

Глезер М. Г.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## **АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ ЭФФЕКТ ПРИ ПЕРЕВОДЕ НА ФИКСИРОВАННУЮ КОМБИНАЦИЮ ПЕРИНДОПРИЛ/АМЛОДИПИН ПРИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ СВОБОДНЫМИ КОМБИНАЦИЯМИ, СОДЕРЖАЩИМИ САРТАНЫ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ АВАНГАРД**

Ключевые слова: артериальная гипертония, комбинированная терапия, периндоприл/амлодипин, целевое артериальное давление, офисное артериальное давление, домашнее артериальное давление, вариабельность артериального давления, сартаны.

*Ссылка для цитирования: Глезер М. Г. Антигипертензивный эффект при переводе на фиксированную комбинацию периндоприл/амлодипин при неэффективности терапии свободными комбинациями, содержащими сартаны. Результаты исследования АВАНГАРД. Кардиология. 2019;59(10):31–38.*

### **РЕЗЮМЕ**

Поиск оптимальных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии – одна из главных задач для достижения целевого артериального давления (АД) и снижения риска развития осложнений у пациентов с артериальной гипертонией (АГ). *Цель исследования.* Оценка эффективности комбинации периндоприла аргинина/амлодипина (престанс) у больных с АГ 1–2-й степени, не достигших контроля АД на фоне предшествующей терапии сартанами в свободных комбинациях. *Материалы и методы.* В рамках многоцентровой открытой неконтролируемой наблюдательной программы АВАНГАРД (Преимущества престанса у пациентов с 1–2-й степенью Артериальной Гипертонии при переводе с неэффективной терапии сартанами в свободных комбинациях) 203 врача в 53 городах Российской Федерации включили 658 пациентов, у которых не было достигнуто целевое АД при свободной терапии двумя препаратами, один из которых – сартан. Исходно пациенты получали комбинацию сартана с диуретиком в 49% случаев, с антагонистом кальция – в 33%, с β-адреноблокатором – в 17% и с моксонидином – в 1%. Производили замену этой терапии на фиксированную комбинацию периндоприла аргинина/амлодипина. Продолжительность наблюдения составила 3 мес. *Результаты.* При назначении фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина АД снизилось в среднем от 159,9±8,5/92,1±7,4 до 125,8±7,1/77,4±5,5 мм рт. ст. По данным офисного измерения целевое АД (<140/90 мм рт. ст.) достигнуто у 93,5% пациентов, по данным домашнего измерения (<135/85 мм рт. ст.) – у 83,5%. Статистически значимо (p<0,01) снизилась среднедневная вариабельность АД в течение суток от 4,4±2,9/3,0±2,0 до 3,0±2,2/2,2±1,7 мм рт. ст. Значительно улучшилось самочувствие пациентов: число лиц, предъявляющих жалобы на головную боль, уменьшилось в 2,9 раза, на головокружение – в 2,8, повышенную утомляемость – в 2,3, раздражительность – в 3,0, нарушение сна – в 2,3, одышку – в 3,8, сердцебиение – в 2,7, боли в сердце – в 4,6 раза. В 36,6% случаев для лечения была использована доза периндоприла аргинина/амлодипина 10/5 мг и в 28,3% случаев – 10/10 мг. Досрочно из исследования выбыли 11 (1,6%) человек, из них из-за развившегося нежелательного явления – 1. У 4 человек (2 пациента [0,14%]) наблюдался отек нижних конечностей и у 2 [0,14%] – кашель. Но при этом отмены терапии не потребовалось. *Заключение.* При неэффективной комбинированной терапии, содержащей сартаны, следует рассмотреть перевод пациентов на прием фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина.

Glezer M. G.

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## **ANTIHYPERTENSIVE EFFECT OF SWITCHING TO A FIXED PERINDOPRIL/AMLODIPINE COMBINATION IN PATIENTS INEFFECTIVELY TREATED BY FREE SARTAN-CONTAINING COMBINATIONS. RESULTS OF THE AVANGARD STUDY**

Keywords: arterial hypertension; combination therapy; perindopril/amlodipine; target blood pressure; office blood pressure; home blood pressure; blood pressure variability; sartans.

*For citation: Glezer M. G. Antihypertensive Effect of Switching to a Fixed Perindopril/Amlodipine Combination in Patients Ineffectively Treated by Free Sartan-Containing Combinations. Results of the AVANGARD Study. Kardiologiya. 2019;59(10):31–38.*

