У некоторых больных отмечалось более одного нежелательного явления

людей, хотя предполагалось, что последние могут оказаться рефрактерными к лечению ингибитором АПФ [16]. Рамиприл был также эффективным у афроамериканцев, хотя в этой группе частота ответа была ниже, чем у представителей европеоидной расы. Сходные данные были получены при изучении других ингибиторов АПФ [17].

Прежде чем анализировать контролируемые и постмаркетинговые исследования рамиприла и других ингибиторов АПФ (табл. 3), необходимо обсудить различия между двумя типами исследований. Эффективность лекарственных средств должна быть подтверждена в исследованиях II и III фазы. Целью очень крупных постмаркетинговых исследований является изучение эффективности и безопасности препаратов в обычной практике. Достоинством настоящего и других подобных исследований является не дизайн (они обычно открытые и неконтролируемые), а большое число больных, которых удается набрать благодаря упрощенным критериям включения и протоколу. Соответственно, результаты подобных исследований репрезентативны по отношению к более крупной выборке пациентов, чем результаты исследований II и III фазы. Кроме того, они позволяют оценить эффективность терапии в различных группах больных, в том числе у пациентов, которых обычно исключают из рандомизированных контролируемых исследований.

Ранее в наиболее крупном постмаркетинговом исследовании ингибиторов АПФ [18] изучался каптоприл (n=67698). Число больных в исследовании CARE было сопоставимым с таковым в постмаркетинговых исследованиях эналаприла [2], лизиноприла [19] и квинаприла [20]. В табл. 3 включено также исследование меньшего объема, в котором изучался квинаприл [21]. Во всех этих исследованиях имитировали условия общей практики. Пациентов разрешалось включать в исследования, если врач общей практики диагностировал легкую или умеренную гипертонию и считал необходимым фармакотерапию, которую назначали в соответствии с инструкцией по применению. Большинство исследований были проспективными и продолжались от 1 до 3

месяцев, хотя одно исследование было ретроспективным [2] и предполагало наличие нескольких периодов наблюдения от 6 до 12 мес [2,18,21]. Предыдущую антигипертензивную терапию обычно отменяли, хотя пациентам разрешалось назначать препараты, снижающие АД, по другим показаниям.

В исследовании CARE рамиприл снижал систолическое и диастолическое АД на 13%. На лечение ответили 86% больных систоло-диастолической гипертонией. Полученные данные согласуются с результатами плацебоконтролируемых исследований рамиприла и постмаркетинговых исследований других ингибиторов АПФ. В плацебоконтролируемых исследованиях рамиприл в дозе 2,5-10 мг снижал систолическое АД в положении лежа на 6-12%, а его эффект зависел от дозы [9,10]. В дозе 10 мг один раз в день рамиприл по эффективности был сопоставим с каптоприлом в дозе 50 мг два раза в день [11] и эналаприлом в дозе 20 мг один раз в день [12] и вызывал снижение диастолического АД примерно на 14%. В этих и других сравнительных исследованиях [8] частота ответа составляла 55-85%. В постмаркетинговых исследованиях рамиприла, которые проводились в Австрии (n=6270) [22,23] и Франции (n=2354) [24], частота ответа возросла с 55% через 3 недели до 85% через 6-8 недель. Мы также наблюдали более высокую частоту ответа у больных, завершивших 8-недельную терапию.

В постмаркетинговых исследованиях квинаприла [20] и лизиноприла [19] на лечение ответили 82 и 87% больных соответственно. В других постмаркетинговых исследованиях частота ответа на каптоприл [18], эналаприл [2] и квинаприл [21] не была указана.

Общая частота нежелательных явлений, в том числе не связанных с рамиприлом, в исследовании CARE составила 12,8%. Лечение из-за нежелательных реакций прекратили 7,9% больных. Эти данные согласуются с результатами контролируемых исследований рамиприла [9,11,12]. Частота нежелательных явлений или досрочного прекращения лечения не превышала таковую в постмаркетинговых исследованиях других ингибиторов АПФ (табл. 3).

