

Российская наблюдательная программа АЛГОРИТМ: реализация идеи комбинированной антигипертензивной и гиполипидемической терапии для достижения клинического результата в рутинной клинической практике

Дмитрий Александрович Напалков* от имени участников наблюдательной программы АЛГОРИТМ

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Цель. Изучить клинические исходы (достижение целевого уровня артериального давления [АД]) и переносимость антигипертензивной и гиполипидемической терапии фиксированными комбинациями индапамид/периндоприл, амлодипин/периндоприл, амлодипин/индапамид/периндоприл и розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) высокого и очень высокого риска в реальной клинической практике.

Материал и методы. В наблюдательную программу было включено 16788 пациентов из 104 городов Российской Федерации. Продолжительность наблюдения – 12 нед. Все пациенты осуществляли 3 контрольных визита. Исходно проводилась оценка анамнестических данных: ранее проводившаяся антигипертензивная терапия, АД, ЧСС, уровень общего холестерина (по данным лабораторных исследований, проведенных не ранее, чем 6 мес назад). На визите 1, на визите 2 и на визите 3 проводилось контрольное измерение АД, оценка приверженности терапии, при необходимости проводилась коррекция антигипертензивной терапии, а на визите 3 определялся уровень общего холестерина на фоне лечения.

Результаты. Средний возраст пациентов был $60,6 \pm 10,2$ лет; мужчины составили 42,2% обследованных, женщины – 57,8%. Пациенты, у которых была зафиксирована систоло-диастолическая АГ (АД > 140/90 мм рт.ст.) перед включением в наблюдательную программу АЛГОРИТМ, составили 73,9% (n=12413) из общего числа участников. Средний уровень систолического АД исходно (по анамнестическим данным) составлял $162,94 \pm 13,07$ мм рт.ст., уровень диастолического АД – $93,43 \pm 8,61$ мм рт.ст. Как и ожидалось, российская популяция более чем на 90% состоит из пациентов с АГ очень высокого (57%; n=9586) и высокого (35,9%; n=6022) добавочного риска. Несмотря на то, что подавляющее большинство пациентов с АГ имели высокий и очень высокий добавочный риск, более трети пациентов получали монотерапию для коррекции уровня АД (36,8%; n=6182), при этом 13,8% пациентов (n=2321) ранее вообще не получали антигипертензивную терапию. По результатам терапии комбинированными препаратами, основанными на периндоприле, у 92,7% пациентов удалось достичь целевых цифр АД на уровне < 140/90 мм рт.ст. Средний уровень систолического АД снизился с $162,94 \pm 13,07$ мм рт.ст. до $127,80 \pm 7,56$ мм рт.ст., а уровень диастолического АД – с $93,43 \pm 8,61$ мм рт.ст. до $78,54 \pm 5,59$. Приверженность проводимой терапии в более чем в 97% случаев была признана очень высокой и высокой. На большой выборке пациентов было зафиксировано всего 10 эпизодов нежелательных явлений за 12 нед проводимого лечения.

Заключение. В российской популяции 73,9% пациентов с АГ высокого и очень высокого риска не достигают целевых цифр АД. Применение комбинированной терапии, основанной на фиксированных комбинациях с периндоприлом, позволяет в течение 12 нед достичь эффективного контроля АД у 93% пациентов с АГ высокого и очень высокого риска при хорошей переносимости лечения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, целевое артериальное давление, фиксированные комбинации, периндоприл, эпидемиология.

Для цитирования: Напалков Д.А. от имени участников наблюдательной программы АЛГОРИТМ. Российская наблюдательная программа АЛГОРИТМ: реализация идеи комбинированной антигипертензивной и гиполипидемической терапии для достижения клинического результата в рутинной клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(6):779-788. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-6-779-788

Russian Trial ALGORITHM: Implementation of Combined Antihypertensive and Hypolipidemic Treatment for Clinical Efficacy Achievement in Routine Clinical Practice

Dmitry A. Napalkov* on Behalf of the Participants in the ALGORITHM Trial
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Aim. To study the clinical outcomes (achievement of target blood pressure [BP]) and tolerability of antihypertensive and hypolipidemic therapy with fixed combinations of indapamide/perindopril, amlodipine/perindopril, amlodipine/indapamide/perindopril and rosuvastatin in patients with hypertension and high/very high cardiovascular risk in real clinical practice.

Material and methods. The study included 16,788 patients from 104 cities of the Russian Federation. The duration of observation was 12 weeks. All patients had three monitoring visits. BP level was measured twice during the visits: the arithmetic mean of the obtained parameters was calculated. The results of the study were analyzed and presented by descriptive statistics.

Results. The average age of the patients was 60.6 ± 10.2 years; 42.2% of the patients were men and 57.8% women. Patients who demonstrated systolic-diastolic hypertension (BP > 140/90 mm Hg) at the initial visit accounted for 73.9% (n=12,413) of the total number of participants. The average level of systolic BP at the inclusion into the study was 162.94 ± 13.07 mm Hg, the level of diastolic BP was 93.43 ± 8.61 mm Hg. As expected, the Russian population consists of over 90% of patients with very high (57%; n=9,586) and high (35.9%; n=6,022) additional cardiovascular risk. Despite the fact that the overwhelming majority of patients with hypertension had a high and very high additional risk, more than a third of patients received monotherapy to control their BP level (36.8%; n=6,182), while 13.8% of patients (n=2,321) had never received antihypertensive therapy before. According to the results of therapy with combination drugs based on perindopril, 92.7% of patients managed to reach the target BP levels of < 140/90 mm Hg. After treatment the average level of systolic BP decreased from 162.94 ± 13.07 mm Hg to 127.80 ± 7.56 mm Hg, and the level of diastolic BP – from 93.43 ± 8.61 mm Hg to 78.54 ± 5.59 . Adherence to the treatment in more than 97% of cases was recognized as very high and high. Only 10 adverse events were recorded on a large sample of patients during 12 weeks of treatment.

