

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:615.22

Оценка эффективности перевода с генерических блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на периндоприла аргинин у пациентов с недостаточным контролем артериального давления. Результаты региональной программы «ОТЛИЧИЕ»

Н. Н. Никулина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань, Россия

Контактная информация:

Никулина Наталья Николаевна,
ФГБОУ ВО РязГМУ
Минздрава России,
ул. Высоковольтная, д. 9,
г. Рязань, Россия, 390026.
E-mail: Natalia.Nikulina@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
09.03.18 и принята к печати 14.05.18.*

Резюме

С учетом широкого использования генерических препаратов в рутинной клинической практике и при этом — недостаточной частоты достижения целевого артериального давления (АД) была инициирована региональная программа «ОТЛИЧИЕ», целью которой стала оценка возможности повышения эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) при переводе с генерических периндоприла и блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) на оригинальный периндоприл, с генерического индапамида — на оригинальный. **Материалы и методы.** В исследование включены 330 пациентов с артериальной гипертензией (АГ), из них 47,3% мужчин; средний возраст мужчин — $53,5 \pm 8,5$ года, женщин — $54,2 \pm 10,2$ года ($p > 0,05$); среднее систолическое АД — $149,5 \pm 5,3$ мм рт. ст., среднее диастолическое АД — $96,4 \pm 4,9$ мм рт. ст.; достигнута 1-я степень АГ у 49,1% пациентов, 2-я — у 41,2%; 3-я степень сохранялась у 9,7%. В 79,4% случаев назначена монотерапия АГ. **Результаты.** После перевода с генерического периндоприла на оригинальный (\pm перевода с генерического индапамида на оригинальный) в течение 4 недель других изменений АГТ не проводилось. За это время среднее систолическое АД снизилось до $139,1 \pm 5,1$ мм рт. ст., диастолическое АД — до $88,2 \pm 5,8$ мм рт. ст., что позволило добиться целевого АД у 37,0% пациентов ($p < 0,01$). На визите «Месяц 1» с учетом наличия показаний частота комбинированной АГТ выросла до 76,4%, на визите «Месяц 3» — до 88,2%, превысив исходную в 4,3 раза ($p < 0,01$). На визите «Месяц 3» среднее систолическое АД составило 136,5 мм рт. ст., среднее диастолическое АД — 85,9 мм рт. ст., уровень целевого АД был достигнут в 53,9% случаев ($p < 0,01$). На момент завершения исследования наиболее часто периндоприл комбинировался с диуретиком или антагонистом кальция. **Заключение.** Программа «ОТЛИЧИЕ» продемонстрировала эффективность перевода пациентов, не достигших целевых уровней АД, с генерических периндоприла и БРА на оригинальный периндоприл в сочетании,

при необходимости, с переводом с генерического индапамида на оригинальный. До настоящего времени комбинированная АГТ назначается недостаточно часто, что также является причиной ее недостаточной эффективности. Наиболее востребованными были комбинации периндоприла с диуретиком и антагонистом кальция.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, периндоприла аргинин, индапамид, исследование «Отличие»

Для цитирования: Никулина Н. Н. Оценка эффективности перевода с генерических блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на периндоприла аргинин у пациентов с недостаточным контролем артериального давления. Результаты региональной программы «ОТЛИЧИЕ». Артериальная гипертензия. 2018;24(3):359–368. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-359-368

The effectiveness of the replacement of the generic blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system by perindopril arginine in patients with uncontrolled blood pressure: the results of the regional program “DIFFERENCE”

N. N. Nikulina

Ryazan State Medical University
named after Academician I. P. Pavlov,
Ryazan, Russia

Corresponding author:

Natalia N. Nikulina,
Ryazan State Medical University
named after Academician I. P. Pavlov,
9 Vysokovoltmaya street,
Ryazan, 390026 Russia.
E-mail: Natalia.Nikulina@mail.ru

Received 9 March 2018;
accepted 14 May 2018.

