

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРЕВОДА С САРТАНОВ НА ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА У ПАЦИЕНТОВ С НЕДОСТАТОЧНЫМ КОНТРОЛЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГИОНАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ “SARA”

Якушин С. С., Селезнев С. В.

Цель. Оценить дополнительную антигипертензивную эффективность и переносимость периндоприла в сравнении с сартанами в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. Спланировано исследование, в котором участвовали 208 пациентов. Основным критерием включения явилась артериальная гипертония (АГ) с недостаточным контролем артериального давления (АД) на фоне лечения блокатором рецепторов ангиотензина (БРА) в монотерапии с 1 или 2 факторами риска по системе SCORE или на фоне терапии свободной комбинации БРА с другими классами. При включении в программу вместо БРА назначался периндоприл (Престариум А) 10 мг или его диспергируемая форма 10 мг утром. Длительность программы составила 3 месяца. Проводилась оценка снижения АД, достижение целевых цифр АД, ответ на лечение.

Результаты. На фоне лечения периндоприлом через 2 недели терапии зарегистрировано статистически значимое ($p < 0,05$) снижение АД, причем данная положительная динамика сохранялась в течение всего времени наблюдения. Целевое АД достигнуто у 42,4% пациентов. Оценка выполнения критериев эффективности программы SARA выявила у всех участников снижение АД относительно исходного уровня, медиана снижения систолического АД составила 30 [25;42] мм рт.ст., диастолического — 20 [10;20] мм рт.ст. Целевое АД достигнуто у 42,4%.

Заключение. Перевод с неэффективной предшествующей терапии сартанами на периндоприл обеспечивает надежный контроль АД при высокой переносимости терапии. Такой подход может быть рекомендован для ведения пациентов в реальной клинической практике.

Российский кардиологический журнал 2017, 3 (143): 85–90

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-85-90>

Ключевые слова: артериальная гипертония, Престариум А, периндоприл, эффективность.

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Россия.

Якушин С. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Селезнев С. В.* — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
sv.seleznev@gmail.com

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, АГП — антигипертензивные препараты, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, АК — антагонисты кальция, БАБ — бета-адреноблокаторы, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент.

Рукопись получена 13.01.2017

Рецензия получена 16.01.2017

Принята к публикации 23.01.2017

EVALUATION OF TRANSITION EFFICACY TO ANGIOTENSINE CONVERTING ENZYME INHIBITORS IN PATIENTS WITH INSUFFICIENT BLOOD PRESSURE CONTROL. THE RESULTS FROM REGIONAL PROGRAM “SARA”

Yakushin S. S., Seleznev S. V.

Aim. To evaluate an additional antihypertension efficacy and tolerability of perindopril comparing to sartans in real clinical practice.

Material and methods. The study had been designed, that included 208 patients. Main inclusion criteria was arterial hypertension (AH) with insufficient blood pressure (BP) control on treatment by angiotensine receptor blocker (ARB) as monotherapy, with 1 or 2 risk factors by SCORE system and on treatment by a free ARB combination with other drugs classes. In inclusion to program, instead of ARB perindopril (Prestarium A) 10 mg was added or its dispersing form 10 mg in the morning. Duration of program lasted for 3 months. The evaluation of BP decrease was done, as the target BP levels reach and treatment response.

Results. On treatment with perindopril, in 2 weeks there was statistically significant ($p < 0,05$) decrease of BP, and this positive dynamics remained for all follow-up period. Target BP was reached in 42,4% patients. Assessment of efficacy criteria of

SARA program revealed in all participants BP decrease from baseline level, with median of systolic BP decrease as 30 [25;42] mmHg, diastolic — 20 [10;20] mmHg. Target BP was reached in 42,4%.

Conclusion. Transition from non-effective former sartans treatment to perindopril makes for successful BP control with high treatment tolerance. Such approach can be recommended for patient's management in real clinical practice.

Russ J Cardiol 2017, 3 (143): 85–90

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-85-90>

Key words: arterial hypertension, Prestarium A, perindopril, efficacy.

FSBEI HE RyazSMU of the Ministry of Health, Ryazan, Russia.

