

## Эффективное снижение артериального давления: результаты региональной программы “ДОВЕРИЕ”

Добрынина Н. В., Якушин С. С.

В клинической практике достаточно часто практический врач сталкивается с трудностями коррекции артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией. Больные в большинстве своем по разным причинам предпочитают лечиться дженериковыми лекарственными препаратами, иногда в ущерб эффективности лечения. Проведенное нами региональное исследование убедительно показало наличие дополнительных возможностей оригинального препарата Престанс (“Сервье”, Франция) в снижении артериального давления по сравнению с эквивалентными дозировками дженериковых фиксированных комбинаций.

**Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):57–63**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-57-63>

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, эпидемиология, комбинированная терапия, оригинальный препарат, дженерики.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Рязань, Россия.

Добрынина Н. В.\* — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0023-2200-1592, ResearcherID: U-9725-2018, Якушин С. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-1394-3791, ResearcherID: A-9290-2017.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
lec.roccd@gmail.com

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, GCP — Good Clinical Practice, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АСа — антагонисты кальция, ББ — бета-блокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ВМА — Всемирная медицинская ассоциация, Д — диуретики, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы АПФ, САД — систолическое артериальное давление, ФК — функциональный класс, ЦФО — Центральный федеральный округ.

Рукопись получена 19.10.2018

Рецензия получена 06.11.2018

Принята к публикации 13.11.2018



## Effective blood pressure reduction: results of the regional program “DOVERIE”

Dobrynina N. V., Yakushin S. S.

In clinical practice, quite often the practitioner faces difficulties in correcting arterial pressure in patients with arterial hypertension. Patients mostly for various reasons prefer to be treated with generic drugs, sometimes to the detriment of the effectiveness of treatment. The regional study conducted by us clearly showed the presence of additional possibilities of the original drug Prestans (Servier, France) in reducing blood pressure compared to equivalent dosages of generic fixed combinations.

**Russian Journal of Cardiology. 2018;23(12):57–63**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-57-63>

**Key words:** arterial hypertension, epidemiology, combination therapy, the original drug, generics.

**Conflicts of interest:** nothing to declare

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

Dobrynina N. V. ORCID: 0000-0023-2200-1592, ResearcherID: U-9725-2018, Yakushin S. S. ORCID: 0000-0002-1394-3791, ResearcherID: A-9290-2017.

**Received:** 19.10.2018 **Revision Received:** 06.11.2018 **Accepted:** 13.11.2018

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на данный момент остаются основной причиной смерти населения всего мира в целом и России, в частности [1]. При этом, самым мощным фактором риска ССЗ является артериальная гипертензия (АГ): ее влияние на развитие таких заболеваний, как мозговой инсульт, инфаркт миокарда, внезапная смерть, сердечная недостаточность, терминальная стадия хронической болезни почек, и смертность от них безусловно доказано в огромном количестве исследований [2–5]. При этом, согласно эпидемиологическим данным, распространенность АГ в России высока и составляет от 41,4% до 61,1% (в среднем — 40,8%) [6, 7]. В Рязанской области, как типичном регионе Центрального

Федерального округа (ЦФО), распространенность АГ несколько выше средней по России и составляет 45,9% (по данным исследования МЕРИДИАН — РО), при этом, число лиц с АГ с возрастом увеличивается и составляет 65,1% к 55–64 годам [6].

На фоне данной ситуации крайне актуальным остается вопрос контроля артериального давления (АД), что как раз и обуславливает в большей мере, чем все остальные факторы, снижение риска ССЗ и смерти от них [2, 8]. Данные, полученные в исследовании ЭССЕ-РФ продемонстрировали невысокую степень достижения целевых цифр АД у больных с АГ в России: контролировать уровень АД удастся лишь 23,2% больных (14,4% мужчин и 30,9% женщин) [7, 8],

при этом в Рязанской области, данный показатель немного выше среднероссийского и составляет 26,1% как у мужчин, так и у женщин [6, 9].