Abstract

Taking into account the widespread use of generic drugs and insufficient rate of achieving the target blood pressure (BP), a regional program “DIFFERENCE” was initiated. The purpose of this study was to assess the chance of increasing the effectiveness of antihypertensive therapy (AHT) by replacing generic perindopril and receptor blockers to angiotensin II (BRA) by the original perindopril and generic indapamide by the original one. **Design and methods.** The study included 330 hypertensive patients (47,3 % males; the average age of men is $53,5 \pm 8,5$ years, women — $54,2 \pm 10,2$ years, $p > 0,05$). The mean systolic BP was $149,5 \pm 5,3$ mm Hg, average diastolic BP — $96,4 \pm 4,9$ mm Hg; 1st HTN degree was achieved in 49,1 % patients, 2nd — in 41,2 %; 3rd degree remained in 9,7%. Monotherapy of HTN was prescribed in 79,4 % patients. **Results.** After the transfer from the generic perindopril to the original drug (\pm transfer from the generic indapamide to the original one) within 4 weeks no other changes of AHT were introduced. During these 4 weeks, the average systolic BP decreased to $139,1 \pm 5,1$ mm Hg, diastolic blood pressure declined to $88,2 \pm 5,8$ mm Hg, which allowed to achieve the target BP in 37,0 % patients ($p < 0,01$). On the Month 1 visit, taking into account indications, the frequency of combined AHT increased to 76,4 %, on the Month 3 visit — to 88,2 %, exceeding the original one by 4,3 times ($p < 0,01$). On the Month 3 visit the average systolic BP was 136,5 mm Hg, diastolic BP — 85,9 mm Hg, the target BP level was achieved in 53,9 % cases ($p < 0,01$). By the study completion, the most often combination included perindopril

with diuretic or calcium antagonist. **Conclusions.** The study “DIFFERENCE” demonstrated the effectiveness of the replacement of generic perindopril and BRA by the original perindopril combined, if necessary, with the replacement of generic indapamide by the original one in patients with uncontrolled HTN. To date, the combined AHT has not been assigned frequently enough, which is also the reason for the insufficient efficiency. The most common were the combinations of perindopril with diuretic or calcium antagonist.

Key words: hypertension, antihypertensive therapy, perindopril arginine, indapamide, the study “Difference”

For citation: Nikulina NN. The effectiveness of the replacement of generic blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system by perindopril arginine in patients with uncontrolled blood pressure: the results of the regional program “DIFFERENCE”. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(3):359–368. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-359-368

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — наиболее распространенное сердечно-сосудистое заболевание, частота которого в популяции большинства стран, включая Россию, составляет 25–40%, и одна из основных причин инвалидизации и смертности населения [1–3]. Так, по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, частота АГ среди трудоспособного населения составляет 44% и варьирует в различных регионах России от 41,4 до 61,1% [4]. Несмотря на успехи доказательной кардиологии последних десятилетий, лечение АГ в рутинной клинической практике остается достаточно сложной задачей для терапевтов и кардиологов [5, 6]. Так, по данным эпидемиологического исследования МЕРИДИАН-РО (2012), достижения целевого артериального давления (АД) на фоне терапии удалось добиться лишь у 44,3% городского и 31,8% сельского населения с диагностированной АГ [7].

Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению АГ (2013), ни у одного из основных классов антигипертензивных препаратов в крупных исследованиях не было преимуществ в снижении АД и сердечно-сосудистого риска (ССР) [1]. Однако ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) остаются до настоящего времени лидерами по частоте назначения благодаря не только их способности снижать АД, но и дополнительным свойствам (повышение уровня брадикинина, влияние на вариабельность АД, выраженному органопротективному эффекту, что определяет обширный перечень клинических ситуаций, в которых выбор иАПФ предпочтителен) [1, 5, 7].

Среди большой группы иАПФ периндоприл относится к наиболее изученным препаратам; он используется в клинической практике уже 30 лет (с 1988 года) более чем в 180 странах мира [8]. Сердечно-сосудистые эффекты и отдаленная эффективность периндоприла изучались в наиболее крупных и значимых клинических исследованиях

PROGRESS, EUROPA, ASCOT-BPLA, PREAMI и других [9–12]. Основные показания к применению периндоприла: (1) АГ, (2) хроническая сердечная недостаточность (ХСН), (3) профилактика повторного инсульта (комбинированная терапия с индапамидом) у пациентов, перенесших инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, (4) стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС): снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной ИБС [8].

Периндоприл относится к пролекарствам и метаболизируется до активного метаболита периндоприлата, обладающего высоким сродством к плазменному и тканевым ангиотензинпревращающим ферментам. Такие фармакологические свойства обеспечивают плавное и длительное развитие основного гемодинамического эффекта, позволяющего достигать высокой антигипертензивной эффективности у больных АГ и хорошей переносимости у пациентов с ХСН без развития тяжелой гипотензии [13]. Индикатором стабильного контроля АД в течение суток является индекс *T/P* (остаточный/пиковый эффект), который для периндоприла с учетом плацебо-эффекта для диастолического АД (ДАД) составляет 98–100% при максимальном развитии антигипертензивного эффекта через 6 часов после приема препарата [14].