### **SUMMARY**

Finding the best options for combined antihypertensive therapy is one of the main tasks to be solved for achieving target blood pressure (BP) and, accordingly, reduction of the risk of complications in patients with arterial hypertension (AH). *Purpose* of this study

was to evaluate the effectiveness of the perindopril arginine/amlodipine fixed combination in patients with 1–2 degree hypertension not achieving BP control on previous therapy with sartan-containing free combinations. *Materials and methods.* In the multicenter open uncontrolled observational program AVANGARD 203 doctors in 53 cities of the Russian Federation included 658 patients who had not achieved target BP on therapy with two drugs, one of which was sartan (sartan with diuretic, calcium antagonist,  $\beta$ -blocker, or moxonidine in 49%, 33%, 17%, and 1% of cases, respectively). This therapy was replaced with a fixed combination of perindopril arginine/amlodipine. Duration of observation was 3 months. *Results.* On therapy with perindopril arginine/amlodipine, BP decreased  $159.9 \pm 8.5 / 92.1 \pm 7.4$  to  $125.8 \pm 7.1 / 77.4 \pm 5.5$  mm Hg. Target BP  $< 140 / 90$  mm Hg was achieved in 93.5% of patients (office measurement); target BP  $< 135 / 85$  mm Hg – in 83.5% of patients (home measurement). Mean 24-hour BP variability decreased from  $4.4 \pm 2.9 / 3.0 \pm 2.0$  to  $3.0 \pm 2.2 / 2.2 \pm 1.7$  mm Hg ( $p < 0.01$ ). Number of patients complaining of headache decreased by 2.9 times, dizziness – by 2.8 times, fatigue – by 2.3 times, irritability – by 3.0 times, sleep disturbances – by 2.3 times, dyspnea – by 3.8 times, palpitations – by 2.7 times, angina pectoris attacks – by 4.6 times. Dose of perindopril arginine/amlodipine was 10/5 mg in 36.6%, and 10/10 mg in 28.3% of cases, respectively. Number of participants who dropped out of the study prematurely was 11 (1.6%) (1 because of adverse event). Adverse events were observed in 4 more patients (2 [0.14%] – edema of lower extremities, and 2 [0.14%] – cough), but they did not require the withdrawal of therapy. *Conclusion.* In case of ineffective combination therapy containing sartans, transfer of patients to a fixed combination of perindopril and amlodipine should be considered.

**Information about the corresponding author:** Glezer Mariya G. – MD, professor. E-mail: 287ast@mail.ru

**А**ртериальная гипертония (АГ) остается одним из самых важных факторов развития сердечно-сосудистых осложнений, являющихся причиной преждевременной смерти среди взрослого населения [1–3]. Распространенность АГ среди населения России более 44%, и частота достижения целевых уровней артериального давления (АД) не превышает 26% [4, 5]. В связи с этим во всем мире выполняется большое число исследований, направленных на поиск более эффективных антигипертензивных препаратов или их комбинаций [6, 7], увеличение приверженности пациентов к лечению [8–10].

Цель исследования – оценить эффективность комбинации периндоприла аргинина/амлодипина (престанс, «Сервье») у больных АГ 1–2-й степени, не достигших контроля АД на фоне предшествующей терапии сартанами в свободных комбинациях.

## Материалы и методы

Проведена многоцентровая открытая неконтролируемая наблюдательная программа в 53 городах Российской Федерации. Участие в Программе приняли 203 врача, которые включили 658 пациентов. Программа проводилась с сентября 2016 г. по апрель 2017 г.

**Критерии включения:** возраст пациентов 18–79 лет; эссенциальная АГ; недостаточная эффективность (офисное АД 140–179/90–109 мм рт. ст.) проводимой ранее антигипертензивной терапии с применением свободной комбинации двух препаратов, один из которых – сартан; решение врача назначить комбинацию периндоприла аргинин/амлодипина безилат в связи с неэффективностью предшествующей комбинированной терапии и согласно показаниям; отсутствие противопоказаний к приему комбинации периндоприла аргинин/амлодипина безилат, указанных в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского назначения.

**Критерии не включения:** АД  $\geq 180 / 110$  мм рт. ст.; прием 3 и более антигипертензивных препаратов, содержащих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в составе свободных или фиксированных комбинаций; перенесенные недавно (менее 1 года назад) инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения; нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по классификации NYHA; сахарный диабет 1-го типа или декомпенсация сахарного диабета 2-го типа; любые тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, при которых требуется регулярная медикаментозная терапия. Не включали также пациентов, имеющих противопоказания к назначению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или антагонистов кальция (периндоприла/амлодипина) или известную непереносимость, пациентов, неспособных понять суть программы и следовать рекомендациям.

**Использованный препарат:** фиксированная комбинация периндоприла аргинина и амлодипина безилата. Стандартные дозы исследуемого препарата – 5/5, 5/10, 10/5 и 10/10 мг.

**Этапы наблюдения.** Всего было предусмотрено 4 визита: включение (В1), через 2 нед (В2), через 1 мес (В3) и через 3 мес (В4) после включения.

**Критерии эффективности:** изменение систолического и диастолического АД (САД и ДАД) в ходе терапии по данным офисного и домашнего измерения; изменение в ходе терапии числа пациентов, достигших целевых уровней АД по данным офисного и домашнего измерения;

По дневникам пациентов оценивали:

- частоту предъявляемых жалоб на такие симптомы, как головная боль, одышка, головокружение, повышенная утомляемость, раздражительность, шум в ушах, нарушения сна, сердцебиение и боль за грудиной;

- динамику АД, измеренного дома утром и вечером; вариабельность АД, измеренного дома утром и вечером; среднесуточную вариабельность АД, как среднее значение утреннего и вечернего САД и ДАД;
- жалобы и домашнее АД фиксировали в дневниках в течение 6 дней, предшествующих очередному визиту, начиная с визита В2.