Conclusion. In the Russian population, 73.9% of patients with hypertension and high/very high risk do not achieve the target BP levels. Application of combined therapy based on fixed combinations with perindopril allows achieving effective BP control in 93% of patients with hypertension having high and very high risk during 12 weeks with good tolerability of treatment.

Keywords: hypertension, target blood pressure, fixed combinations, perindopril, epidemiology.

For citation: Napalkov D.A. on Behalf of the Participants in the ALGORITHM Study. Russian Trial ALGORITHM: Implementation of Combined Antihypertensive and Hypolipidemic Treatment for Clinical Efficacy Achievement in Routine Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(6):779-788. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-6-779-788

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): dminap@mail.ru

Received / Поступила: 26.11.2019

Accepted / Принята в печать: 08.12.2019

Контроль уровня артериального давления (АД) в сочетании с лечением дислипидемии составляет основу успешного снижения сердечно-сосудистого риска в любой популяции. Европейские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) 2018 г. вновь акцентировали внимание на проблеме приверженности лечению, а также сделали новый стратегический шаг в контроле уровня АД, предлагая (за редким исключением) в качестве первого шага лечения артериальной гипертензии (АГ) комбинированную терапию [1].

Популяционные исследования в Российской Федерации выявляют проблему, связанную с недостаточным контролем уровня АД, и низкую приверженность проводимому лечению. В работе С.А. Шальной и соавт. [2], проведенной в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации» в 7-ми Федеральных округах, было показано, что эффективно контролируют АД не более 21% пациентов. Аналогичные результаты были получены и в ходе реализации программы ЭПОХА-АГ [3], продемонстрировавшие за последние 19 лет рост числа пациентов с АГ в популяции с 35,5 до 43,3%. При этом адекватный контроль АД был достигнут не более чем у 34,9% среди всех леченных пациентов с АГ. Российская программа АЛГОРИТМ по своему дизайну продолжила идеи сходного исследования СИНЕРГИЯ (научный руководитель – член-корр. РАН, проф. О.М. Драпкина), завершеного и опубликованного за год до обновления Европейских рекомендаций по АГ [4]. В многоцентровое наблюдательное исследование СИНЕРГИЯ были включены пациенты с АГ и дислипидемией, которым проводилась комбинированная терапия, включающая один из трех препаратов периндоприла (монопрепарат или фиксированная комбинация с индапамидом либо амлодипином) в сочетании с розувастатином. Около 89-95% пациентов достигли целевых цифр систолического АД, и врачи отметили высокую удовлетворенность проводимой терапией.

Наблюдательная программа АЛГОРИТМ, включившая данные по 16788 пациентам из 104 городов Российской Федерации, была многозадачной. Целью работы была оценка клинических исходов (достижение целевого уровня АД) и переносимости антигипертен-

зивной и гиполипидемической терапии фиксированными комбинациями (ФК) индапамид/периндоприл, амлодипин/периндоприл, амлодипин/индапамид/периндоприл и препаратом розувастатина у пациентов с АГ высокого и очень высокого риска в реальной клинической практике. Для реализации цели программы были сформулированы следующие задачи:

1) выяснение ситуации с контролем уровня АД и показателей липидного обмена в российской популяции;

2) на основании полученных результатов разработать алгоритм назначения ФК индапамид/периндоприл, амлодипин/периндоприл и амлодипин/индапамид/периндоприл;

3) оценить приверженность проводимой терапии;

4) проследить динамику сосудистого возраста у пациентов, группу риска которых можно описать по шкале SCORE.

Материал и методы

Общее количество анкет (исходная популяция) составило 17693 (больше всего пациентов было включено в Москве – 9,5% и Санкт-Петербурге – 4,7%). После исключения некорректно заполненных анкет (около 5%) число пациентов, данные которых были подвергнуты итоговому статистическому анализу, составило 16788.

Протокол наблюдательной программы предусматривал 3 визита. На визите 1 происходило включение пациентов, которые на момент включения по рекомендации врача принимали ФК индапамид/периндоприл (Ко-Перинева®) или амлодипин/периндоприл (Дальнева®) или амлодипин/индапамид/периндоприл (Ко-Дальнева®) в сочетании с розувастатином (Роксера®) и добровольно подписали информированное согласие на участие в наблюдательной программе. Пациенты, включенные в наблюдательную программу, сами приобретали препараты Ко-Перинева®, Дальнева®, Ко-Дальнева® и Роксера®, либо им были предложены эти препараты (в соответствии с международными непатентованными наименованиями и дозами) в аптечной сети.

Исходно проводилась оценка анамнестических данных: ранее проводившаяся антигипертензивная терапия, АД, частота сердечных сокращений (ЧСС),

уровень общего холестерина (по данным лабораторных исследований, проведенных не ранее, чем 6 мес назад). На визите 1, на визите 2 и на визите 3 проводилось контрольное измерение АД, оценка приверженности терапии, при необходимости проводилась коррекция антигипертензивной терапии, а на визите 3 определялся уровень общего холестерина на фоне лечения. Уровень АД на визитах измерялся дважды: рассчитывалось среднее арифметическое из полученных показателей. Оценка комплаентности проводилась со слов пациента: низкая – нарушение режима терапии >2 раз/нед, средняя – нарушение режима терапии 1-2 раз/нед, высокая – нарушение режима терапии <1 раз/нед, очень высокая – нарушения режима терапии не было.