Периндоприл обладает хорошим профилем переносимости. В крупном постмаркетинговом исследовании периндоприла у 47 351 больных АГ в течение 1 года наблюдения общая частота побочных эффектов составила 14,3% с необходимостью отмены в 5% случаев [15]. Наиболее частыми побочными эффектами являются сухой кашель (у 11% женщин и 8% мужчин), характерный для класса иАПФ в целом, и расстройства функции желудочно-кишечного тракта (около 2%). По данным клинических исследований, частота развития сухого кашля на фоне длительной терапии периндоприлом не превышает 8–9% и становится причиной отмены препарата лишь в 3–4% случаев [8–14].

Одной из основных проблем кардиологии в настоящее время является клиническая эквивалентность оригинальных и воспроизведенных препаратов (генерических, дженериков), так как, с одной стороны, в ведущих клинических исследованиях изучались оригинальные препараты, а с другой стороны, в рутинной клинической практике более половины назначенных антигипертензивных препаратов относятся к дженерикам [8, 16].

Проблема клинической эквивалентности оригинального препарата и его генерических аналогов для периндоприла стоит особенно остро, так как разные торговые названия периндоприла подразумевают его разные соли, что может предопределять существенные фармакокинетические и, как следствие, фармакодинамические свойства препарата. Солификация позволяет создать конкретный препарат в форме пролекарства для повышения его биодоступности и устойчивости к различным физическим, химическим, биологическим факторам во время производства, транспортировки, хранения и вследствие этого обеспечивает высокую и стабильную терапевтическую эффективность в течение всего срока годности [8].

Ранее компания «Сервье» выпускала периндоприл в форме соли *tert*-бутиламин. В настоящее время этой же компанией выпускается новая лекарственная форма — периндоприла аргинин. Соль *tert*-бутиламин повышает устойчивость к высоким температурам, но не защищает от повышенной гигроскопичности; соль аргинин позволяет повысить стабильность периндоприла в условиях повышенной влажности [8, 17]. При этом срок хранения препарата в виде периндоприла *tert*-бутиламина даже в специальной упаковке не превышает 2 года, а срок хранения периндоприла аргинина увеличивается до 3 лет. Изменение химического состава препарата сопровождается изменением молекулярной массы (у аргининовой соли она на 25% больше) и дозировки (доза периндоприла аргинина 5 мг эквивалентна дозе периндоприла *tert*-бутиламина 4 мг — 3,39 и 3,34 мг свободного периндоприла соответственно) [8, 17]. В России периндоприла аргинин зарегистрирован под торговым названием «Престариум А» в дозах 5 и 10 мг. В генерических препаратах периндоприла используется еще один вариант соли — периндоприла эрбумин, что еще более усугубляет проблему клинической эквивалентности данных торговых форм периндоприла.

Таким образом, учитывая достаточно большой процент назначений генерических антигипертензивных препаратов в рутинной клинической практике и недостаточную частоту достижения целевого АД (по результатам предшествующих эпидемиологиче-

ских исследований), была инициирована региональная программа «ОТЛИЧИЕ», целью которой стала оценка возможности повышения эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) при переводе с генерических периндоприла и блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) на оригинальный периндоприл (Престариум А), с генерического индапамида — на оригинальный (Арифон-ретард).

Материалы и методы

Программа «ОТЛИЧИЕ» — это проспективное, многоцентровое, открытое, несравнительное исследование. Одобрено этическим комитетом. В исследование включались лица 18 лет и старше, подписавшие до проведения каких-либо процедур исследования информированное согласие, с эссенциальной АГ (гипертонической болезнью) и принимающие моно- или комбинированную АГТ, в состав которой обязательно должен был входить генерический периндоприл или любой генерический БРА, и не достигших на фоне данной терапии целевого уровня систолического АД (САД) и/или ДАД. Течение АГ и АГТ должны были быть стабильными в течение 3 месяцев.

Критериями исключения были: симптоматическая АГ; наличие инфаркта миокарда или инсульта любой этиологии давностью менее 12 месяцев; тяжелые заболевания печени и/или почек (по оценке лечащего врача); сахарный диабет 1-го типа; декомпенсация сахарного диабета 2-го типа на момент включения в исследование; острая сердечная недостаточность на момент включения в исследование; ХСН III–IV функционального класса; нестабильная стенокардия на момент включения в исследование; стабильная стенокардия III–IV функционального класса; наличие в анамнезе данных за непереносимость иАПФ в целом и периндоприла в частности.