Оценивали демографические параметры, пол, возраст, статус работы, статус курения, ожирения, наличие раннего проявления сердечно-сосудистой патологии в семейном анамнезе (перенесенный инсульт или инфаркт миокарда у мужчин моложе 55 лет и у женщин моложе 65 лет), наличие предиабета, дислипидемии, поражения органов-мишеней и сочетанных заболеваний, частоту обращений к врачу в течение 2 нед до включения, факт выявления повышенного АД, наличие листков нетрудоспособности.

Безопасность препарата оценивали для каждого пациента при условии получения как минимум одной дозы комбинированного препарата периндоприла аргинина/амлодипин.

Динамику САД и ДАД ( $M \pm SD$ ) оценивали в выборке пациентов, выполнивших протокол. Для анализа данных в случае их нормального распределения использован критерий t Стьюдента для парных измерений, а в противном случае – непараметрический критерий Вилкоксона. Рассчитывали процент больных, у которых нормализовалась АД, а также процент больных, ответивших на лечение.

## Результаты

Клиническая характеристика включенных пациентов представлена в табл 1. Всего включены 658 человек: 246 мужчин (37,4%) и 412 (62,6%) женщин. Возраст в среднем составил  $59,1 \pm 9,8$  года. Почти 50% из этих пациентов относились к категории работающих, и 70% в ближайшее время имели листки нетрудоспособности. В течение ближайших 2 нед 95,6% пациентов отмечали эпизоды высокого АД. В среднем продолжительность АГ составила  $8,5 \pm 5,8$  года (медиана 7 лет).

Как видно из представленных данных, у  $\frac{2}{3}$  пациентов длительность АГ составила от 5 до 20 лет (рис. 1). Анализ частоты выявления различных факторов риска позволил установить, что каждый 4-й пациент курит и имеет нарушенную толерантность к глюкозе, у  $\frac{1}{3}$  пациентов имеется неблагоприятный семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, у каждого второго диагностирован висцеральный тип ожирения, у  $\frac{3}{4}$  пациентов – дислипидемия.

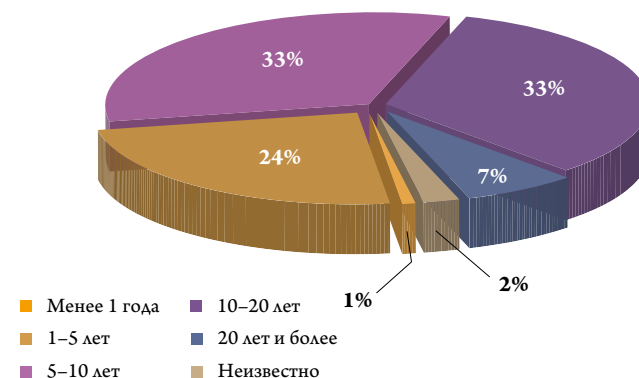
У большинства пациентов выявлены признаки поражения органов-мишеней. Так, гипертрофия левого желудочка обнаружена более чем у  $\frac{2}{3}$  пациентов, ангиопатия сетчатки – у  $\frac{2}{3}$ , и у 9% – микроальбуминурия. Несмотря на относительно небольшую длительность заболевания,

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с АГ, включенных в наблюдение

Параметр	Абс. число	%
Мужчины	246	37,4
Женщины	412	62,6
Возраст, годы	$59,1 \pm 9,8$	
Для мужчин возраст старше 55 лет и для женщин возраст старше 65 лет	308	46,81
Работающие	338	51,4
<b>Имели листки нетрудоспособности</b>		
• менее 7 дней	291	44,22
• 7 дней и более	172	26,14
<b>Визиты к врачу в последние 3 мес</b>		
• 1–2 визита	398	60,49
• 3 визита и более	234	35,56
Отмечали чрезмерное повышение АД в течение 2 нед до включения	615	95,6
Курение	177	26,90
Неблагоприятный семейный анамнез	233	35,41
Дислипидемия	469	71,28
Глюкоза плазмы натощак $5,6-6,9$ ммоль/л	171	25,99
Нарушение толерантности к глюкозе	113	17,17
Абдоминальное ожирение	368	55,93
<b>Наличие поражения органов-мишеней</b>		
гипертрофия левого желудочка	508	77,20
ангиопатия сетчатки	411	62,46
микроальбуминурия	61	9,27
<b>Сочетанные с АГ заболевания и осложнения</b>		
инфаркт миокарда	42	6,38
инсульт/ТИА в анамнезе	35	5,32
ХСН I–II ФК по NYHA	226	34,35
ХОБЛ/бронхиальная астма	27	4,10

АГ – артериальная гипертония; АД – артериальное давление; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Рисунок 1. Распределение обследованных пациентов по длительности артериальной гипертонии



6 человек из 100 перенесли инфаркт миокарда и 5 из 100 – инсульт, более 1/3 пациентов имели признаки сердечной недостаточности.