По результатам программы рассчитывалась динамика сосудистого возраста. Определение **сосудистого возраста** было предложено J.I. Cuende с соавт. [6], оно основано на модифицированной шкале SCORE и отражает возраст гипотетического пациента без факторов риска, но с таким же сердечно-сосудистым риском как у реального пациента и с рассчитанной для него шкалой SCORE. Так, например, для стран с высоким уровнем сердечно-сосудистого риска 1% по шкале SCORE соответствует сосудистому возрасту около 58 лет для женщин и около 47 лет для мужчин; при риске 5% сосудистый возраст женщины составляет уже около 73 лет, а для мужчин – около 64 лет; при риске 10% сосудистый возраст женщины составляет около 82 лет, а для мужчин – около 74 лет.

Результаты

Общая характеристика включенных в наблюдательную программу пациентов

Средний возраст пациентов был $60,6 \pm 10,2$ лет; мужчины составили 42,2% обследованных, женщины – 57,8%. Курильщиками являлись 34% пациентов ($n=5598$), что свидетельствует о сохраняющейся в популяции проблеме, связанной с этой вредной привычкой.

Пациенты, у которых исходно была зафиксирована систоло-диастолическая АГ (АД >140/90 мм рт.ст.), составили 73,9% из общего числа участников ($n=12\,413$); у 23,9% ($n=4018$) пациентов были зафиксированы нецелевые цифры систолического АД (>140 мм рт.ст.), у 2,1% ($n=357$) пациентов – нецелевые цифры диастолического АД (>90 мм рт.ст.). Средний уровень систолического АД до включения в программу (анамнестически) составлял $162,94 \pm 13,07$ мм рт.ст., уровень диастолического АД – $93,43 \pm 8,61$ мм рт.ст. Средняя ЧСС составила 75,38 уд/мин. Пациенты с уровнем общего холестерина более 5 ммоль/л составили 93% ($n=15268$) от общего числа обследованных.

В зависимости от стадии артериальной гипертензии (гипертонической болезни) пациенты подразделились следующим образом: подавляющее большинство пациентов имели АГ 2-й (52,5%; $n=8814$) и 3-й стадии (42,1%; $n=7068$). Половина пациентов (51,9%; $n=8562$) имели АГ 2-й степени, 30,5% ($n=5024$) – АГ 3-й степени, и только 17,6% ($n=2901$) – АГ 1-й степени. Как и ожидалось, популяция на более чем 90% состоит из пациентов с АГ очень высокого (57%; $n=9586$) и высокого (35,9%; $n=6022$) добавочного риска.

Из сопутствующих заболеваний у пациентов с АГ, включенных в наблюдательную программу АЛГОРИТМ, чаще всего встречались ожирение (53,7%; $n=9015$), ишемическая болезнь сердца (35,5%; $n=5963$), сахарный диабет (30,6%; $n=5145$), заболевания периферических артерий (22,7%; $n=3803$), инфаркт миокарда в анамнезе (15,7%; $n=2638$) и инсульт в анамнезе (10,4%; $n=1751$).

Несмотря на то, что подавляющее большинство пациентов с АГ имели высокий и очень высокий добавочный риск, требующий назначения комбинированной антигипертензивной терапии, **более трети (!)** пациентов получали монотерапию для коррекции уровня АД (36,8%; $n=6182$). Практически столько же пациентов принимали комбинацию из 2-х антигипертензивных препаратов (34,6%; $n=5812$), 12,6% ($n=2114$) – из 3-х, 2,1% ($n=353$) – из 4-х и 0,04% ($n=6$) – из 5 антигипертензивных препаратов. При этом 13,8% пациентов ($n=2321$) ранее вообще не получали антигипертензивную терапию.

Исходная антигипертензивная терапия (анамнестический анализ)

Распределение исходной (до получения ФК, содержащих периндоприл) антигипертензивной терапии в зависимости от класса принимаемого препарата представлено на рис. 1.

Получены достаточно интересные данные по предпочтениям в назначениях внутри классов антигипертензивных средств и наиболее частым дозировкам, используемым в лечении. Далее речь пойдет о препаратах, назначавшихся не менее чем у 5% от общего числа включенных в наблюдательную программу пациентов.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Самым часто назначаемым препаратом из данного класса оказался эналаприл – в 49,5% случаев (наиболее часто используемая дозировка составила 20 мг/сут). У 25,2% пациентов использовался лизиноприл (10 мг/сут) и у 15,6% – периндоприл (4 мг/сут).

Антагонисты рецепторов к ангиотензину II. Среди наиболее используемых представителей класса сар-