Продолжительность исследования составила 3 месяца. На визите включения оценивалось соответствие пациента критериям включения/исключения; назначенный ранее генерический периндоприл или БРА заменялся на Престариум А в эквивалентной дозе; если ранее назначался генерический индапамид, он заменялся на Арифон-ретард 1,5 мг. Если пациенту ранее были назначены какие-либо иные группы антигипертензивных препаратов, режим их применения оставался без изменений.

Через 2 недели проводились контрольное измерение офисного АД и оценка переносимости проводимой терапии. Изменений АГТ на этом визите не проводилось.

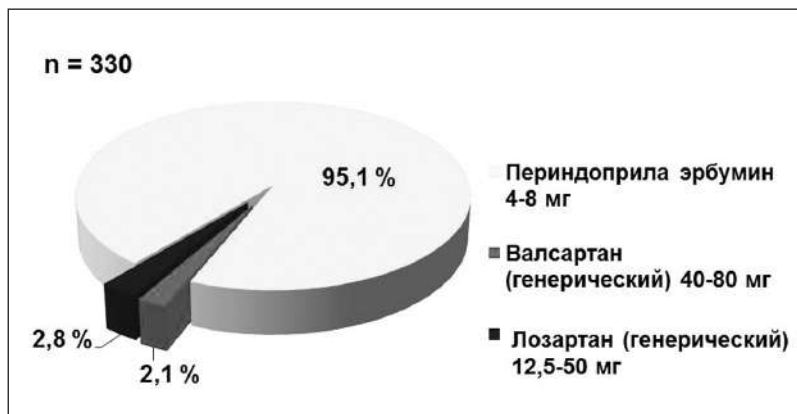
На визитах «Месяц 1» и «Месяц 2» также повторно контролировалось офисное АД и оценива-

Рисунок 1. Режимы антигипертензивной терапии в исследуемой выборке до начала программы «ОТЛИЧИЕ»



Примечание: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II.

Рисунок 2. Используемые ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов к ангиотензину II на момент включения в программу «ОТЛИЧИЕ»



4,9% (рис. 2). В составе комбинированной терапии назначались индапамид 1,5–2,5 мг (n = 39; 57,4% от всех случаев комбинированной терапии), амлодипин 5–10 мг (n = 22; 32,4%), моксонидин (n = 9; 13,2%), спиронолактон (n = 4; 5,9%).

Статистическая обработка материала проводилась при помощи программ Microsoft Excel 2012, Statsoft Statistica 10.0. Проводился анализ вида распределения признаков. Распределение признака считалось нормальным, если для критерия Шапиро–Уилка уровень статистической значимости $p > 0,05$. Описание непрерывных количественных признаков, имеющих нормальное распределение, осуществлялось при помощи среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), представлено в виде $M \pm SD$. Для качественных признаков оценивались частоты и доли (в процентах). Для сравнения связанных групп по количественному признаку, имеющему нормальное распределение, использовался t-критерий Стьюдента для связанных групп. Для качественных признаков

применяли критерий Вилкоксона для связанных выборок. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Исследование по протоколу программы «ОТЛИЧИЕ» полностью завершили 330 (100% включенных) человек. У двух пациентов наблюдалось нежелательное явление (сухой кашель), которое не стало причиной отмены назначенной АГТ и не помешало пациентам завершить исследование.

Изменение АГТ в течение первых 4 недель программы не проводилось — этот период был необходим для оценки эффективности перевода с периндоприла эрбумина или генерических БРА на периндоприла аргинин (Престариум А), с генерического индапамида (если он был назначен до включения) на оригинальный (Арифон-ретард). В результате к четвертой неделе наблюдения устойчивая тенденция к снижению АД: офисное САД снизилось до $139,1 \pm 5,1$ мм рт. ст., ДАД —

до $88,2 \pm 5,8$ мм рт. ст. (по сравнению с визитом включения на 10,4 и 8,2 мм рт. ст. соответственно, $p > 0,05$) (рис. 3), что позволило добиться целевого АД у 37,0% пациентов ($p < 0,01$).