Согласно Европейским рекомендациям по лечению АГ от 2013г (равно как и в предшествующей версии), существует 5 основных классов антигипертензивных препаратов: диуретики (тиазиды, хлорталидон и индапамид) (Д), бета-блокаторы (ББ), антагонисты кальция (АСа), ингибиторы АПФ (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), которые рекомендованы для лечения пациентов с АГ в монотерапии и в различных комбинациях. Причем комбинированная терапия в настоящее время считается предпочтительной по сравнению с монотерапией вследствие ряда преимуществ: более быстрый ответ и более высокая вероятность достижения целевого АД даже у больных с высокими значениями АД, меньшая вероятность ухудшения приверженности терапии, наличие физиологической и фармакологической синергидности между препаратами разных классов, что может не только лежать в основе более выраженного снижения АД, но вызывать меньше побочных эффектов [2].

Эти рекомендации нашли отражение и в реальной клинической практике: более 70% российских врачей назначают пациентам с АГ комбинированную антигипертензивную терапию, при этом большую часть составляют свободные комбинации и только 15% — фиксированные комбинации [9-11]. В частности, в Рязанской области комбинированная терапия назначается пациентам с АГ в 41,1% случаев, причем около трети из них (10,5%) — фиксированные комбинации [6].

Что касается конкретных сочетаний антигипертензивных препаратов, то в настоящее время, согласно результатам исследования ПИФАГОР III, российские врачи предпочитают следующие комбинации: иАПФ + Д, БРА + Д, ББ + Д — в 78% случаев, остальные приходятся на комбинацию иАПФ/БРА + АСа, что сопоставимо и с данными Рязанского региона, где доктора используют сочетание иАПФ + Д в 57,8% случаев, БРА + Д — в 20,3%, комбинация иАПФ + АСа (амлодипин) — в 10,9% случаев [6, 10, 11].

Мы видим значительное количественное превосходство частоты назначения комбинаций иАПФ/БРА + диуретик над комбинациями иАПФ/БРА + АСа. Однако последний вариант является более эффективным в плане предотвращения развития ССЗ и смерти от них, что было продемонстрировано в прямом сравнительном исследовании ACCOMPLISH [2, 12]. Надо отметить, что данные результаты получены при использовании оригинальных препаратов, тогда как подавляющее большинство пациентов с артериальной гипертензией в России по своим финансовым возможностям принимают препараты-дженерики (удельный вес оригинальных антигипертензивных

препаратов в общей структуре составляет не более 27%), которые не всегда имеют собственные исследования терапевтической эквивалентности, а значит, подтвержденного эффекта в плане достижения целевых цифр АД и снижения смертности от ССЗ [10, 11].

Учитывая большой процент назначений дженериковых фиксированных комбинаций в целом, и комбинаций таких антигипертензивных препаратов, как иАПФ + АСа в реальной клинической практике, нами инициирована региональная программа “ДОВЕРИЕ”, цель которой — оценить общую эффективность, а так же выявить возможный дополнительный антигипертензивный эффект оригинального препарата Престанс (“Сервье”, Франция) при переводе на него пациентов, уже получающих эквивалентные дозы дженерических фиксированных комбинаций периндоприла и амлодипина.

### Материал и методы

Исследование проводилось как проспективное, многоцентровое, открытое, несравнительное. Оно было одобрено этическим комитетом, выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice — GMP) и соответствовало принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА).

Критерии включения:

1. Подписанное информированное согласие.
2. Возраст старше 18 лет.
3. Наличие диагностированной эссенциальной АГ.
4. Систолическое АД (САД) >140 мм рт.ст. и диастолическое АД (ДАД) >140 мм рт.ст. на приеме у врача, несмотря на прием дженерических фиксированных комбинаций амлодипина и периндоприла в сочетании с другими группами антигипертензивных препаратов или без них.
5. Стабильное лечение АГ в течение как минимум последних 3 мес.

Критерии исключения:

1. Симптоматическая АГ.
2. Наличие инфаркта миокарда или инсульта давностью 3 мес. и менее.
3. Тяжелые заболевания печени.
4. Тяжелые заболевания почек.
5. Сахарный диабет 1 типа.
6. Декомпенсированный сахарный диабет 2 типа на момент включения в исследование.
7. Хроническая сердечная недостаточность III-IV ФК или ее декомпенсация на момент включения в исследование.
8. Стабильная стенокардия III-IV ФК или нестабильная стенокардия на момент включения в исследование.