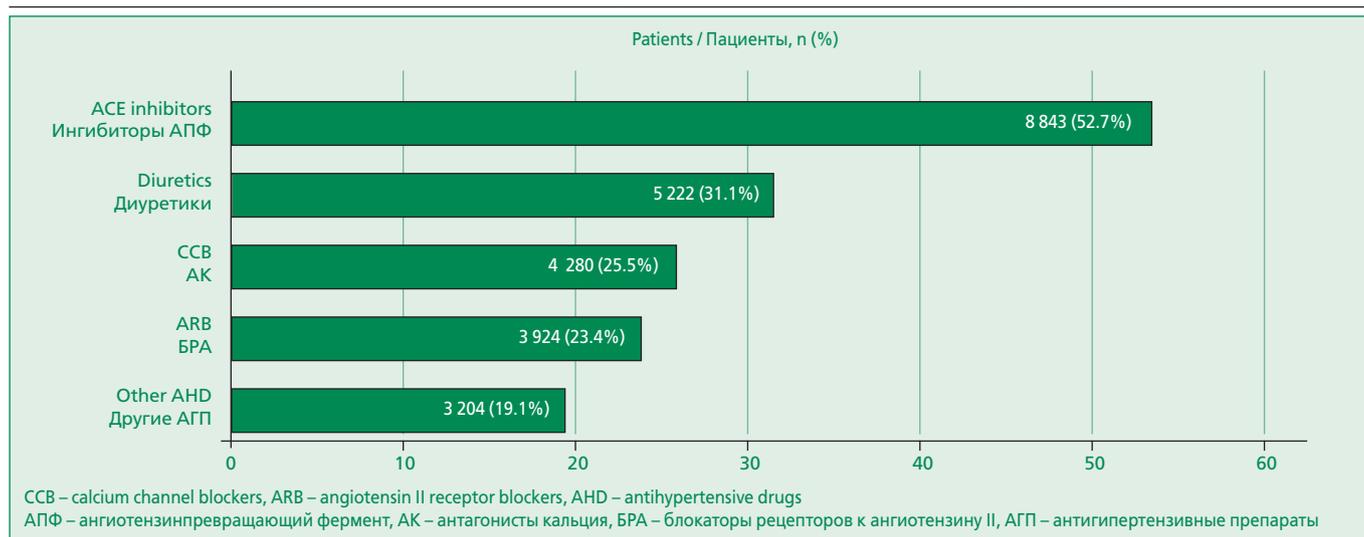


Figure 1. Initial antihypertensive therapy depending on the class of the drug

Рисунок 1. Ранее назначенная антигипертензивная терапия в зависимости от класса принимаемого препарата.

танов оказались лозартан (63,9% пациентов; наиболее частая дозировка – 50 мг/сут) и валсартан (27,2%; самая частая дозировка – 80 мг/сут). Остальные препараты класса назначались менее чем в 5% случаев.

Диуретики. Наиболее популярным диуретиком оказался индапамид (62,6% пациентов) с дозировкой 2,5 мг/сут. У 25,4% пациентов назначался гидрохлоротиазид (чаще всего – 12,5 мг/сут) и у 6,1% пациентов – торасемид (5 мг/сут).

Антагонисты кальция. Безусловным лидером данного класса является амлодипин (89,2% пациентов, самая распространенная доза – 5 мг/сут). Достаточно неожиданно 5% порог преодолел нифедипин (6,1%) в наиболее часто назначаемой дозе 20 мг/сут. Остальные представители класса антагонистов кальция назначались крайне редко.

Другие антигипертензивные средства. Среди представителей других классов антигипертензивных препаратов лидером среди назначений оказался бисопролол (63,9%; наиболее частая дозировка – 5 мг/сут). У 14% (n=448) пациентов в качестве терапии применялся метопролол в наиболее частой дозировке 50 мг/сут и у 11,1% (n=357) – моксонидин в дозе 0,2 мг/сут.

Анализируя современные тенденции выбора препаратов и дозировок в антигипертензивной терапии в Российской Федерации, можно прийти к следующим выводам:

1) В целом выбор антигипертензивных препаратов соответствует Национальным и Европейским рекомендациям, однако обращает на себя внимание недостаточное применение целевых доз антигипертензивных препаратов, например: более частое применение периндоприла в дозе 4, а не 8 мг/сут, лозартана в дозе 50, а не 100 мг/сут, валсартана – 80, а не 160 мг/сут.

2) В более чем 5% случаев применялись нифедипин и моксонидин, не являющиеся терапией первого ряда для лечения АГ.

3) Очень большая (почти у 2/3 пациентов) частота использования бисопролола заставляет задуматься о том, что у ряда пациентов он мог использоваться без достаточных на то оснований (ИБС – 35,5%; инфаркт миокарда в анамнезе – 15,7% пациентов).

Гиполипидемическая терапия (анамнестический анализ)

Из общего числа включенных в наблюдательную программу пациентов 57,1% ранее не получали гиполипидемической терапии, что в популяции АГ высокого и очень высокого риска можно расценить как недостаточно эффективный контроль факторов риска.

У остальных пациентов самыми назначаемыми статинами оказались аторвастатин (27,8%; чаще всего в дозе 10 или 20 мг), симвастатин (8,9%; 20 мг) и розувастатин (6,0%; 10 мг).

Из представленных данных можно сделать вывод, что гиполипидемическая терапия назначается пациентам с АГ высокого и очень высокого риска недостаточно, а если и назначается, то в неадекватных дозах.

Коррекция проводимой терапии

На стартовом визите (после подписания информированного согласия) при необходимости проводилась коррекция антигипертензивной терапии. В зависимости от принимаемой терапии пациентов разделили на три группы, которые оказались сопоставимыми по численности: ФК периндоприл/индапамид (Ко-Перинева®; 32,4%; n=5444), ФК периндоприл/амлодипин (Дальнева®; 31,9%; n=5361) и ФК периндоприл/индапамид/амлодипин (Ко-Дальнева®;

35,4%; n=5947), розувастатин (Роксера®) в данной программе был назначен 98,2% пациентам (n=16492).

Врачи, участвовавшие в наблюдательной программе, самостоятельно определяли выбор и интенсивность антигипертензивной и гиполипидемической терапии в случае необходимости коррекции схемы.

В группе Ко-Перинева® (индапамид/периндоприл) чаще всего пациенты переводились на ФК с максимальными дозами препаратов 2,5/8 мг (54,2% из пациентов группы), у 39,7% пациентов из данной группы была выбрана средняя доза – 1,25/4 мг, а у остальных 6,2% пациентов – минимальная доза 0,625/2 мг.

В группе Дальнева® (амлодипин/периндоприл) у 36,8% пациентов был сделан выбор в пользу дозировки 5/8 мг, у 27,3% пациентов была назначена максимальная доза 10/8 мг, 25,0% пациентов получили стартовую дозу 5/4 мг и только 10,9% – дозу 10/4 мг.