Здесь обращают на себя внимание 2 момента. Во-первых, в течение первых двух недель снижение АД было более мягким, чем за первый месяц в целом (притом, что на визите «Неделя 2» АГТ никаким образом не менялась), и прирост доли пациентов с целевым АД за первые 2 недели составил всего лишь 12,6% ($p < 0,01$), тогда как за 3-ю и 4-ю недели — 24,4%, достигнув 37,0% ($p < 0,01$). Данная закономерность свидетельствует о том, что важно не проводить преждевременно (в течение первых 1–2 недель) оценку эффективности/неэффективности АГТ в целом и оригинальных препаратов периндоприла ± индапамида в частности, так как на разворачивание полной картины антигипертензивного эффекта может потребоваться более двух недель. Об этом должны помнить лечащие врачи и быть предупреждены пациенты во избежание самовольной отмены препарата.

Во-вторых, за первые 4 недели появление и прирост доли пациентов с целевыми значениями АД (37,0%) произошли в основном за счет группы больных, которые на момент включения в исследование достигли 1-й степени АГ (эта группа с 49,1% на визите включения сократилась в 2,1 раза — до 23,4% на визите «Месяц 1», $p < 0,01$), тогда как доля лиц со 2–3-й степенью АГ за первые 4 недели терапии снизилась не столь существенно (с 50,9 до 39,6%, $p < 0,05$). Эту закономерность можно объяснить недостаточной частотой назначения комбинированной терапии при наличии показаний к ней (на визите включения — всего 20,6% при частоте выявления 2–3-й степени АГ 50,9%; доля комбинированной терапии сохранялась до 4-й недели исследования согласно протоколу исследования) и недостаточной эффективностью назначенной терапии в более тяжелой категории пациентов.

На визите «Месяц 1» проводилась оценка ССР на основании клинических рекомендаций по АГ Европейского общества кардиологов [1] и по результатам этой оценки с учетом уровня АД при наличии показаний в обязательном порядке назначалась комбинированная терапия. При отсутствии строгих показаний к комбинированной терапии она могла быть назначена на визитах «Месяц 1» и «Месяц 2» по решению лечащего врача при недостижении целевого АД и хорошей переносимости АГТ.

В результате у 258 пациентов (78,2%) на визите «Месяц 1» ССР был оценен как высокий и очень высокий, у остальных — как умеренный. Лиц с низким ССР в данной выборке не было. По этой при-

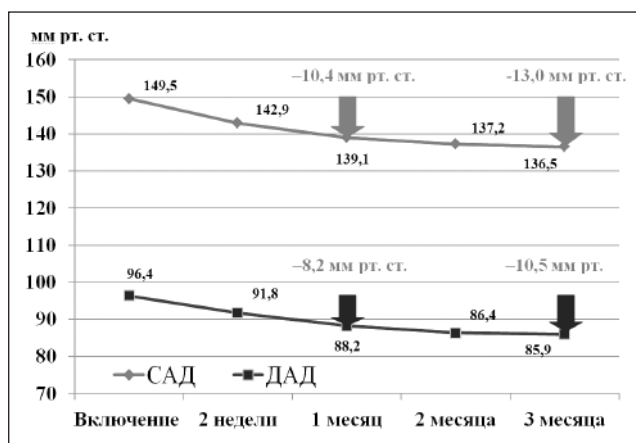
чине, а также с учетом имеющейся уже на момент включения у ряда пациентов с умеренным ССР комбинированной АГТ на визите «Месяц 1» частота комбинированной АГТ составила 76,4% ($n = 282$), а к заключительному визиту («Месяц 3») возросла до 88,2% ($n = 291$), превысив исходную частоту в 4,3 раза ($p < 0,01$).

На визите «Месяц 3» режим комбинированной АГТ был двух-, трех- или четырехкомпонентным. При этом в ее состав, кроме периндоприла аргинина, наиболее часто входили оригинальный индапамид (55,8%) и амлодипин (38,5%). Начиная с визита «Месяц 1», выбор компонентов АГТ производился на усмотрение врача с учетом поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний и сопутствующих заболеваний. Одновременно с учетом переносимости проводилось титрование доз антигипертензивных препаратов до эффективных/максимальных/максимально переносимых.