Артериальная гипертония (АГ) остается одной из наиболее значимых медицинских проблем в Российской Федерации [1] и самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием. Частота встречаемости АГ в большинстве стран составляет 25–40% [2]. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ РФ-2012 распространенность АГ в нашей стране составляет 43,5% и ожидается дальнейший её

рост [3]. Опасность повышенного артериального давления (АД) заключается в увеличении числа таких неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, как инсульт, инфаркт миокарда, внезапная смерть, сердечная недостаточность и заболевания периферических артерий, а также тяжелой патологии почек [4]. Причем вероятность развития этих заболеваний начинает расти уже с относительно низких значений

АД (для систолического АД с 110-115 мм рт.ст., для диастолического АД — с 70-75 мм рт.ст.) [1], поэтому чрезвычайно важен строгий контроль АД у пациентов с АГ. К сожалению, лишь около четверти всех пациентов, страдающих АГ, достигают целевых показателей АД [1].

В настоящее время для лечения АГ рекомендованы 5 основных классов антигипертензивных препаратов (АГП): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты кальция (АК), бета-адреноблокаторы (БАБ), диуретики. В качестве вспомогательной терапии могут использоваться альфа-адреноблокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов, прямые ингибиторы ренина [1]. Результаты многочисленных исследований показали, что преимущества антигипертензивной терапии обусловлены снижением АД как такового и в основном не зависят от того, какие именно препараты для этого назначаются [1]. Выбор АГП определяется наличием сопутствующих заболеваний и индивидуальной переносимостью препарата.

Одну из ведущих позиций среди АГП занимают иАПФ. Механизм действия этих лекарственных средств, несмотря на различную химическую структуру, включающую фосфонильную, карбоксиалкильную или сульфгидрильную группы, одинаков — подавление активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — одной из важнейших систем регуляции АД [5].

Препараты данной группы доказали свою эффективность: на фоне их приема уменьшается выраженность гипертрофии левого желудочка, микроальбуминурии, протеинурии, иАПФ предотвращают снижение функции почек. Также назначение препаратов данной группы предпочтительно при хронической сердечной недостаточности, сахарном диабете, атеросклерозе сонных артерий, метаболическом синдроме, пароксизмальной фибрилляции предсердий [1].

Одним из иАПФ является периндоприл (Престариум А, оригинальный препарат Les Laboratoires SERVIER). Периндоприл является пролекарством, активный метаболит которого образуется в печени. Биодоступность периндоприла составляет 75-95%, не зависит от приема пищи [2]. Период полувыведения препарата равен 25 часам, что обеспечивает надежный круглосуточный контроль АД в течение суток [2]. Периндоприл сильно взаимодействует с ангиотензинпревращающим ферментом (АПФ). Константа ингибирования АПФ периндоприлом в несколько раз выше, чем у многих других иАПФ, что обуславливает его влияние на органы, способность проникновения в стенку сосудов и атеросклеротическую бляшку, возможность коррекции эндотелиальной дисфункции и атерогенеза. Также следует отметить, что возможность более полного ингибирования АПФ определя-

ется липофильностью молекулы лекарственного препарата и его тканевым сродством [1]. Если сравнивать иАПФ по коэффициенту липофильности, то один из самых больших коэффициентов — 3,5 — имеет периндоприл [5]. Именно с таким свойством, как липофильность, связывают выраженность органопротективных эффектов, оказываемых иАПФ.

Для периндоприла было доказано снижение риска развития повторного инсульта [6], микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета, диабетической нефропатии [7]. Периндоприл улучшает прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца [8], что связано с повышением стабильности атеросклеротических бляшек и уменьшением риска коронарного тромбоза [9].

В последние 20 лет на фармацевтическом рынке появились препараты, которые так же, как и иАПФ блокируют ренин-ангиотензиновую систему, но не имеют недостатков свойственных иАПФ — БРА: сухой кашель, “ускользание” действия иАПФ из-за увеличения образования ангиотензина II другими путями. В то же время, существуют результаты мета-анализа, согласно которым БРА могут уступать иАПФ по профилактике инфаркта миокарда [10] и снижению общей смертности [11].