Продолжительность исследования составила 3 мес. Всего проводилось 5 визитов пациента. На пер-



**1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ**

## ТОЧНОЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ



**SERVIER**

Таблица 1

Схема региональной программы “ДОВЕРИЕ”

Данные	Визит 1 скрининг и включение	Визит 2 14±3 дня	Визит 3 1 мес.±3 дня	Визит 4 2 мес.±3 дня	Визит 5 3 мес.±3 дня
Информированное согласие	X				
Критерии включения/исключения	X				
Демографические данные	X				
Артериальное давление	X	X	X	X	X
Нежелательные явления	X	X	X	X	X
Перевод с дженерического на оригинальный препарат	X				

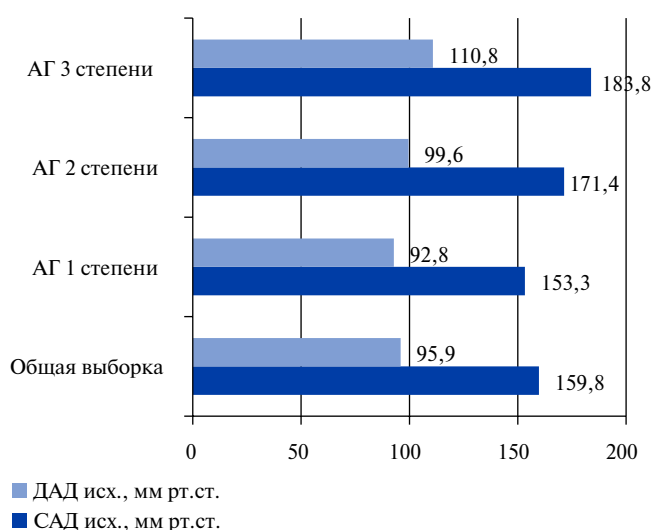


Рис. 1. Исходные значения САД и ДАД у пациентов в общей выборке, а также с АГ 1, 2, 3 степеней.

вом визите (визит скрининга и включения) оценивалось соответствие пациента критериям включения, отсутствие критериев исключения и подписывалось информированное согласие. После оценки терапии пациенту заменялись дженериковые фиксированные комбинации амлодипин + периндоприл на оригинальный препарат Престанс в эквивалентных дозировках. Принимаемая пациентом сопутствующая терапия не менялась. Далее проводились визит 2 (14±3 дня от момента включения пациента в исследование), визит 3 (1 мес.±3 дня), визит 4 (2 мес.±3 дня) и визит 5 (3 мес.±3 дня). На каждом визите проводилось измерение АД по методу Короткова в соответствии с методологией, представленной в Европейских рекомендациях по лечению АГ [2] и оценка нежелательных явлений. Схема проведения исследования представлена в таблице 1.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2011. Использовались стандартные параметры описательной статистики для непрерывных количественных признаков: максимальное и минимальное значение, среднее, стандартное отклонение, медиана. При

необходимости рассчитывался 95% доверительный интервал (ДИ). Для оценки качественных признаков применялись следующие показатели: частоты и доли (в процентах). Непрерывные количественные и демографические признаки были протестированы простым t-критерием для независимых выборок.

Описание выборки. В исследовании участвовали два города: Тула и Рязань, 20 врачей-терапевтов, каждый из которых включил в исследование от 8 до 12 пациентов.

Всего в исследование было включено 204 пациента с АГ различной степени. В процессе исследования 4 (2,0%) больным потребовалась коррекция антигипертензивной терапии, в результате чего они были исключены из анализа, так как перестали удовлетворять методам исследования.

Таким образом, в общий анализ включены 200 пациентов, средний возраст которых составлял 62,5±9,4 года, из них — 101 (50,5%) — мужчины и 99 (49,5%) — женщины.

### Результаты

На визите 1 включения и скрининга среди всех пациентов с АГ 1 степени было 141 (69,0%) больных, с АГ 2 степени — 49 (24,5%) и 3 степени — 13 (6,5%) пациентов.