В результате тактика перевода пациентов на комбинированную терапию и контролируемая эскалация дозы назначенных препаратов, используемая с 4-й по 12-ю недели, также продемонстрировали эффективность, позволив снизить за этот период среднее САД с $139,1 \pm 5,1$ до $136,5 \pm 4,8$ мм рт. ст. (на 2,6 мм рт. ст., $p > 0,05$) (рис. 3), а ДАД — с 88,2 до 85,9 мм рт. ст. (на 2,3 мм рт. ст., $p > 0,05$). Даже такое, казалось бы, небольшое снижение АД привело к увеличению доли пациентов с целевым уровнем АД с 37,0 до 53,9% ($p < 0,01$) (рис. 4). Итоговое снижение за весь период исследования САД составило 13,0 мм рт. ст., ДАД — 10,5 мм рт. ст. Однако данное снижение оказалось статистически незначимо ($p > 0,05$), что можно объяснить высокой вариабельностью АД в исследуемой выборке при небольшой статистической мощности наблюдения. Однако эта закономерность оценена авторами как клинически значимая, так как отражает ситуацию в рутинной клинической практике, демонстрирует даже в условиях небольшой статистической мощности устойчивую тенденцию к снижению АД и, кроме того, эта динамика АД привела к статистически значимому ($p < 0,01$) изменению степени тяжести АГ.

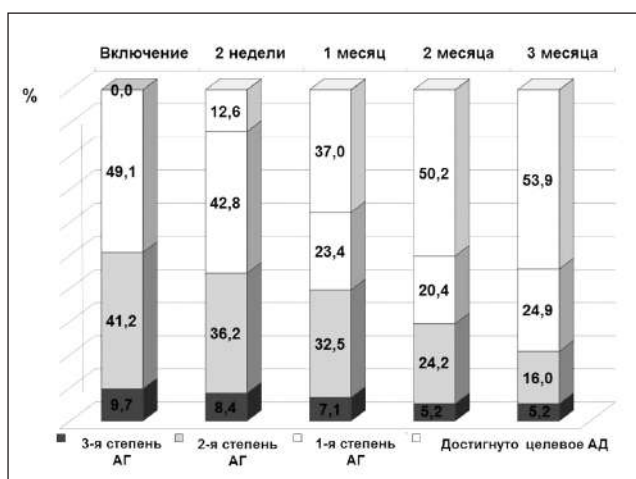
Среди пациентов, не достигших на визите «Месяц 3» целевого АД ($n = 152$), у 17 человек с 3-й степенью АГ на момент заключительного визита (5,2% от всех включенных пациентов и 11,2% от пациентов, не достигших целевого уровня АД) имели место критерии резистентной АГ согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов: недостижение целевого АД на фоне необходимых мер по изменению образа жизни и,

Рисунок 3. Динамика среднего офисного артериального давления в программе «ОТЛИЧИЕ»



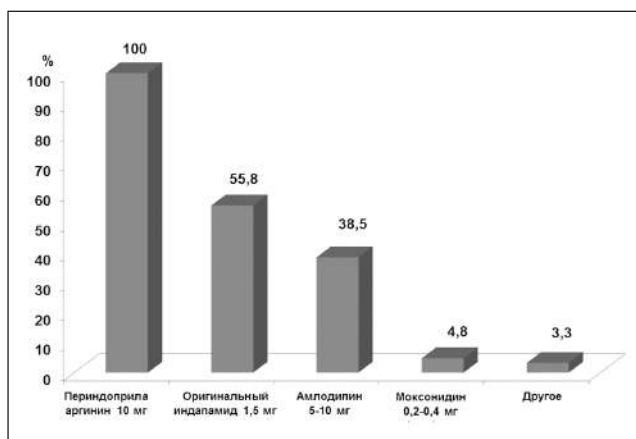
Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Рисунок 4. Динамика доли пациентов с разной степенью артериальной гипертензии за период программы «ОТЛИЧИЕ»



Примечание: АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; для изменения структуры выборки по степени артериальной гипертензии на визитах «Неделя 2» — «Месяц 3» по сравнению с визитом включения $p < 0,01$.

Рисунок 5. Состав антигипертензивной терапии на заключительном («Месяц 3») визите программы «ОТЛИЧИЕ»



как минимум, трехкомпонентной АГТ в максимальных дозах, в обязательном порядке включающей диуретик [1], — что требует диагностического поиска причин резистентности АГ, в том числе выявление/исключение симптоматической АГ. Также критерии резистентной АГ наблюдались у 11 пациентов (3,3% и 7,2% соответственно) с достигнутой АГ 1–2-й степени.