Цель исследования: оценить дополнительную антигипертензивную эффективность и переносимость Престариума А в сравнении с сартанами в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы

Спланирована региональная программа “SARA”, в которой участвовали 40 (ФИО врачей из г. Тамбов не указаны по их просьбе) врачей амбулаторно-поликлинического звена из 4 городов Российской Федерации: Рязань, Липецк, Тула, Тамбов. Это открытое, многоцентровое, обсервационное, несравнительное исследование, в котором участвовали 208 пациентов.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, подписание информированного согласия, АГ с недостаточным контролем АД (систолическое АД более 140 мм рт.ст. и/или диастолическое АД более 90 мм рт.ст. на приеме у врача) на фоне лечения БРА в монотерапии с 1 или 2 факторами риска (менее 5% по системе SCORE) или на фоне терапии свободной комбинации БРА с другими классами. Критерии исключения: индивидуальная непереносимость или противопоказания к назначению периндоприла, симптоматическая АГ, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения давностью менее 3 мес., нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса, сахарный диабет первого типа или декомпенсация сахарного диабета второго типа, любые тяжелые заболевания с развитием печеночно-почечной недостаточности.

Таблица 1

Дозы БРА, получаемые пациентами до включения в программу SARA

Препарат	Количество пациентов	Медиана дозы, мг
Лозартан	132 (63,5%)	100 [50;100]
Валсартан	69 (33,2%)	160 [80;160]
Олмесартан	5 (2,4%)	20 [20;40]
Телмисартан	2 (1,0%)	60 [40;80]

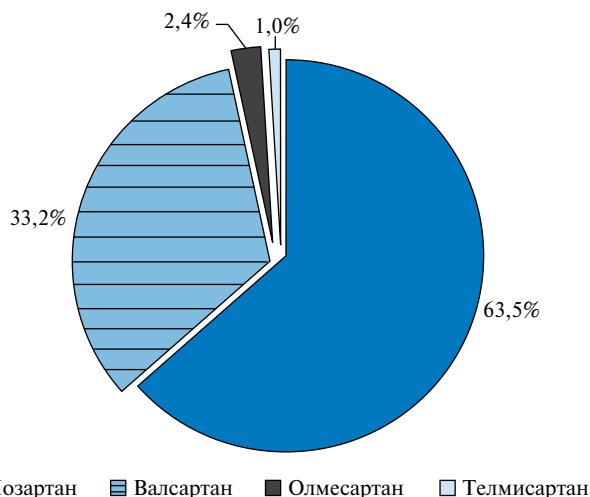


Рис. 1. Исходная терапия БРА.

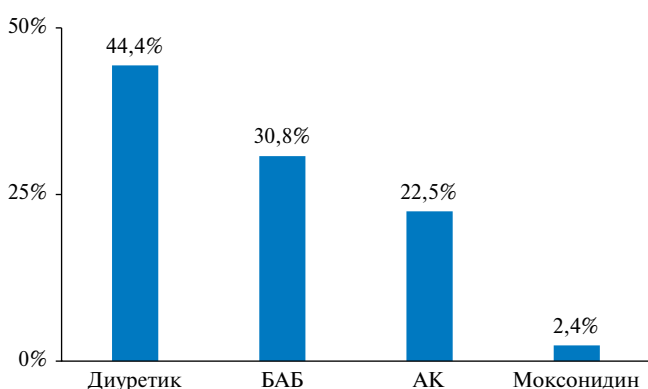


Рис. 2. Исходная терапия помимо БРА.

При включении в программу вместо БРА назначался Престариум А 10 мг или его диспергируемая форма 10 мг утром. Длительность программы составила 3 месяца, контроль эффективности и переносимости терапии проводился через 2 недели, 1, 2 и 3 месяца лечения. В случае нецелевого АД к лечению добавляли АГП других фармакологических групп. Пациенты приходили на визит к врачу в утренние часы, с 8 до 10 часов утра. АД измерялось методом Короткова по методологии, описанной в действующих рекомендациях [1]. В день визита большой принимал лекарственные препараты сразу после измерения АД врачом. Для самоконтроля АД пациентам выдавался специальный дневник. Сопутствующее лечение определялось лечащим врачом.

Критерии эффективности:

- снижение АД,
- достижение целевых цифр АД,
- ответ на лечение (снижение систолического АД на 20 и более мм рт.ст., диастолического АД на 10 и более мм рт.ст.),
- частота развития нежелательных явлений.

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 количественных признаков, имеющих нормальное распределение, осуществлялось при помощи среднего значения и стандартного отклонения, представлялось в виде: $M (SD)$. Для сравнения связанных групп по количественному признаку, имеющему нормальное распределение, использовался t-критерий Стьюдента для связанных групп. В случаях, когда распределение отличалось от нормального, значения переменных представлялись в виде медиан с указанием верхнего и нижнего квартилей их распределения, результаты представлялись в виде: $Me (Q1;Q3)$. Для оценки статистической значимости различий двух связанных групп по количественному признаку при распределении признака, которое отличается от нормального, использован критерий знаков Вилкоксона. Для исследования статистической значимости динамики показателей для 3 связанных переменных использовался тест ANOVA по Фридмену, критерий Кокрана.