В группе Ко-Дальнева® (амлодипин/индапамид/периндоприл) чаще всего назначались субмаксимальная и максимальная дозировка препарата: у 38,0% пациентов – доза 5/2,5/8 мг и у 37,6% пациентов – доза 10/2,5/8 мг. У 20,4% пациентов из данной группы применялась доза 5/1,25/4 мг, и только у 3,9% использовалась минимальная тройная комбинация 5/0,625/4 мг.

Что касается статинотерапии, то Роксера® чаще всего на исходном визите назначалась в дозе 10 мг (47,5% от общего числа пациентов), после которой в порядке убывания использовались дозировки 20 мг (25,1%), 15 мг (15,1%) и 5 мг (12,3%).

Оценка клинического результата лечения (визит 1)

К моменту 1-го визита на фоне терапии комбинациями препаратов на основе периндоприла количество

пациентов с систоло-диастолической АГ (АД > 140/90 мм рт.ст.) уменьшилось с 73,9% (на фоне исходной терапии) до 39,4% (на визите 1). Средний уровень систолического АД снизился с 162,94±13,07 мм рт.ст. до 148,97±14,46 мм рт.ст., а уровень диастолического АД – с 93,43±8,61 мм рт.ст. до 87,3±8,50. Таким образом, количество пациентов, нормализовавших АД, уже при промежуточной оценке лечения существенно увеличилось.

Существующая схема была продолжена у 16586 пациентов (93,7% от числа включенных исходно), из них на исходно назначенных дозах препаратов находились 15658 пациентов (94,2%), а 928 пришлось поменять дозировку (5,2%). У 179 пациентов (1%) исходный препарат был заменен на другой.

Наиболее частые изменения дозировок исходных антигипертензивных препаратов представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, изменение дозировки комбинированных препаратов, содержащих периндоприл, во всех случаях происходило в сторону увеличения и по причине недостаточной эффективности. Чаще всего врачи увеличивали дозы ФК амлодипин/индапамид/периндоприл (335 случаев); дозы ФК амлодипин/периндоприл (265 случаев) и ФК индапамид/периндоприл (217 случаев) увеличивались реже. Из этих данных можно сделать осторожный вывод о том, что назначение Ко-Перинева® пациентам, как правило, с меньшей степенью АГ реже требовало увеличения ее дозы, тогда как в более тяжелых случаях АГ врачи «тестировали» более мягкий режим антигипертензивной терапии, который приходилось усиливать при работе с препаратами Дальнева® и Ко-Дальнева®.

Всего лишь в 173 случаях (1% от общего числа пациентов) была произведена замена антигипертензив-

Table 1. The most frequent dose changes of the initial antihypertensive drugs (due to insufficient efficacy) for visit 1

Таблица 1. Наиболее частые изменения доз исходных антигипертензивных препаратов (вследствие недостаточной эффективности) на визите 1

Исходно назначенная фиксированная комбинация и ее доза	Новая доза препарата	Число замен
Индапамид/периндоприл 1,25/4 мг	2,5/8 мг	171
Индапамид/периндоприл 0,625/2 мг	1,25/4 мг	46
Амлодипин/периндоприл 5/4 мг	5/8 мг	102
Амлодипин/периндоприл 5/4 мг	10/8 мг	26
Амлодипин/периндоприл 5/8 мг	10/8 мг	93
Амлодипин/периндоприл 10/4 мг	10/8 мг	44
Амлодипин/индапамид/периндоприл 5/2,5/8 мг	10/2,5/8 мг	175
Амлодипин/индапамид/периндоприл 5/1,25/4 мг	5/2,5/8 мг	99
Амлодипин/индапамид/периндоприл 5/1,25/4 мг	10/2,5/8 мг	38
Амлодипин/индапамид/периндоприл 5/0,625/2	5/1,25/4 мг	23

Table 2. The most common replacements for fixed dose perindopril based combination (due to insufficient efficacy) for visit 1

Таблица 2. Наиболее частые замены комбинированных препаратов на основе периндоприла (вследствие недостаточной эффективности) на визите 1

Исходно назначенная фиксированная комбинация и ее доза	Новая фиксированная комбинация и ее доза	Число замен
Индапамид/периндоприл 2,5/8 мг	Амлодипин/индапамид/ периндоприл 5/2,5/8 мг	43
Амлодипин/периндоприл 10/8 мг	Амлодипин/индапамид/ периндоприл 10/2,5/8 мг	20
Амлодипин/периндоприл 5/8 мг	Амлодипин/индапамид/ периндоприл 5/2,5/8 мг	19
Амлодипин/индапамид/ периндоприл 2,5/8 мг	Амлодипин/индапамид/ периндоприл 10/2,5/8 мг	12

ного препарата. Наиболее частые замены одного антигипертензивного препарата на другой представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, на данном визите замена препаратов также была связана с недостаточной эффективностью терапии. В большинстве случаев достичь целевого эффекта не позволяла ФК индапамид/периндоприл в максимальной дозе 2,5/8 мг, что требовало перевода на более мощную ФК амлодипин/индапамид/периндоприл (в общей сложности – 55 замен).

Оценка клинического результата лечения (визит 2)

К моменту 2-го визита на фоне приема комбинированных препаратов на основе периндоприла доля пациентов с систоло-диастолической АГ (АД > 140/90 мм рт.ст.) уменьшилась с 73,9% (исходно) до 8,4% (на визите 2). Средний уровень систолического АД снизился с 162,94±13,07 мм рт.ст. до 134,62±10,18 мм рт.ст., а уровень диастолического АД – с 93,43±8,61 мм рт.ст. до 81,37±6,52. Большая часть пациентов (71,3%) к этому времени достигла целевых цифр как систолического, так и диастолического АД.