У остальных 124 пациентов с достигнутой 1-й и 2-й степенью АГ (37,6% от всей выборки и 81,6% среди пациентов с недостижимым целевым АД) более активная АГТ в отведенный период в 3 месяца была невозможна из-за субъективно плохой переносимости более низких значений АД (у 41 пациента на момент включения в исследование на фоне проводимой терапии отмечена изолированная систолическая АГ, а у 54 пациентов — изолированная диастолическая АГ). В дальнейшем у этой группы пациентов планируется продолжить постепенное снижение АД с учетом субъективной переносимости и клинической безопасности. В результате у этих 124 пациентов АГТ за отведенные 3 месяца исследования также оценена как эффективная.

У двух пациентов (0,6%), переведенных с генерических сартанов на оригинальный периндоприл (периндоприла аргинин), возникли жалобы на сухой кашель. При этом он не снижал качество жизни пациентов, характеризовался незначительной выраженностью (пациенты описывали кашель как «поперхивание»). С учетом эффективности терапии и незначительной выраженности данного нежелательного явления по совместному решению лечащего врача и пациента было продолжено лечение оригинальным периндоприлом, пациенты полностью выполнили все процедуры по протоколу исследования. Перевод с генерического на оригинальный периндоприл не сопровождался появлением нежелательных явлений ни у одного пациента (рис. 5).

Обсуждение

В программу «ОТЛИЧИЕ» были включены изначально достаточно сложные пациенты — уже имеющие опыт лечения АГ. При этом действующие вещества назначенных ранее антигипертензивных препаратов в полной мере соответствовали актуальным клиническим рекомендациям. Однако, несмотря на это, АГТ была недостаточно эффективной, так как не достигался целевой уровень АД и сохранялся повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений.

Основными причинами клинического значимого повышения эффективности АГТ в данном исследовании можно считать следующие:

1) Перевод препаратов 1-го и 2-го выбора — периндоприла и индапамида — с генерических на оригинальные. Эффективность данной тактики была доказана в первые 4 недели исследования.

2) Оценка ССР и показаний к комбинированной АГТ привела к увеличению частоты назначения комбинированной терапии по сравнению с исходной более чем в 4 раза. Эффективность данной тактики была доказана с 4-й по 12-ю недели исследования.

3) Безопасная контролируемая эскалация дозы антигипертензивных препаратов с учетом индивидуальной переносимости до необходимой или максимально переносимой.

Результаты использования в течение трех месяцев описанной выше схемы АГТ позволили оценить ее как эффективную у 302 пациентов (91,5%), как безопасную — у 330 (100%). Тем не менее приходится признать, что у 8,5% включенных в исследование пациентов, изначально достаточно сложных с учетом имеющегося анамнеза неэффективной АГТ, имели место критерии резистентной АГ, что потребовало у данных пациентов дообследования с целью исключения симптоматической АГ.

Выводы

Результаты программы «ОТЛИЧИЕ» продемонстрировали эффективность перевода пациентов, не достигших целевых уровней АД, с генерических периндоприла и блокаторов рецепторов к ангиотензину II на оригинальный периндоприл (Престариум А) в сочетании, при необходимости, с переводом с генерического индапамида на оригинальный (Арифон-ретард). В полной мере эффект от назначения оригинального периндоприла ± оригинального индапамида можно было наблюдать только к четвертой неделе терапии. Это еще раз подчеркивает, что важно избегать преждевременной оценки эффективности антигипертензивной терапии.

Также проведенный анализ показал, что до настоящего времени комбинированная терапия назначается недостаточно часто, что также является причиной неэффективности / недостаточной эффективности антигипертензивной терапии. С учетом индивидуальной клинической ситуации наиболее востребованными в программе «ОТЛИЧИЕ» были комбинации оригинального периндоприла с диуретиком (оригинальным индапамидом) и антагонистом кальция (амлодипином).

Эффективность и безопасность иАПФ и индапамида подтверждена целым рядом рандомизированных клинических исследований, которые проводились с использованием оригинальных препаратов. Именно поэтому назначение оригинальных

препаратов (периндоприла аргинин, ретардной формы оригинального индапамида) гарантирует максимально возможную эффективность лечения АГ и достижение целевого АД, что еще раз было продемонстрировано в программе «ОТЛИЧИЕ» — на примере пациентов, встречающихся в рутинной клинической практике.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья опубликована при поддержке компании «Лаборатория Сервье», Франция. / The paper is supported by the company “Servier Laboratories”, France.