Средние значения исходного систолического АД в общей выборке составили 159,8±11,7/95,9±10,4 мм рт.ст., у пациентов с АГ 1 степени — 153,3±6,3/92,8±7,1 мм рт.ст., у больных с АГ 2 степени — 171,4±5,8/99,6±11,1 мм рт.ст., с 3 степенью АГ — 183,8±5,4/110,8±11,9 мм рт.ст. (рис. 1). Отличия между исходными САД и ДАД во всех трех группах оказались статистически значимыми ( $p<0,05$ ).

Из всех пациентов на визите 1 фиксированную комбинацию в составе 5 мг амлодипина + 4 мг периндоприла получали 82 (41,0%) больных, комбинацию 5 мг амлодипина + 8 мг периндоприла — 56 (28,0%) больных, комбинацию 10 мг амлодипина + 4 мг периндоприла — 11 (5,5%) больных и комбинацию 10 мг амлодипина + 8 мг периндоприла — 51 (25,5%) больных (табл. 2). Все пациенты, включенные в исследование, переведены с дженериковых комбинаций



Таблица 2

Терапия АГ на визите включения и скрининга

Фиксированные комбинации	Количество пациентов, %
5 мг амлодипина + 4 мг периндоприла	41,0
5 мг амлодипина + 8 мг периндоприла	28,0
10 мг амлодипина + 4 мг периндоприла	5,5
10 мг амлодипина + 8 мг периндоприла	25,5

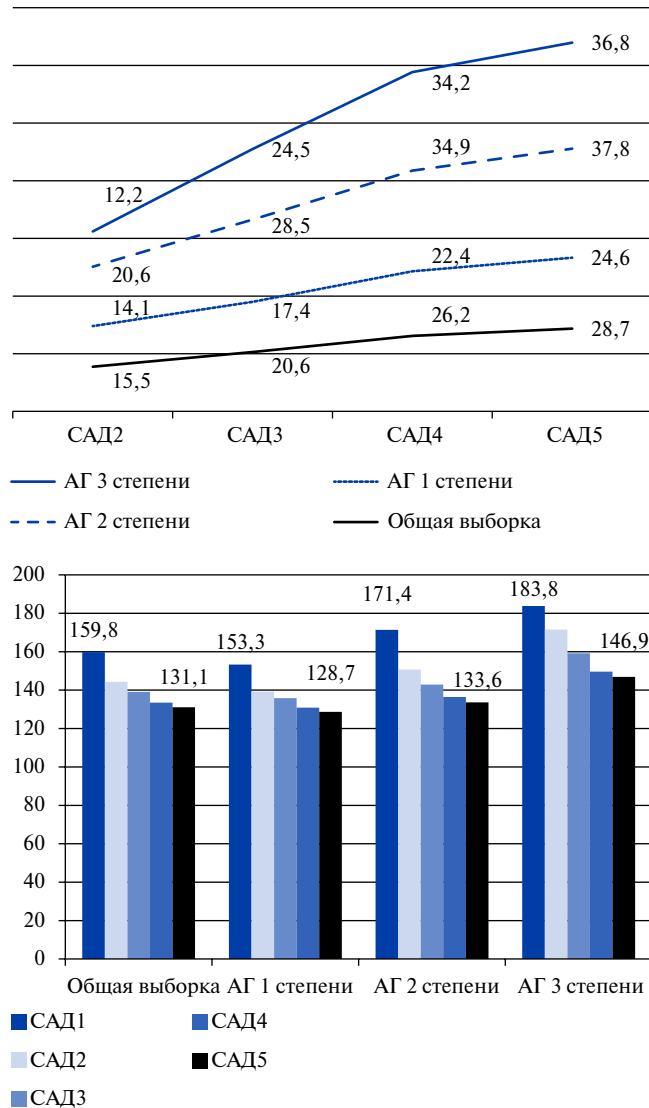


Рис. 2. Динамика снижения САД у пациентов общей выборки и в группах с исходной АГ 1, 2, 3 степеней.

на эквивалентные дозы препарата Престанс, с учетом того, что 4 мг периндоприла эрбумина в дженериковых комбинациях эквивалентны 5 мг периндоприла аргинина в препарате Престанс, а 8 мг периндоприла эрбумина в дженериковых комбинациях эквивалентны 10 мг периндоприла аргинина в препарате Престанс.