### Антигипертензивная терапия до включения в программу

Проведен анализ терапии, предшествующей включению в наблюдение. На рис.2 представлена частота назначения различных комбинаций, из которой видно, что чаще всего (почти 50% больных) рекомендовалась комбинация сартанов с диуретиками, затем по частоте назначения (почти 30% пациентов) назначались сартаны с антагонистами кальция, еще 17% пациентов получали сартаны с β-адреноблокаторами и лишь 1% – комбинацию с моксонидином.

Из использовавшихся сартанов 2/3 составлял лозартан, еще 35% – валсартан и остальные сартаны (кандесартан, ирбесартан, телмисартан, олмесартан, азилсартан и эпро-

сартан) составили 4%. Из назначенных антагонистов кальция 90% составил амлодипин, около 10% – нифедипин, фелодипин, лерканидипин и верапамил.

Из β-адреноблокаторов 69,4% пациентов получали бисопролол, метопролол – 22,5% и 9% – небиволол, карведилол и бетаксолол.

Из мочегонных препаратов индапамид составил 2/3 назначений и гидрохлоротиазид – 35,4%, остальные 3% – фуросемид, торасемид, спиронолактон.

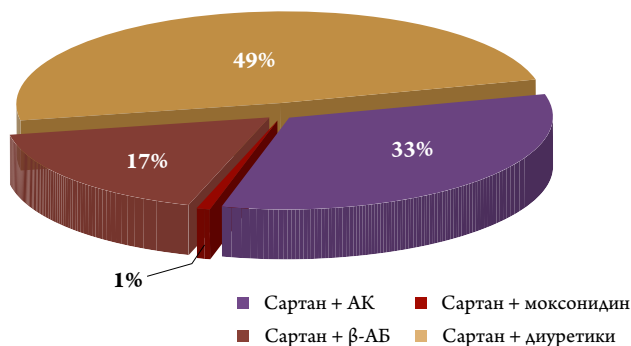
### Анализ эффективности назначения комбинированного препарата периндоприла аргинин/амлодипин

Как видно из данных, представленных в табл. 2, в ходе наблюдения САД и ДАД, измеренное на визитах к врачу, статистически значимо снижалось ( $p < 0,001$ ), причем на каждом следующем визите статистически значимо по сравнению с предыдущим ( $p < 0,001$ ).

Аналогично в ходе наблюдения частота сердечных сокращений статистически значимо снижалась ( $p < 0,001$ ), причем на каждом следующем визите статистически значимо по сравнению с предыдущим ( $p < 0,001$ ).

В течение 3 мес терапии достигли целевого уровня САД 96% пациентов, ДАД – 96% пациентов, обоих показателей – 93,51% (табл. 3, рис. 3).

Рисунок 2. Распределение пациентов по характеру предшествующей наблюдению терапии



β-АБ – β-адреноблокатор; АК – антагонист кальция.

Таблица 2. Динамика САД, ДАД и ЧСС в ходе наблюдения

Визиты	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	ЧСС, уд./мин
В1	159,9±8,5 (160)	92,1±7,4 (92,5)	73,9±7,3 (73)
В2	141,3±11,0 (142)	83,7±7,5 (82,5)	71,2±5,8 (71)
В3	131,7±9,2 (130)	79,5±6,0 (80)	69,9±5,3 (70)
В4	125,8±7,1 (125)	77,4±5,5 (80)	68,9±5,0 (69)

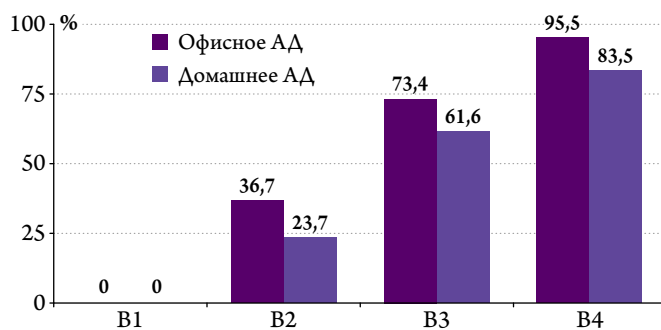
Данные представлены как  $M \pm SD$  (медиана). САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 3. Достижение целевого значения САД и ДАД по данным офисного измерения

Визит	САД		ДАД		САД/ДАД	
	<140 мм рт. ст.	<90 мм рт. ст.	<140/90 мм рт. ст.	<90 мм рт. ст.	<140/90 мм рт. ст.	<90 мм рт. ст.
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
В1	0	0	165	25,50	0	0
В2	249	38,49	443	68,47	234	36,17
В3	495	76,51	586	90,57	475	73,42
В4	621	95,98	624	96,45	605	93,51

САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Рисунок 3. Частота достижения целевого АД по данным офисного (<140/90 мм рт.ст.) и домашнего (<135/85 мм рт.ст.) измерения



АД – артериальное давление.