Результаты и обсуждение

Средний возраст наблюдаемых больных составил 61,5 (10,5) лет, из них 93 (44,7%) — мужчины. В среднем длительность АГ составила 10,9 (2,3) лет. Большинство пациентов (63,5%) находились на терапии БРА лозартаном (рис. 1). Количество пациентов, получавших различные БРА и их дозы представлены в таблице 1.

Почти каждый второй пациент помимо БРА получал терапию диуретиком, каждый третий — БАБ, каждый четвертый — антагонист кальция (АК), в 2,4% назначен моксонидин (рис. 2).

Медиана числа АГП, получаемых пациентом при включении в программу, составляла 2 [1;2]. Распределение пациентов в зависимости от количества назначенных АГП представлено на рисунке 3. Следует отметить, что на терапии только лишь БРА находились 40% больных, 2 и более АГП получали 60% пациентов.

Медиана систолического АД при включении составила 165,0 [160,0;170,5], диастолического АД —

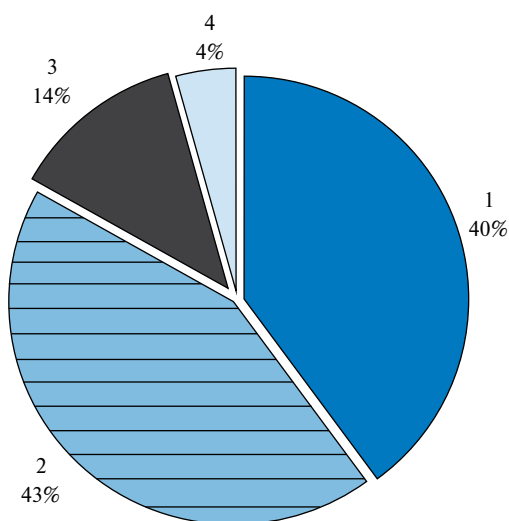


Рис. 3. Распределение пациентов в зависимости от количества назначенных АГП при включении в программу SARA.

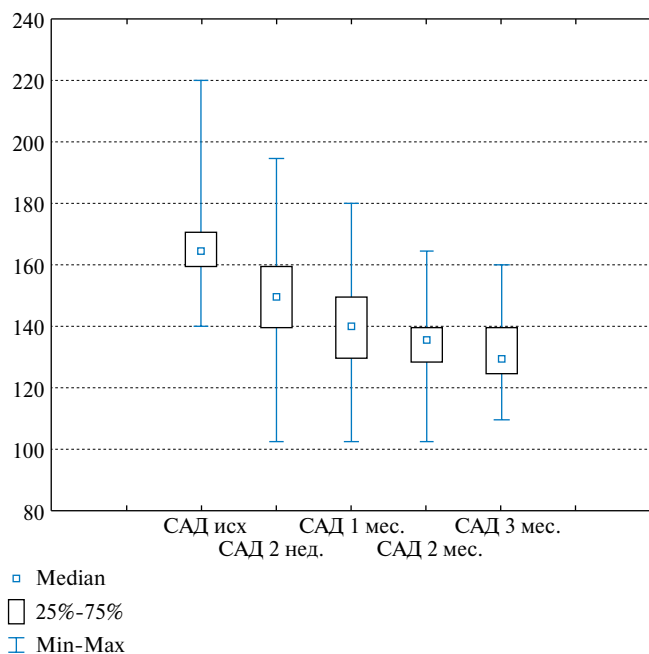


Рис. 4. Динамика систолического АД на фоне лечения.

100,0 [90,0;100,0]. Как уже было описано выше, вместо БРА всем пациентам назначался Престариум А в стартовой дозе 10 мг. Другой АГП добавлялся при неэффективности Престариума

Динамика САД и ДАД в течение 3 месяцев участия в программе SARA представлена на рисунках 4, 5.