Дальнейшая динамика снижения АД представлена на рисунках 2 и 3.

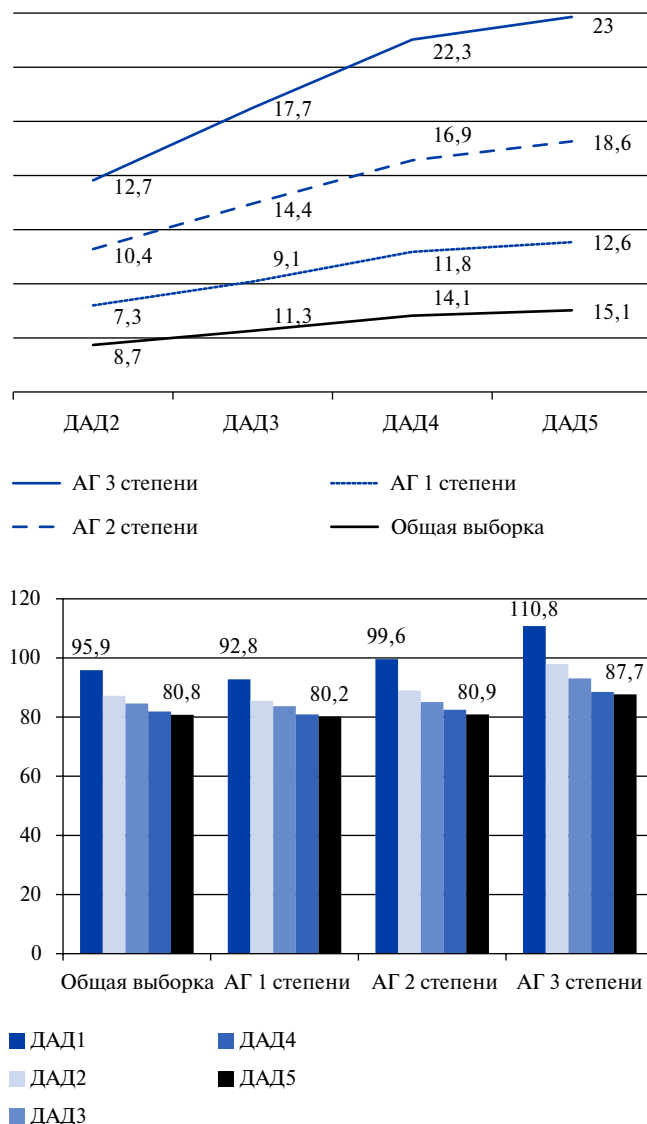


Рис. 3. Динамика снижения ДАД у пациентов общей выборки и в группах с исходной АГ 1, 2, 3 степеней.

Как видно из рисунков 2 и 3, снижение и САД и ДАД происходило от визита к визиту как в общей выборке, так и в отдельных группах пациентов. Уже на визите 2 через 2 недели от начала лечения оригинальным препаратом отмечается снижение САД в общей выборке на 15,5 и ДАД на 8,7 мм рт.ст., при этом, как и следовало ожидать, наибольшее снижение произошло в группе пациентов с исходно более высоким АД: с АГ 3 степени на 12,2 и 8,7 мм рт.ст. и АГ 2 степени — на 20,6 и 10,5 мм рт.ст., по сравнению АГ 1 степени на 14,1 и 7,3 мм рт.ст., соответственно. Правда снижение АД к визиту 2 во всех группах пациентов было статистически не значимым.

В среднем САД снизилось на 28,6 мм рт.ст., а ДАД на 15,1 мм рт.ст. к концу проведения исследования,