Таблица 4. Утреннее и вечернее САД по дневникам пациентов

Визит	Утреннее САД	Вечернее САД	Утреннее ДАД	Вечернее ДАД
В2-В1	143,0±11,0 (143,1)	141,9±11,6 (141,9)	83,7±7,0 (83,4)	83,2±7,2 (83,0)
В3-В2	132,6±9,3 (131,8)	132,7±9,3 (132,0)	79,5±5,9 (80,0)	79,3±5,8 (79,6)
В4-В3	127,1±7,3 (126,6)	127,6±7,5 (127,0)	77,8±4,9 (78,7)	77,7±4,9 (78,5)

Данные представлены как  $M \pm SD$  (медиана). САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Таблица 5. Вариабельность САД и ДАД по дневникам пациентов

Визит	САД, мм рт. ст.			ДАД, мм рт. ст.		
	утреннее	вечернее	дневное	утреннее	вечернее	дневное
В2	5,2±3,5 (4,6)	4,9±3,5 (4,2)	4,4±2,9 (3,9)	3,6±2,5 (3,2)	3,5±2,4 (3,2)	3,0±2,0 (2,7)
В3	4,2±3,1 (3,5)	4,0±2,8 (3,4)	3,4±2,3 (2,8)	3,0±2,2 (2,6)	3,1±2,3 (2,7)	2,5±1,7 (2,2)
В4	3,7±3,1 (3,0)	3,6±2,8 (2,9)	3,0±2,2 (2,4)	2,8±2,2 (2,5)	2,9±2,3 (2,6)	2,2±1,7 (2,0)

Данные представлены как М±SD (медиана). Под дневным САД и ДАД в данном случае подразумевается среднее значение утреннего и вечернего САД.

По данным дневников пациентов также отмечено статистически значимое ( $p < 0,001$ ) снижение САД и ДАД, как в утреннее, так и в вечернее время (табл. 4).

Целевого уровня АД по данным домашнего измерения (среднее САД утром и вечером меньше 135 мм рт. ст., и среднее ДАД утром и вечером меньше 85 мм рт. ст.) достиг каждый 5-й пациент к визиту 2, 2/3 пациентов – к визиту 3 и 83,5% пациентов – к концу наблюдения (см. рис. 3).

#### Вариабельность АД по дневникам пациентов

Вариабельность САД и ДАД утром была больше, чем вечером (табл. 5). Под влиянием терапии вариабельность и САД, и ДАД достоверно снижалась на каждом последующем визите ( $p < 0,001$ ) и становилась одинаковой в утренние и вечерние часы.

#### Влияние изменения терапии на самочувствие пациентов

За время терапии отмечено существенное улучшение самочувствия пациентов. Так, число людей, предъявляющих жалобы на головную боль, уменьшилось в 2,9 раза, на головокружение – в 2,8 раза, на повышенную утом-

ляемость – в 2,3 раза, на раздражительность – в 3,0 раза, на нарушение сна – в 2,3 раза, на одышку – в 3,8 раза, на сердцебиение – в 2,7 раза, на боли в сердце – в 4,6 раза.

Использованные дозы комбинированного препарата периндоприла аргинин/амлодипин представлены на рис. 4. Видно, что к концу наблюдения каждый 4-й пациент получал препарат в дозе 10/10 мг, каждый третий – в дозе 5/5 мг и 37% – в дозе 10/5 мг. Изменения от первого к последнему визиту заключались в некотором увеличении числа пациентов, получавших полную дозу комбинированного препарата периндоприла аргинин/амлодипин, и уменьшении числа пациентов, получавших дозу 5/5 мг.

#### Нежелательные явления

Из включенных 658 пациентов 11 (1,67%) досрочно выбыли из исследования. Остальные 647 пациентов завершили наблюдательное исследование в соответствии с протоколом. Причины досрочного выбывания представлены в табл. 6 (в таблице представлены только те пациенты, у которых терапия была отменена). В ходе исследования отмечено серьезное нежелательное явление у 1 (0,07%) пациента: смерть от рака молочной железы (рецидив), который был до включения в наблюдения. Нежелательные явления отмечены еще у 4 (0,28%) пациентов, которым не потребовалось прекращение терапии: у 2 (0,14%) отмечены отеки нижних конечностей и еще у 2 (0,14%) – кашель.

Рисунок 4. Динамика распределения частоты назначаемых доз препарата периндоприла аргинин/амлодипин на визите включения и заключительном визите

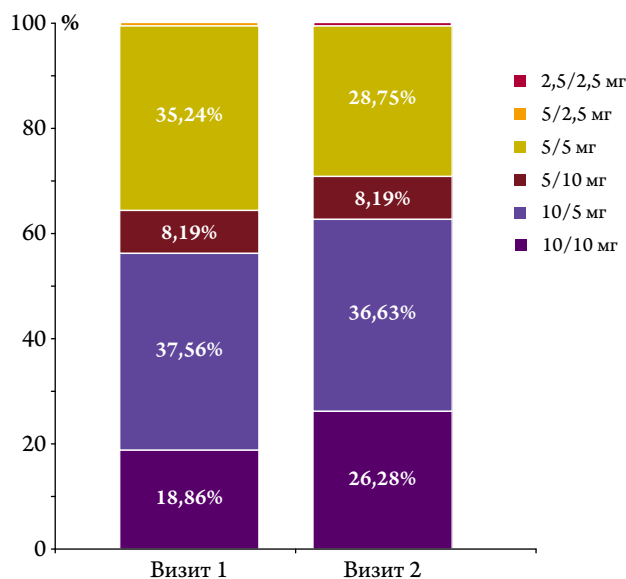


Таблица 6. Причины преждевременного выбывания пациентов из исследования

Параметр	Абс. число	% от общего числа пациентов	% от числа выбывших
Утрата контакта	3	0,46	27,27
Отказ пациента	3	0,46	27,27
Серьезные нежелательные явления	1	0,16	9,09
Причина не указана	1	0,16	9,09
Нежелательные явления	1	0,16	9,09
АД в норме	1	0,16	9,09
Неэффективность терапии	1	0,16	9,09
Всего преждевременно выбыли	11	1,67	100,00