На фоне лечения Престариумом А уже через 2 недели терапии зарегистрировано статистически значимое ($p < 0,05$) снижение АД, причем данная положительная динамика сохранялась в течение всего времени наблюдения в программе SARA. Медиана снижения систолического АД составила 30 [25;42] мм рт.ст., диастолического — 20 [10;20] мм рт.ст. Систо-

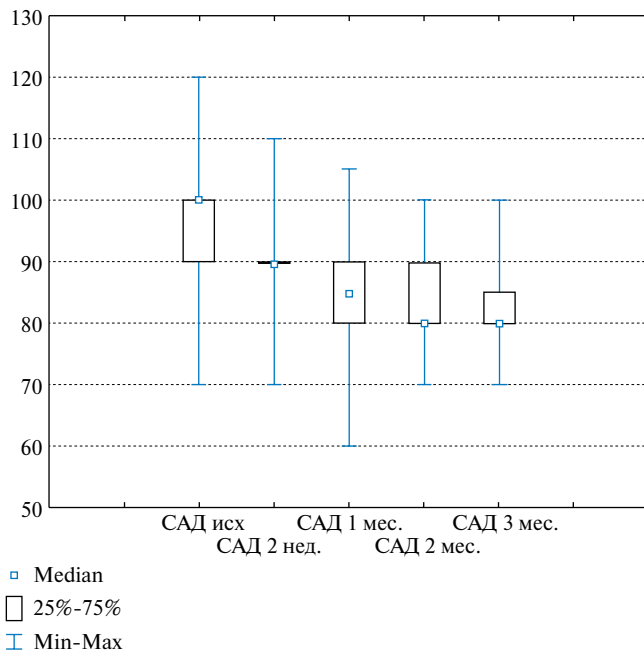


Рис. 5. Динамика диастолического АД на фоне лечения.

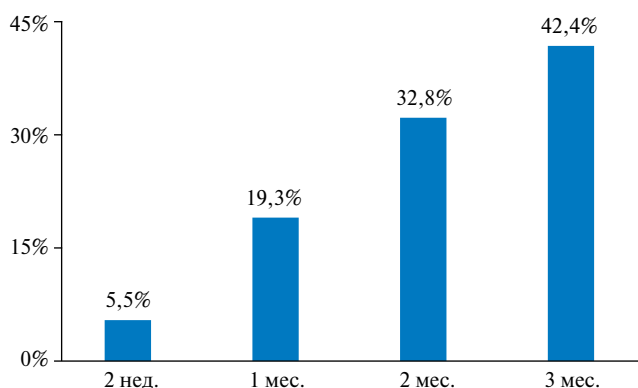


Рис. 6. Доля пациентов, достигших целевого АД за время участия в программе SARA.

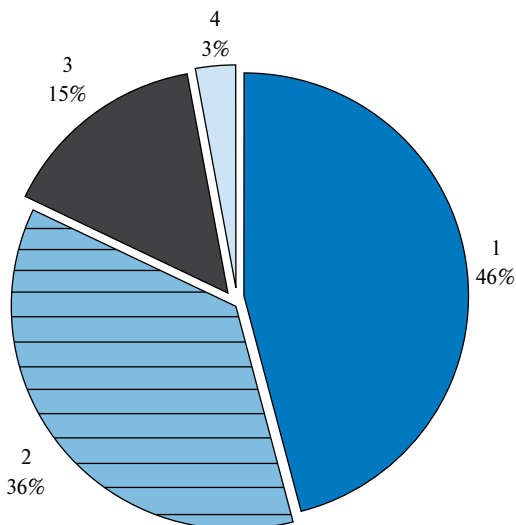


Рис. 7. Распределение пациентов в зависимости от количества назначенных АГП через 3 месяца участия в программе SARA.

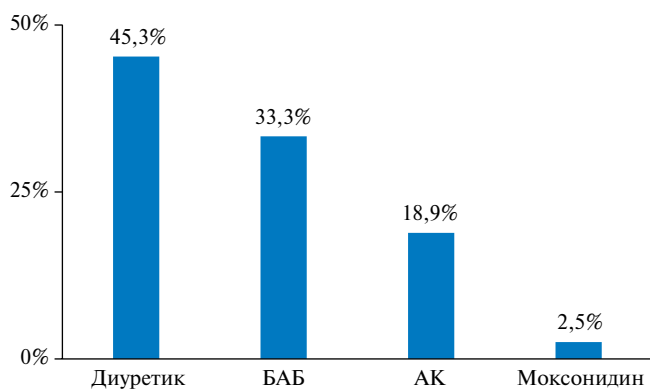


Рис. 8. Препараты других фармакологических групп в исследовании SARA.