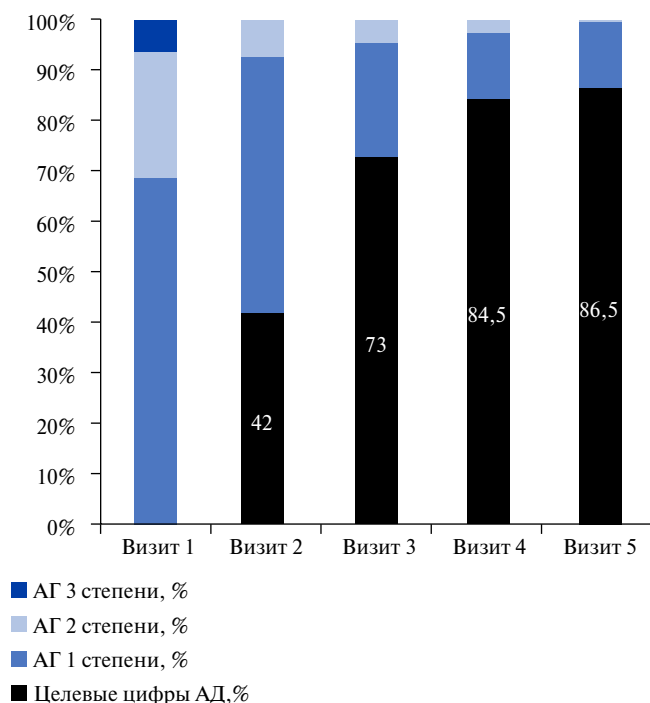


Рис. 4. Динамика АД соответственно 1, 2, 3 степени АГ за время исследования.

при этом максимальное снижение вновь наблюдалось в группе пациентов с исходным высоким АД: при АГ 3 степени — на 36,8 и 23,0 мм рт.ст. и АГ 2 степени — на 37,8 и 18,6 мм рт.ст. по сравнению с АГ 1 степени — на 24,6 и 12,6 мм рт.ст., соответственно. Начиная с визита 3 (1 месяц приема оригинального препарата) и в последующие визиты разница между САД и ДАД в общей популяции и в отдельных группах оказалась достоверной ( $p < 0,05$ ).

При этом мы видим, что во всех группах пациентов вне зависимости от вариантов дозировки оригинального препарата отмечалось эффективное снижение АД, то есть снижение САД более чем на 20 мм рт.ст. и ДАД более чем на 10 мм рт.ст. [2].

Количество пациентов, достигших целевых цифр АД так же увеличивалось от визита к визиту (рис. 4 и 5): 47,5% больных уже ко 2 визиту достигли целевых цифр АД (140/90 у всех категорий больных и 140/85 у пациентов с сахарным диабетом [2]). С этого же и всех последующих визитов не отмечалось ни одного пациента с АГ 3 степени. А к моменту окончания

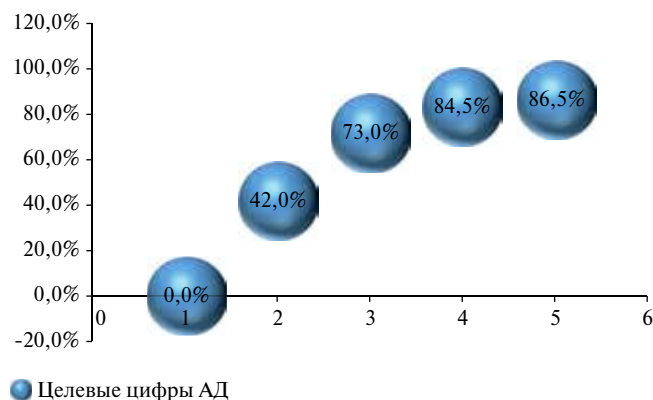


Рис. 5. Динамика доли пациентов, достигших целевых цифр АД в зависимости от визита.

исследования уже 86,5% больных достигли целевых цифр АД и лишь 13% пациентов оказались в категории АГ 1 степени и 0,5% — АГ 2 степени.

При оценке побочных эффектов обращает на себя внимание хорошая переносимость исследуемого препарата: лишь у 2 (1%) пациентов отмечено появление пастозности голеней, не потребовавшей отмены Престанса. У остальных больных побочные эффекты не зафиксированы.

### Заключение

1. Вышеприведенные результаты дают нам основание оценить препарат Престанс в различных дозировках как эффективный антигипертензивный препарат, позволяющий дополнительно снизить (по сравнению с эквивалентными по дозе дженериковыми фиксированными комбинациями амлодипина и периндоприла) САД в среднем на 28,7 мм рт.ст., а ДАД на 15,1 мм рт.ст.