## Обсуждение

В данное наблюдательное исследование были включены пациенты из 53 регионов Российской Федерации, у которых не было достигнуто целевое АД на фоне комбинированной терапии двумя антигипертензивными препаратами, один из которых был сартаном. Полученные данные свидетельствуют, что среди пациентов с неэффективной терапией сохраняется большая частота факторов риска, таких как курение, висцеральный тип ожирения, нарушенная толерантность к глюкозе. Следует также обратить внимание, что более чем у 70% больных имелась дислипидемия, которая не только нарушает функцию эндотелия [11–16], но и препятствует адекватному снижению АД [12, 17–19]. При этом повышенная масса тела и ожирение в значительной степени препятствуют достижению целевого АД. Среди наших пациентов у 55% имелось абдоминальное ожирение. Поражение органов-мишеней и наличие сочетанных заболеваний также препятствуют снижению АД и достижению целевого АД [20].

Несомненно, что большая длительность существования повышенного АД у наблюдавшихся нами пациентов (у 77% длительность заболевания более 5 лет, из них у 40% более 10 лет) также могла влиять на исходно неудовлетворительный контроль АД. Хотя изменение терапии на прием периндоприла аргинина/амлодипина привело к снижению АД и у больных этой категории.

Большее влияние на неэффективность лечения, по-видимому, оказал характер исходной терапии. Как видно из критериев включения, базовыми препаратами были сартаны, которые в основном были представлены лозартаном, имеющим короткий период действия. Кроме того, почти 50% больных получали сартаны в комбинации с диуретиками, из которых более 1/3 составил гидрохлоротиазид; лишь 1/3 пациентов получали сартаны в комбинации с антагонистами кальция и 17% – сартаны в комбинации с  $\beta$ -адреноблокаторами.

Замена этой терапии на фиксированную комбинацию периндоприл/амлодипин привела к достижению целевого клинического АД у 98,3% пациентов и домашнего АД у 83% пациентов. С нашей точки зрения, этот результат может быть объяснен несколькими причинами. Во-первых, периндоприл является длительно действующим препаратом, который может оказывать выраженное ингибирующее действие на гуморальную, тканевую и внутриклеточную ренин-ангиотензиновую систему [21]. Во-вторых, периндоприл доказал возможность эффективно снижать АД у пациентов самого разного профиля – имеющих множественные факторы риска, у пациентов с ишемической болезнью сердца, метаболическим синдромом, сахарным диабетом, у пациентов с неэффективностью другой антигипертензивной терапии [22, 23]. В-третьих, успех может быть связан и со вторым компонентом фиксиро-

ванной комбинации – амлодипином. Как уже указывалось, на момент начала наблюдения лишь 1/3 пациентов в комбинации получали антагонисты кальция. Многочисленные исследования подтверждают высокую эффективность лечения АГ периндоприлом в комбинации с амлодипином у разных категорий пациентов: как у ранее не леченных, так и при переводе с монотерапии или других комбинаций антигипертензивных препаратов [11, 15, 24, 25]. В исследовании PEARL показана большая степень снижения АД при применении периндоприда/амлодипина по сравнению с комбинацией сартана с амлодипином [26, 27]

Таким образом, мы получили результаты, свидетельствующие, что при замене неэффективной комбинированной терапии сартанами на периндоприл замена приводит к увеличению частоты достижения целевых уровней АД.

Вторым важным результатом, который получен в исследовании АВАНГАРД, является достижение целевых уровней АД в домашних условиях у 83% пациентов. В настоящее время считают, что самостоятельное измерение АД в домашних условиях очень полезно для достижения целевых уровней АД [28], так как увеличивает приверженность к терапии больных и снижает терапевтическую инертность врачей. Важность домашнего измерения АД и достижение целевых уровней АД обусловлены также тем, что это связано с поражением органов-мишеней и частотой сердечно-сосудистых осложнений в большей степени, чем АД, измеренное на визитах к врачу [29, 30].

Третий важный аспект – снижение вариабельности АД под влиянием терапии с применением фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин. Вариабельность АД, как краткосрочная, так и длительная – между разными днями или визитами, определяет прогноз у пациентов с АГ [31].

Ранее было показано, что в долгосрочной перспективе затраты на терапию АД и сопутствующих инсультов при применении фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин могут быть более чем в 1,3 раза меньше, чем при применении обычной терапии, несмотря на исходно большую стоимость терапии [32].