Замена антигипертензивного препарата была произведена всего лишь в 199 случаях (1,2% от общего числа пациентов). Наиболее частые замены одного антигипертензивного препарата на другой представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, на данном этапе подбора антигипертензивной терапии при недостаточном эффекте различных дозировок препаратов Ко-Перинева® и Дальнева® в подавляющем большинстве случаев пациенты переводились на препарат Ко-Дальнева®.

Оценка клинического результата лечения (визит 3) по завершении наблюдения

К моменту 3-го визита с помощью терапии комбинированными препаратами, содержащими периндоприл, у 92,7% пациентов удалось достичь целевых цифр АД на уровне < 140/90 мм рт.ст. Более подробное распределение пациентов по достигнутым цифрам АД представлено на рис. 2.

Средний уровень систолического АД снизился с 162,94±13,07 мм рт.ст. исходно до 127,80±7,56 мм рт.ст., а уровень диастолического АД – с 93,43±8,61 мм рт.ст. до 78,54±5,59 (рис. 3).

Оценка приверженности проводимой терапии представлена на рис. 4. Следует отметить, что более чем в 97% случаев она была признана очень высокой и высокой.

Анализ динамики липидного профиля не входил в число основных задач наблюдательной программы АЛГОРИТМ, в ходе которого оценивалось лишь изменение уровня общего холестерина. Тем не менее, число пациентов с уровнем общего холестерина > 5 ммоль/л за время 12-недельного приема розувастатина (Роксера®) снизилось с 93% до 21%. Общий уровень

Table 3. The most common replacements of fixed dose perindopril based combinations (due to insufficient efficacy) at visit 2 compared with the therapy prescribed at visit 1

Таблица 3. Наиболее частые замены ФК на основе периндоприла (вследствие недостаточной эффективности) на визите 2 в сравнении с терапией, назначенной на визите 1

Исходно назначенный препарат и его доза	Новый препарат и его доза	Число замен
Индапамид/периндоприл 2,5/8 мг	Амлодипин/индапамид/ периндоприл 5/2,5/8 мг	30
Амлодипин/периндоприл 10/8 мг	Амлодипин/индапамид/ периндоприл 10/2,5/8 мг	29
Амлодипин/периндоприл 5/8 мг	Амлодипин/индапамид/ периндоприл 5/2,5/8 мг	19
Индапамид/периндоприл 1,25/4 мг	Амлодипин/индапамид/ периндоприл 5/1,25/4 мг	12
ФК – фиксированная комбинация		

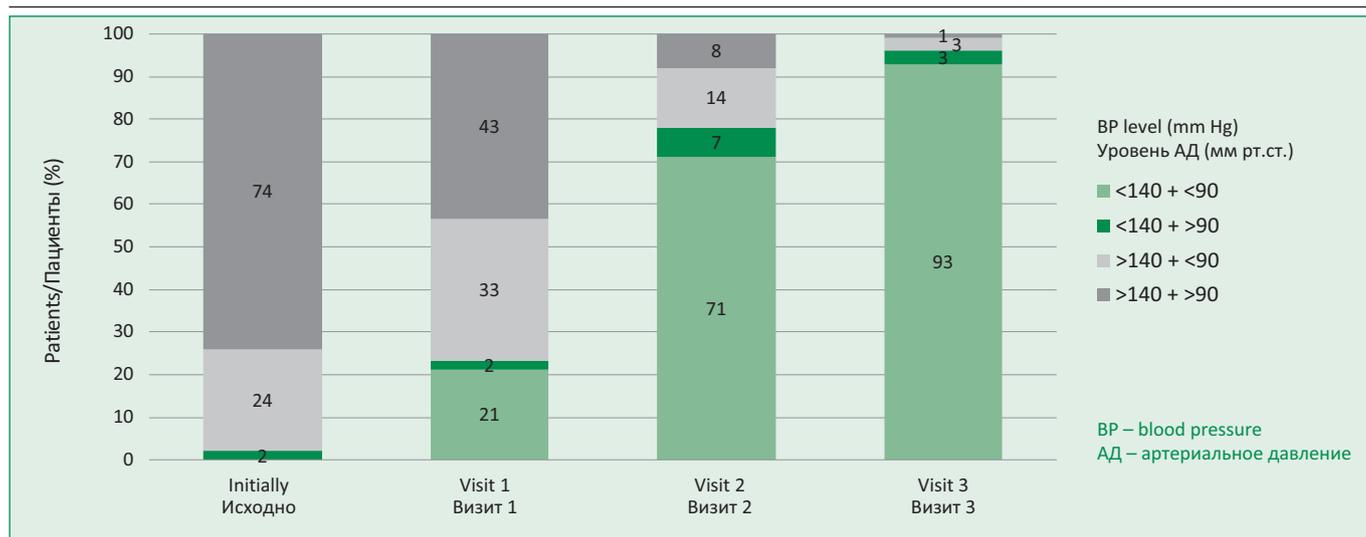


Figure 2. Distribution of patients with achieved target blood pressure levels according to the results of a 12-week treatment with fixed dose perindopril based combinations (n=16788)

Рисунок 2. Распределение пациентов с достигнутыми целевыми уровнями АД по результатам 12-недельного лечения комбинированными препаратами на основе периндоприла (n=16788)