лическое АД снизилось более чем на 20 мм рт.ст. у 78% пациентов, диастолическое АД снизилось более чем на 10 мм рт.ст. у 68%; целевое АД достигнуто у 42,4% пациентов, причем у 19,3% это произошло в течение 1 месяца после назначения Престариума А (рис. 6).

Пациентам, которые не достигли целевого АД через 2 недели приема Престариума А, дополнительно назначались АГП из других фармакологических групп (рис. 7). Анализ АГТ на момент завершения программы SARA показал, что 46% пациентов находились на монотерапии Престариумом А, 36% получали два, 15% — три, 3% — четыре АГП (рис. 7).

Через 3 месяца лечения почти 45% пациентов получали диуретик, каждому третьему был назначен БАБ, около 19% больных принимали АК, 2,5% пациентов использовали моксонидин (рис. 8).

Оценка выполнения критериев эффективности программы SARA выявила у всех участников снижение АД относительно исходного уровня, медиана

снижения систолического АД составила 30 [25;42] мм рт.ст., диастолического — 20 [10;20] мм рт.ст.; систолическое АД снизилось более чем на 20 мм рт.ст. у 78% пациентов, диастолическое АД снизилось более чем на 10 мм рт.ст. у 68%; целевое АД достигнуто у 42,4% пациентов, причем у 19,3% это произошло в течение 1 месяца после назначения Престариума А.

Следует также отметить хорошую переносимость антигипертензивной терапии. Лишь 11 (5,3%) пациентов отметили сухой кашель, выраженность его была незначительной и отмена Престариума А не потребовалось. Других нежелательных явлений, в том числе гипотонии после приема первой дозы, зарегистрировано не было.

Заключение

По результатам программы SARA можно заключить, что перевод с неэффективной предшествующей терапии сартанами на Престариум А обеспечивает надежный контроль АД при высокой переносимости терапии. Такой подход может быть рекомендован для ведения пациентов в реальной клинической практике.

Благодарности. В программе SARA принимали участие следующие практикующие врачи: г. Рязань: Шукшова Е.А., Сучкова Е.И., Чапор Е.А., Шелонина Ю.С., Варламова Л.А., Сергеева Л.П., Старостина Н.Н., Львова С.М., Жарикова Л.В., Грушецкая И.С., г. Липецк: Бабушкина Т.И., Мухамедов А.Э., Ртищев П.В., Беляева Л.Ю., Тюрин А.А., Рязанцева Е.Н., Мельник Е.В., Чернова Н.А., Худзилова Е.А., Боева Л.В., г. Тула: Бочарникова Л.О., Горчалов К.С., Юносова К.И., Медведь Н.И., Попова Н.В. Авторы выражают им огромную признательность.

Литература

- Chazova IE, Ratova LG, Boytsov SA, et al. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. *Sistemnye gipertenzii* 2010; 3: 5-26. Russian (Чазова Е.И., Ратова Л.Г., Бойцов С.А. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии* 2010; 3: 5-26).
- Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS. Concomitant cardiovascular diseases and antihypertensive treatment in outpatient practice (by the RECVASA registry data). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016; 1: 4-15. Russian (Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и антигипертензивное лечение у больных с артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016; 1: 4-15).
- Chazova IE, Zhermakova YuV, Oshepkova EV. Prevalence of risk factors for cardiovascular diseases in the Russian population of patients with hypertension. *Cardiology* 2014; 10: 4-12. Russian (Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность ФР сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014; 10: 4-12).
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: meta-analyses of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1129-34.
- Kukes VG. *Clinical pharmacology*. 4th edition. Moscow: Geotar-Media, 2008. p 395. Russian (Кукес В.Г. *Клиническая фармакология* Изд. 4-е. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. с. 395).
- The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
- Strauss MH, Hall AS. Do angiotensin receptor blockers increase risk of myocardial infarction? Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: Unraveling paradox. *Circulation* 2006; 114: 828-54.
- The ADVANCE Collaborative Group: Rationale and design of the ADVANCE Study: a randomised trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *J. Hypertens* 2001; 19: 21-8.
- Ranavive SA, Chen AX, Serajuddin AT. Relative lipophilicities and structural-pharmacological considerations of various angiotensin converting enzyme inhibitors. *Pharm Res* 1992; 9 (11): 1480-6.
- The PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.
- Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray JJ, et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. *Eur. Heart J*. 2004; 25: 1454-70.