## Заключение

В клинической практике получены данные, свидетельствующие о высокой эффективности терапии с применением фиксированной комбинации периндоприла аргинина с амлодипином в отношении снижения артериального давления, измеренного на визитах к врачу и в домашних условиях, у пациентов с ранее неэффективной терапией, основанной на использовании сартанов. При неэффективной терапии сартанами с любыми другими антигипертензивными препаратами следует рассмотреть перевод пациентов на прием фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, Guallar E, Hong Y, Lackland DT et al. Systematic Review for the 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 Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e116–35. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000067
2. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* (London, England). 2012;380(9859):2224–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8
3. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317(2):165–82. DOI: 10.1001/jama.2016.19043
4. Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shal'nova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M. et al. Arterial hypertension among persons aged 25-64: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4–14. [Russian: Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гагатонова Т.М. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль по материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
5. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-Induced Hypertension: Interaction of Neurohumoral and Renal Mechanisms. *Circulation Research*. 2015;116(6):991–1006. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305697
6. Skibitsky V.V., Fendrikova A.V., Opolskaya S.V. Antihypertensive and vasoprotective effectiveness of the chronopharmacotherapy in patients with arterial hypertension after acute cerebrovascular accident. *Kardiologiya*. 2019;59(1S):25–33. [Russian: Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Опольская С.В. Антигипертензивная и вазопротективная эффективность хронофармакотерапии у больных артериальной гипертензией, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения *Кардиология*. 2019;59(1S):25-33]. DOI: 10.18087/cardio.2537
7. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A, Smolensky MH. Hypertension: New perspective on its definition and clinical management by bedtime therapy substantially reduces cardiovascular disease risk. *European Journal of Clinical Investigation*. 2018;48(5):e12909. DOI: 10.1111/eci.12909
8. Palmer MJ, Barnard S, Perel P, Free C. Mobile phone-based interventions for improving adherence to medication prescribed for the primary prevention of cardiovascular disease in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;6:CD012675. DOI: 10.1002/14651858.CD012675.pub2
9. Etebari F, Pezeshki MZ, Fakour S. Factors related to the non-adherence of medication and nonpharmacological recommendations in high blood pressure patients. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*. 2019;11(1):28–34. DOI: 10.15171/jcvtr.2019.05
10. Hedna K, Hakkarainen KM, Gyllensten H, Jönsson AK, Andersson Sundell K, Petzold M et al. Adherence to Antihypertensive Therapy and Elevated Blood Pressure: Should We Consider the Use of Multiple Medications? *PLOS ONE*. 2015;10(9):e0137451. DOI: 10.1371/journal.pone.0137451
11. Glezer M.G. The Use of Fixed Perindopril A/Amlodipine Combination Provides High Compliance to Therapy, Effective and Safe Arterial Pressure Lowering in Patients With Previous Ineffective Therapy. The POTENTIAL Program. *Kardiologiya*. 2015;55(12):17–24. [Russian: Глезер М.Г. Использование фиксированной комбинации периндоприла А/амлодипина обеспечивает высокую приверженность к терапии, эффективное и безопасное снижение артериального давления у пациентов с ранее неэффективной комбинированной терапией. Программа ПОТЕНЦИАЛ. *Кардиология*. 2015;55(12):17-24]
12. Glezer M.G., Deev A.D. How to Increase the Effectiveness of Antihypertensive Therapy in Clinical Practice: Results of the Russian Observational Program FORSAZH. *Kardiologiya*. 2016;56(1):18–24. [Russian: Глезер М.Г., Деев А.Д. от имени участников программы ФОРСАЖ. Как увеличить эффективность антигипертензивной терапии в реальной клинической практике: результаты российской наблюдательной программы ФОРСАЖ. *Кардиология*. 2016;56(1):18-24]. DOI: 10.18565/cardio.2016.1.13-24
13. Kotovskaya Yu.V., Villevalde S.V., Tigai Zh.G., Kobalava Zh.D. Hypertensive patients' adherence, motivation, and awareness during fixed-dose perindopril A and amlodipine combination treatment (Results of the CONSTANTА trial). *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(2):64–9. [Russian: Котовская Ю.В., Виллевальде С.В., Тигаи Ж.Г., Кобалава Ж.Д. Приверженность, мотивация и осведомленность больных артериальной гипертензией при лечении фиксированной комбинацией периндоприла А и амлодипина (результаты исследования КОНСТАНТА). *Терапевтический архив*. 2015;87(2):64-9]. DOI: 10.17116/terarkh201587264-69
14. Druzhilov M.A., Kuznetsova T.Yu. Internal obesity as a risk factor for arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;4:7–12. [Russian: Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Висцеральное ожирение как фактор риска артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2019;4:7-12]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-4-7-12
15. Dobrynina N.V., Yakushin S.S. Effective blood pressure reduction: results of the regional program "DOVERIE." *Russian Journal of Cardiology*. 2018;12:57–63. [Russian: Добрынина Н.В., Якушин С.С. Эффективное снижение артериального давления: результаты региональной программы «ДОВЕРИЕ». *Российский кардиологический журнал*. 2018;12:57-63]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-57-63
16. Ivanovic B, Tadic M. Hypercholesterolemia and Hypertension: Two Sides of the Same Coin. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2015;15(6):403–14. DOI: 10.1007/s40256-015-0128-1
17. Chopra I, Kamal KM. Factors Associated With Therapeutic Goal Attainment in Patients With Concomitant Hypertension and Dyslipidemia. *Hospital Practice*. 2014;42(2):77–88. DOI: 10.3810/hp.2014.04.1106
18. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2003;361(9364):1149–58. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12948-0
19. Di Martino M, Esposti LD, Filigheddu F, Veronesi C, Salerno G, Saragoni S et al. Use of antihypertensive and lipid-lowering drugs: the management of cardiovascular risk in clinical practice. *Journal of Human Hypertension*. 2007;21(1):53–9. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002102
20. Tanabe A, Asayama K, Hanazawa T, Watabe D, Nomura K, Okamura T et al. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram as a predictor of success in home blood pressure control: HOMED-BP study. *Hypertension Research*. 2017;40(5):504–10. DOI: 10.1038/hr.2016.176
21. Astashkin E.I., Glezer M.G. Mechanisms of combined action of ace inhibitors and calcium antagonists in arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(3):72–7. [Russian: Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Механизмы комбинированного действия ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов кальция при артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;12(3):72-7]. DOI: 10.15829/1728-8800-2013-3-72-77