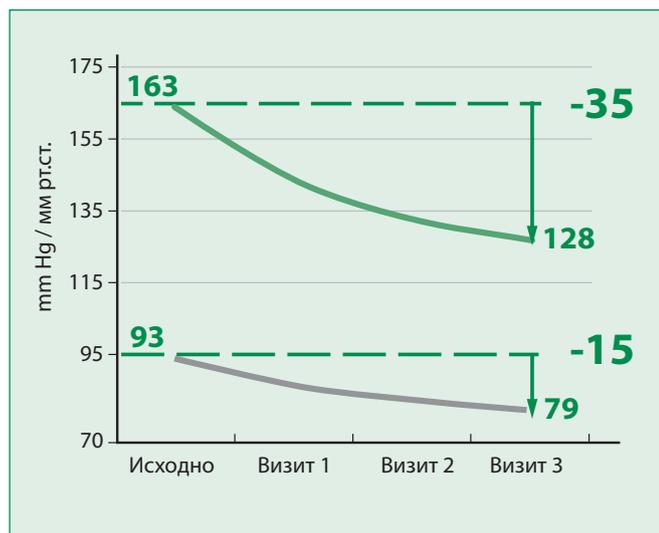


Figure 3. Change in blood pressure reduction after 12 weeks

Рисунок 3. Динамика снижения АД через 12 нед

холестерина на фоне терапии розувастатином снизился в среднем с 6,5 ммоль/л до 4,5 ммоль/л (на 31%).

Показатель сосудистого возраста по методике J.I. Suende с соавт. [6] в анализируемой популяции пациентов, к которым была применена шкала SCORE (пациенты без наличия в анамнезе инфаркта миокарда и инсульта, пациенты без ИБС и сахарного диабета), снизился в среднем с 78,1 до 66,7 лет (на 11,4 года).

Следует также обратить внимание на хороший профиль безопасности комбинаций, основанных на периндоприле. На большой выборке пациентов было зафиксировано всего 10 нежелательных явлений (НЯ) за 12 нед проводимого лечения. Наиболее частыми

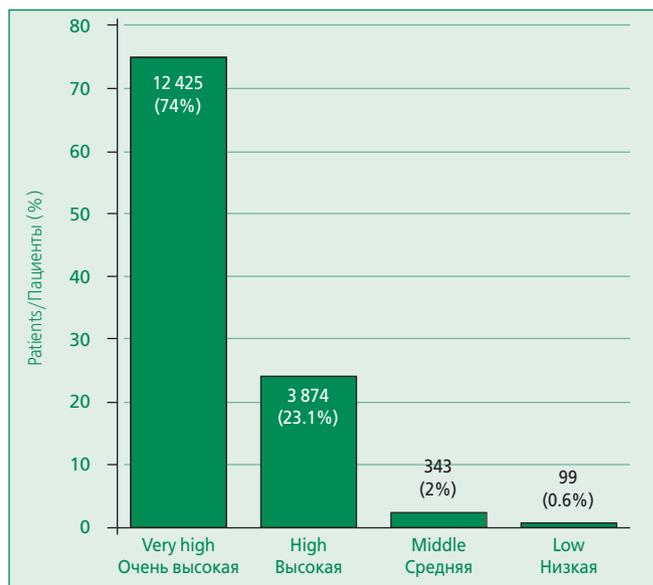


Figure 4. Adherence to therapy with study fixed dose combinations based on the subjective opinion of patients

Рисунок 4. Приверженность проводимой терапии изучаемыми ФК на основе субъективного мнения пациентов

НЯ совершенно ожидаемо стали кашель на фоне приема ингибитора АПФ (n=4) и отеки лодыжек на фоне приема амлодипина (n=3). Все зафиксированные в ходе наблюдательной программы АЛГОРИТМ нежелательные явления представлены в табл. 4.

Обсуждение

АГ продолжает оставаться одним из наиболее значимых факторов риска развития сердечно-сосудистых

Table 4. Adverse events recorded during the 12-week study

Таблица 4. Нежелательные явления, зафиксированные на различных комбинациях с периндоприлом, в ходе 12-недельного лечения

Нежелательные явления	Фиксированная комбинация	Количество НР
Кашель (n=4)	Индапамид/периндоприл 1,25/4 мг	3
	Амлодипин/индапамид/периндоприл 10/2,5/8 мг	1
Отеки лодыжек (n=3)	Амлодипин/ периндоприл 5/8 мг	2
	Амлодипин/ периндоприл 10/8 мг	1
Аллергия (n=1)	Амлодипин/периндоприл 10/8 мг	1
Головная боль (n=1)	Амлодипин/индапамид/периндоприл 5/1,25/4 мг	1
Головокружение (n=1)	Амлодипин/индапамид/периндоприл 5/1,25/4 мг	1

осложнений, таких как инфаркт и инсульт. Несмотря на то, что отказ от курения и контроль уровня холестерина являются не менее значимыми стратегиями профилактики, именно эффективный контроль уровня АД среди всех ключевых факторов риска может быть достигим довольно быстро. Для того чтобы пациент из категории «курящий» перешел в категорию «не курящий», после успешного и стойкого отказа от данной вредной привычки должно пройти не менее 5 лет. На снижение до целевых цифр и удержание уровней общего холестерина и липопротеидов низкой плотности обычно уходит от нескольких нед до нескольких мес, и, несмотря на это, более чем трети пациентов все равно не удается достичь поставленных задач. Для нормализации уровня АД при хорошей кооперативности со стороны пациента и отсутствии инертности со стороны врача необходим срок от нескольких дней до нескольких нед. Так, в нашей наблюдательной программе АЛГОРИТМ через 12 нед терапии комбинациями, основанными на периндоприле, при условии высокой приверженности удалось достичь целевых цифр АД у 93% пациентов, что можно считать очень хорошим показателем.