Таблица 3. Результаты нескольких крупных постмаркетинговых исследований ингибиторов АПФ

Ингибиторы АПФ	Число больных	Дизайн	Наблюдение (мес)	Частота ответа (%)	Частота НЯ/отмены из-за НЯ (%)
Каптоприл [18]	67698	Проспективное	12	нд	нд/9
Эналаприл [2]	13713	Ретроспективное	12	нд	нд/нд
Лизиноприл [19]	10289	Проспективное	1-3	87	16/8
Квинаприл [20]	12275	Проспективное	2	81	нд/нд
Квинаприл [21]	3745	Проспективное	6	84*	26/10
Рамиприл	11100	Проспективное	2	85**	13/8

нд – нет данных. *Критерием ответа была стабилизация АД (отсутствие необходимости в дополнительной модификации антигипертензивной терапии); **систолю-диастолическая гипертония

Кашель, который был самым частым нежелательным явлением в исследовании CARE, наблюдался всего у 3% больных. В других постмаркетинговых исследованиях частота кашля при лечении эналаприлом составила 3% [2], лизинаприлом – 4% [19] и квинаприлом – 3 и 11% [20,21]. По данным последнего обзора, частота кашля при лечении ингибиторами АПФ достигает 5-20% [7]. Нельзя исключить, что более низкая частота кашля в нашем постмаркетинговом исследовании была заниженной. Хотя исследователям предлагали регистрировать все нежелательные явления, тем не менее, можно предположить, что врачи могли воспринимать кашель как хорошо известный побочный эффект ингибиторов АПФ, о котором не следует специально сообщать. Метод сбора информации также мог отразиться на частоте регистрации нежелательных явлений. В исследовании квинаприла [21] больные, получавшие более подробную форму информированного согласия, чаще регистрировали нежелательные явления, чем пациенты, подписывавшие сокращенную форму. Определенное значение могла иметь большая длительность лечения, так как кашель может возникнуть спустя 6 месяцев после начала лечения [7]. Этим может объясняться тот факт, что частота его составила 3% в 8-недельном исследовании квинаприла [20] и увеличилась до 11% в 6-месячном исследовании [21]. Представляет интерес тот факт, что большинство нежелательных явлений вынуждали прекращать лечение каптоприлом в первые 3 месяца, за исключением кашля, который служил причиной прекращения терапии на протяжении 1 года [18].

Типы и частота других нежелательных явлений в исследовании CARE были сходными с таковыми в других постмаркетинговых исследованиях ингибиторов АПФ [2,19-21]. После кашля другими распространенными нежелательными явлениями были головная боль (2,4%) и головокружение (1,8%). Гипотония наблюдалась только у 0,13% больных. Сыпь (0,4%) и ангионевротический отек (0,14%) также встречались редко.

Крупные постмаркетинговые исследования могут быть полезными для идентификации факторов риска нежелательных явлений. В других исследованиях у женщин был выше риск разви-

тия различных нежелательных явлений, включая кашель [1,18,21], у пожилых людей – гипотонии и головокружения [1,18,19]. При анализе результатов CARE увеличение риска кашля было отмечено у женщин, пожилых женщин и представителей европеоидной расы. Головокружение у женщин встречалось чаще, чем у мужчин, в то время как разница частоты его у пожилых и молодых людей оказалась недостоверной. Риск развития ангионевротического отека у латиноамериканцев был выше, чем у представителей других рас, хотя абсолютная частота этого побочного эффекта была низкой в обеих группах (0,51 и 0,09% соответственно). Низкая частота ангионевротического отека, сыпи и других нежелательных явлений могла препятствовать выявлению значимых различий между группами.