Список литературы / References

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–219. doi:10.1093/eurheartj/eh151
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adult [Internet]. ACC; 2017 [cited 2018 Feb 19]. Available from: <http://hyper.ahajournals.org/content/early/2017/11/10/HYP.000000000000066>. doi:https://doi.org/10.1161/HYP.000000000000066
3. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В., Жернакова Ю. В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации. *Кардиологический Вестник*. 2015;1:3–30. [Chazova IE, Oschepkova EV, Zhernakova YuV. Diagnosis and treatment of hypertension. *Clinical Guidelines. Kardiologicheskij Vestnik = Cardiology Journal*. 2015;1:3–30. In Russian].
4. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шалнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Гагагонова Т. М. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4): 4–14. [Boytsov SA, Balanova UA, Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, Galaganova TM et al. Hypertension among persons 25–64 years of age: prevalence, awareness, treatment and control. Based on the materials of JeSSE research. *Kardiovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4–14. In Russian]. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
5. Лукьянов М. М., Бойцов С. А., Якушин С. С., Марцевич С. Ю., Воробьев А. Н., Загребельный А. В. и др. Сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и антигипертензивное лечение у больных артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(1):4–15. [Luk'janov MM, Bojcov SA, Jakushin SS, Marcevic SJu, Vorob'ev AN, Zagrebel'nyj AV et al. Combined cardiovascular disease and antihypertensive treatment in hypertensive patients in outpatient practice (according to the register REKVAZA). *Ratsional'naja Farmakoterapija v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(1):4–15. In Russian]. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-1-4-15
6. Правкина Е. А., Никулина Н. Н., Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Воробьев А. Н., Загребельный А. В. и др. Качество обследования пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинических учреждениях. *Клиниче-*

ская медицина. 2015;93(9):36–42. [Pravkina EA, Nikulina NN, Luk'yanov MM, Martsevich SYu, Vorobev AN, Zagrebely AV et al. The quality of examination of patients with arterial hypertension at outpatient clinics. *Klinicheskaja Medicina = Clinical Medicine*. 2015;93(9):36–42. In Russian].

7. Якушин С. С., Филиппов Е. В. Распространенность и особенности ведения больных артериальной гипертонией с различным риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным исследования МЕРИДИАН-РО). *Медицинский совет*. 2013;9:65–9. [Yakushin SS, Filippov EV. Prevalence and peculiarities of management of patients with arterial hypertension with different risk of cardiovascular complications (according to the study MERIDIAN-RO). *Medicinskij Sovet = Medical Council*. 2013;9:65–9. In Russian]. doi:10.21518/2079-701X-2013-9-65-69

8. Леонова М. В. Периндоприл аргинин: новая лекарственная форма хорошо известного ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. *Кардиология*. 2008;10:65–70. [Leonova MV. Perindopril arginine: a new drug form of the well-known angiotensin converting enzyme inhibitor. *Kardiologija*. 2008;10:65–70. In Russian].

9. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet*. 2001;358(9287):1033–41. doi:10.1371/journal.pone.0049985

10. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPE study). *Lancet*. 2003;362 (9386):782–8. doi:10.1016/S01406736(03)142869

11. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895–906. doi:10.1016/S0140-6736 (05)67185-1

12. The PREAMI Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome. Results of the Randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Arch Intern Med*. 2006;166(6):659–66.

13. Louis WJ, Workman BS, Conway EL, Worland P, Rowley K, Drummer O et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of perindopril in hypertensive subjects. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;20(3):505–11.

14. Myers MG. A dose-response study of perindopril in hypertension: effects on blood pressure 6 and 24 h after dosing. Perindopril Multicentre Dose-Response Study Group. *Can J Cardiol*. 1996;12(11):1191–6.

15. Speirs C, Wagniar F, Poggi L. Perindopril postmarketing surveillance: a 12 month study in 47351 hypertensive patients. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;46(1):63–70.

16. Белоусов Ю. Б., Леонова М. В., Белоусов Д. Ю., Быков А. В., Бекетов А. С. Результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертонией в России (ПИФАГОР II). *Качественная клиническая практика*. 2004;1:17–27. [Belousov YB, Leonova MV, Belousov DYU, Bykov AV, Beketov AS. Results of pharmacoepidemiological study of patients with arterial hypertension in Russia (PIFAGOR II). *Kachestvennaja Klinicheskaja Praktika = Good Clinical Practice*. 2004;1:17–27. In Russian].

17. Telejko E. Perindopril arginine: benefits of a new salt of the ACE inhibitor perindopril. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(5):953–60. doi:10.1185/030079907X182158

Информация об авторе

Никulina Наталья Николаевна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России.

Author information

Natalia N. Nikulina, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases, Ryazan State Medical University named after Academician I. P. Pavlov.