22. Ogilvie RI, Anand S, Roy P, De Souza S. Perindopril for Control of Blood Pressure in Patients with Hypertension and Other Cardiovascular Risk Factors: An Open-Label, Observational, Multicentre, General Practice-Based Study. *Clinical Drug Investigation*. 2008;28(11):673–86. DOI: 10.2165/00044011-200828110-00001
23. Ionescu D-D. Antihypertensive Efficacy of Perindopril 5–10 mg/day in Primary Health Care: An Open-Label, Prospective, Observational Study. *Clinical Drug Investigation*. 2009;29(12):767–76. DOI: 10.2165/11319700-000000000-00000
24. Bahl VK, Jadhav UM, Thacker HP. Management of hypertension with the fixed combination of perindopril and amlodipine in daily clinical practice: results from the STRONG prospective, observational, multicenter study. *American Journal of Cardiovascular Drugs: Drugs, Devices, and Other Interventions*. 2009;9(3):135–42. DOI: 10.2165/00129784-200909030-00001
25. Degli Esposti L, Perrone V, Veronesi C, Gambera M, Nati G, Perone F et al. Modifications in drug adherence after switch to fixed-dose combination of perindopril/amlodipine in clinical practice. Results of a large-scale Italian experience. The amlodipine-perindopril in real settings (AMPERES) study. *Current Medical Research and Opinion*. 2018;34(9):1571–7. DOI: 10.1080/03007995.2018.1433648
26. Mancía G, Asmar R, Amodeo C, Mourad J-J, Taddei S, Gamba MAA et al. Comparison of single-pill strategies first line in hypertension: perindopril/amlodipine versus valsartan/amlodipine. *Journal of Hypertension*. 2015;33(2):401–11. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000409
27. Poulter NR, Dolan E, Gupta AK, O'Brien E, Whitehouse A, Sever PS. Efficacy and Safety of Incremental Dosing of a New Single-Pill Formulation of Perindopril and Amlodipine in the Management of Hypertension. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2019;19(3):313–23. DOI: 10.1007/s40256-018-00314-4
28. Satoh M, Maeda T, Hoshida S, Ohkubo T. Is antihypertensive treatment based on home blood pressure recommended rather than that based on office blood pressure in adults with essential hypertension? (meta-analysis). *Hypertension Research*. 2019;42(6):807–16. DOI: 10.1038/s41440-019-0221-y
29. Shimbo D, Abdalla M, Falzon L, Townsend RR, Muntner P. Studies comparing ambulatory blood pressure and home blood pressure on cardiovascular disease and mortality outcomes: a systematic review. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2016;10(3):224–234.e17. DOI: 10.1016/j.jash.2015.12.013
30. Breaux-Shropshire T, Judd E, Vucovich L, Shropshire T, Singh S. Does home blood pressure monitoring improve patient outcomes? A systematic review comparing home and ambulatory blood pressure monitoring on blood pressure control and patient outcomes. *Integrated Blood Pressure Control*. 2015;8:43–9. DOI: 10.2147/IBPC.S49205
31. Parati G, Ochoa JE, Salvi P, Lombardi C, Bilo G. Prognostic Value of Blood Pressure Variability and Average Blood Pressure Levels in Patients With Hypertension and Diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(Supplement\_2):S312–24. DOI: 10.2337/dcS13-2043
32. Dyakov I.N., Glezer M.G. Evaluation of the pharmacoeconomic efficacy of prestance in the treatment of hypertensive patients on the basis of the results of the POTENTIAL program. *Терапевтический архив*. 2016;88(11):83–90. [Russian: Дьяков И.Н., Глезер М.Г. Оценка фармакоэкономической эффективности препарата Престанс при лечении больных артериальной гипертензией на основе результатов программы ПОТЕНЦИАЛ. *Терапевтический архив*. 2016;88(11):83–90]. DOI: 10.17116/terarkh2016881183-90

Поступила 12.05.19 (Received 12.05.19)