Низкая приверженность к лечению является распространенной проблемой у больных с хроническими бессимптомными заболеваниями, такими как артериальная гипертензия. Она препятствует достижению контроля АД [25] и способствует увеличению частоты госпитализаций [26]. Результаты двойного слепого исследования свидетельствуют о том, что возможность приема лекарственного препарата один раз в день повышает приверженность к терапии по сравнению с таковой при двух-трехкратной схеме применения. Сходные данные были получены в открытых исследованиях у больных артериальной гипертензией [28,29]. Хотя мы не могли идентифицировать больных, которые не выполняли рекомендации врача, и исключить их из анализа, тем не менее, частота ответа на лечение была сопоставимой с таковой в контролируемых исследованиях. Это позволяет предположить, что рамиприл эффективен в выборке больных, для которых характерна неоптимальная приверженность к лечению.

В целом результаты нашего исследования, которое проводилось в общей клинической практике, подтверждают эффективность монотерапии рамиприлом один раз в день у больных легкой и умеренной гипертензией, в том числе у пожилых людей и афроамериканцев. Переносимость рамиприла была хорошей во всех группах больных, а профиль безопасности оказался сопоставимым с таковым в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Литература

1. Chalmers D, Dombey SL, Lawson DH. Post marketing surveillance of captopril (for hypertension): A preliminary report, *Br J Clin Pharmacol.* 1987;24:343-349.
2. Inman WHW, Rawson NSB, Wilton LV, et al. Postmarketing surveillance of enalapril. I: Results of prescription-event monitoring. *BMJ.* 1988;297:826-829.
3. Stewart AL, Greenfield S, Hays RD, et al. Functional status and well-being of patients with chronic conditions. Results from the Medical Outcomes Study, *JAMA.* 1989;262:907-913.
4. Kaplan NM. Hypertension in the population at large. In: *Clinical Hypertension.* 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins;1994:1-22.
5. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, for the Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *NEJM.* 1993;329: 1456-1462.
6. Waeber B, Gavras I, Brunner HR, Gavras H. Safety and efficacy of chronic therapy with captopril in hypertensive patients: An update. *J Clin Pharmacol.* 1981;21:508-516.
7. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med.* 1992;117: 234-242.
8. Frampton JE, Peters DH. Ramipril. An updated review of its therapeutic use in essential hypertension and heart failure. *Drugs.* 1995;49:440-466.
9. Kostis JB. Double-blind study of ascending doses of ramipril in patients with mild to moderate hypertension. *Adv Ther.* 1991;8:6-37.
10. Villamil AS, Cairns V, Witte PU, Bertolasi CA. A double-blind study to compare the efficacy, tolerance and safety of two doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril with placebo. *Am J Cardiol.* 1987;59(Suppl D):110D-114D.
11. Witte PU, Walter U. Comparative double-blind study of ramipril and captopril in mild to moderate essential hypertension, *Am J Cardiol.* 1987;59(Suppl D):115D-120D.
12. Zabudowski J, Rosenfeld J, Akbary MA, et al. A multicentre comparative study between ramipril and enalapril in patients with mild to moderate essential hypertension. *Curr Med Res Opin.* 1988; 11:93-106.
13. Kaplan NM, Sproul LE, Mulcahy WS, CARE Investigators. Large prospective study of ramipril in patients with hypertension. *Clin Ther.* 1993;15:810-818.
14. American Society of Hypertension, Recommendations for routine blood pressure measurement by indirect cuff sphygmo-manometry. *Am J Hypertens.* 1992;5:207-209.
15. The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med.* 1993;153:154-183.
16. Buhler FR, Bolli P, Kiowski W, et al. Renin profiling to select antihypertensive baseline drugs. Renin inhibitors for highrenin and calcium entry blockers for lowrenin patients. *Am J Med.* 1984;77(Supp1 2A):36-42.
17. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six anti-hypertensive agents with placebo. *NEJM.* 1993;328:914-92L
18. Chalmers D, Whitehead A, Lawson DH. Postmarketing surveillance of captopril for hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* 1992;34:215-223.
19. Huckell VF, Belanger LG, Kazimirski M, et al. Lisinopril in the treatment of hypertension: A Canadian postmarketing surveillance study. *Clin Ther.* 1993;15:407-422.
20. Dzau V, Julius S, Weber MA, for the ADOPT Study Group. ADOPT trial results: Comparison of response rates by age, race, medical history. *Am J Hypertens.* 1994;7:123A. Abstract J13.
21. Larochelle P, Haynes B, Maron N, Dugas S. A postmarketing surveillance evaluation of quinapril in 3742 Canadian hypertensive patients: The ACCEPT Study. *Clin Ther.* 1994;16:838-853.
22. Roinisch W, Hoffmann H, Hoffmann W. [Hypertension treatment with ramipril: Results of a prospective study.] *Therapiewoche Schweiz.* 1993;9:655-659.
23. Brandt D. Therapie der arteriellen hypertonie mit dem ACE-hemmer ramipril: Ergebnisse der Osterreichischen multicenter-ramipril-studie (ART1). *Therapiewoche Osterreich.* 1992;7:394-400.
24. Carre A, Zannad F, Vasmant D. The French multicentre study of ramipril in ambulatory patients with mild-to-moderate hypertension. *Clin Physiol Biochem.* 1992;9:105-112.
25. Peterson GM, McLean S. Determinants of patient compliance and clinical response in general-practice treatment of hypertension. *Med J Aust.* 1982;2:230-233.
26. Maronde RF, Chan LS, Larsen FJ, et al. Underutilization of antihypertensive drugs and associated hospitalization. *Med Care.* 1989;27:1159-1166.
27. Pullar T, Birtwell AJ, Wiles PG, et al. Use of a pharmacologic indicator to compare compliance with tablets prescribed to be taken once, twice, or three times daily. *Clin Pharmacol Ther.* 1988;44:540-545.
28. Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, et al. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med.* 1990;150:1881-1884.
29. Farmer KC, Jacobs EW, Phillips CR. Long-term patient compliance with prescribed regimens of calcium channel blockers. *Clin Ther.* 1994;16:316-326.