2. Перевод в лечении АГ с дженериковых фиксированных комбинаций на оригинальный препарат Престанс в эквивалентных дозировках позволяет достичь целевых уровней АД у 86,5% пациентов, что очень важно в ежедневной клинической практике, поскольку позволяет уменьшить количество неэффективно леченных больных.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

1. Research organizing committee of the ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. Preventive medicine. 2013;6:25-34. (In Russ.) Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;6:25-34.
2. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Russ J Cardiol. 2014;19(1):7-94. (In Russ.) Рекомендации по лечению артериальной гипертензии 2013 ESH/ESC. Российский кардиологический журнал. 2014;19(1):7-94.
3. Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Concomitant cardiovascular diseases and antihypertensive treatment in outpatient practice (by the RECVASA registry data) Rational pharmacotherapy in cardiology. 2016;12(1):4-15. (In Russ.) Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., 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.
4. Pereverzeva KG, Vorobyev AN, Nikulina NN, et al. Peculiarities of examination of patients with ischemic heart disease in outpatient practice according to gross observation. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2014;1:90-6. (In Russ.) Переверзева К.Г.,

- Воробьев А. Н., Никулина Н. Н., и др. Особенности обследования пациентов с ишемической болезнью сердца в амбулаторной практике по данным регистрового наблюдения. Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. 2014;1:90-6.
5. Yakushin SS, Filippov EV. The main directions of primary prevention of cardiovascular diseases. Science of young — Eruditio Juvenium. 2014;4:55-68. (In Russ.) Якушин С. С., Филиппов Е. В. Основные направления первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Наука молодых — Eruditio Juvenium. 2014;4:55-68.
6. Filippov EV, Yakushin SS. Prevalence of arterial hypertension and peculiarities of management of patients with arterial hypertension and various risks of cardiovascular complications (according to the study of MERIDIAN-RO). Medical Council. 2013;9:65-9. (In Russ.) Филиппов Е. В., Якушин С. С. Распространенность артериальной гипертонии и особенности ведения больных с артериальной гипертонией и различным риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным исследования МЕРИДИАН-РО). Медицинский Совет. 2013;9:65-9.
7. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. hypertension among persons 25-64 years of age: prevalence, awareness, treatment and control. According to the research ESSAY. Cardiovascular therapy and prevention. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., 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.
8. Filippov EV. The original efficacy of perindopril in patients with arterial hypertension: results of the "PRIZNANIE" regional program. Heart: journal for practitioners. 2015;14(5):308-15. (In Russ.) Филиппов Е. В. Эффективность оригинального периндоприла у пациентов с артериальной гипертензией: результаты региональной программы "ПРИЗНАНИЕ". Сердце: журнал для практикующих врачей. 2015;14(5):308-15.
9. Martsevich SYu, Zagrebenny AV, Lukina YuV, et al. The Analysis of practice of application of combination therapy of antihypertensive drugs in two outpatient registers. Russian journal of cardiology. 2017;22(8):107-13. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Загребальный А. В., Лукина Ю. В., Лукьянов М. М., Воробьев А. Н., Правкина Е. А. Анализ практики применения комбинированной терапии антигипертензивными препаратами по данным двух амбулаторных регистров. Российский кардиологический журнал. 2017;22(8):107-13.
10. Belousov YB, Leonova MV, Belousov DYU, et al. Results of pharmacoepidemiological study of patients with arterial hypertension in Russia (PYTHAGORAS II). Qualitative clinical practice. 2004;1:17-27. (In Russ.) Белоусов Ю. Б., Леонова М. В., Белоусов Д. Ю., и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертензией в России (ПИФАГОР II). Качественная клиническая практика. 2004;1:17-27.
11. Leonova MV, Belousov DY, Steinberg LL, analytical research group PYTHAGORAS. The first results of pharmacoepidemiological study of arterial hypertension PYTHAGORAS III. Quality clinical practice. 2010;1:54-60. (In Russ.) Леонова М. В., Белоусов Д. Ю., Штейнберг Л. Л., Галицкий А. А., Белоусов Ю. Б., аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Первые результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР III. Качественная клиническая практика. 2010;1:54-60.
12. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation. 2006;113:1213-25.