ХАРТИЛ®

рамиприл: таб. 2,5; 5; 10 мг N 14,28

Защищая сосуды, продлевает жизнь

Рекомендован:



Всероссийским научным обществом кардиологов



Европейским обществом кардиологов



Агентством по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств

Артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, ХСН

Доза Хартила, мг/сут		
Начальная	Средняя	Целевая
2,5	5	10

Для больных АГ высокого риска

1 таблетка в день



Защищая сосуды, проглаживает жизнь



ХАРТИЛ (рампиприл). Форма выпуска. Таблетки с насечкой по 2,5, 5 и 10 мг по 14 или 28 таблеток в упаковке. Показания и применение. Артериальная гипертензия: начальная доза - 2,5 мг один раз в день. Поддерживающая доза - 2,5-5 мг один раз в день. Максимальная суточная доза - 10 мг. Хроническая сердечная недостаточность: начальная доза - 1,25 мг один раз в день. Максимальная суточная доза - 10 мг. Состояние после острого инфаркта миокарда (через 3-10 дней): начальная доза - 2,5 мг/сут. Поддерживающая доза - 5 мг/сут. Максимальная суточная доза - 10 мг. Недиабетическая или диабетическая нефропатия: начальная доза - 1,25 мг 1 раз в сутки. Поддерживающая доза - 2,5 мг/сут. Максимальная суточная доза - 5 мг. Профилактика инфаркта миокарда, инсульта или смерти от сердечно-сосудистых нарушений: начальная доза - 2,5 мг один раз в день. В зависимости от переносимости, через 1 неделю дозу следует повысить вдвое. Эту дозу следует вновь удвоить после 3 недель приема. Поддерживающая доза - 10 мг один раз в день. Противопоказания. Выраженный двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной почки. Артериальная гипотензия или нестабильная гемодинамика. Беременность и лактация. Первичный гиперальдостеронизм. Клиренс креатинина менее 20 мл/мин.

Регистрационный номер: ЛС-000346 от 03.06.2005.

ХАРТИЛ®

рампиприл: таб. 2,5; 5; 10 мг N 14, 28



02 XPT 106