Наши данные, полученные по результатам наблюдения пациентов из 104 городов России, фактически повторяют результаты исследования ЭПОХА-АГ, включавшего участников из 8-ми субъектов Российской Федерации (Кировская, Нижегородская, Рязанская, Саратовская области, республики Чувашия и Татарстан, Ставропольский и Пермский край) [3]. При проведении очередного среза данных в 2017 г. было выявлено, что только 27,7% участников исследования ЭПОХА-АГ эффективно контролирует уровень АД, а в наблюдательной программе АЛГОРИТМ (если считать пациентов с нецелевым контролем как систолического, так и диастолического АД) эта цифра составила 26,1%.

Пациенты с АГ, включенные в наблюдательную программу АЛГОРИТМ, более чем в 90% случаев имели высокий и очень высокий добавочный риск АГ, и более чем у 80% пациентов в диагнозе была зафиксирована

АГ 2 и 3-й степени. Всем этим пациентам по современным рекомендациям показана комбинированная антигипертензивная терапия, однако на момент начала терапии фиксированными комбинациями на основе периндоприла около половины пациентов (50,6%) получали монотерапию, либо были вовсе без антигипертензивного лечения. Дизайн наблюдательной программы не позволяет сделать выводы о том, связано ли это с низкой приверженностью пациентов или с инертностью врачей; по-видимому, оба фактора играют роль в недостаточном лечении этой группы пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

ИАПФ и сартаны по современным рекомендациям являются краеугольным камнем построения схемы эффективной антигипертензивной терапии [1]. Тем не менее, среди наиболее часто назначаемых представителей данных групп до сих пор широко используются препараты, действие которых не достигает 24 ч при однократном приеме (эналаприл, лизиноприл). Назначение антигипертензивной терапии, распределенной на несколько приемов, давно зарекомендовало себя в клинических исследованиях как малоэффективное, в первую очередь, за счет пропусков пациентами дневных и вечерних доз в повседневной жизни. Итальянское ретроспективное исследование F. Rea с соавт. (2018 г.), включившее 44534 пациентов с АГ, показало, что терапия фиксированными комбинациями (в сравнении с отдельным приемом препаратов) всего лишь за 1 год наблюдения (!) приводила к статистически значимому снижению риска возникновения ишемической болезни сердца на 39% (отношение шансов [ОШ] 0,61; 95% доверительный интервал [95%ДИ] 0,50-0,75; $p < 0,01$), фибрилляции предсердий на 37% (ОШ 0,63; 95%ДИ 0,45-0,88; $p < 0,01$) и достоверно снижала вероятность развития любого сердечно-сосудистого события на 21% (ОШ 0,79; 95%ДИ 0,71-0,88; $p < 0,01$) [5]. В наблюдательной программе АЛГОРИТМ оценка конечных точек не была предусмотрена дизайном, однако достижение

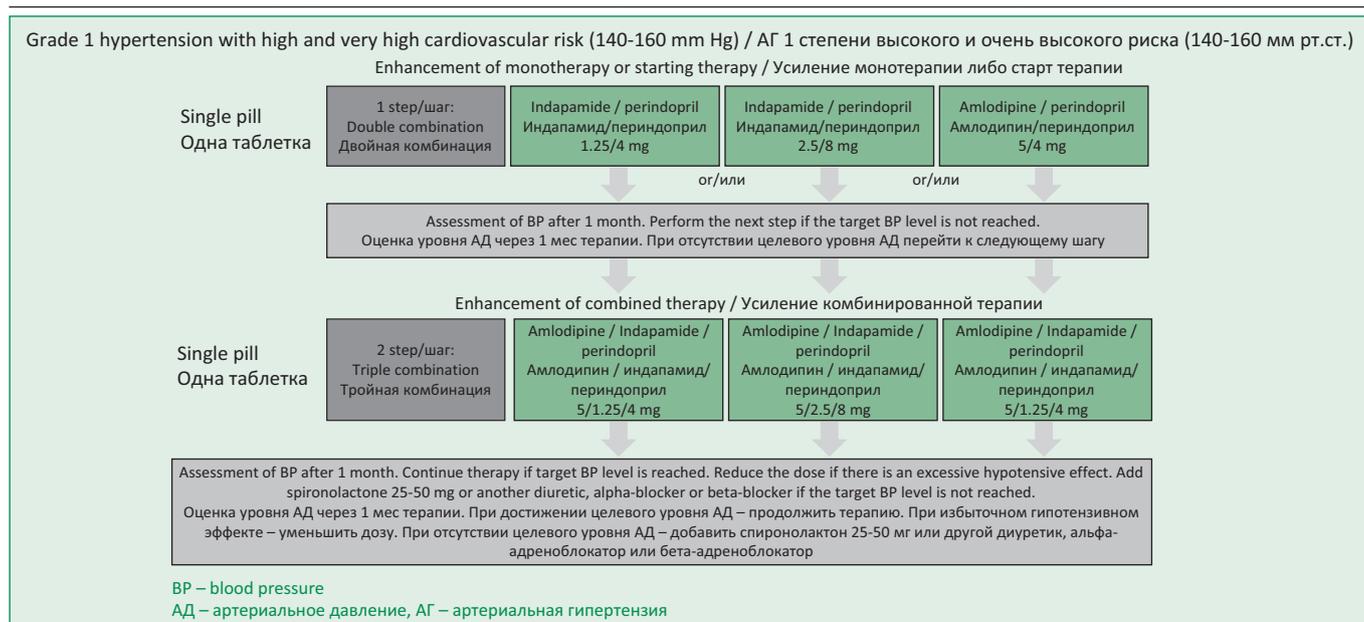


Figure 5. Algorithm for the effective selection of antihypertensive therapy in patients with grade 1 hypertension with high and very high cardiovascular risk with fixed dose perindopril based combinations

Рисунок 5. Алгоритм эффективного подбора антигипертензивной терапии у пациентов с АГ высокого и очень высокого риска, основанный на фиксированных комбинациях с периндоприлом при АГ 1 степени повышения АД

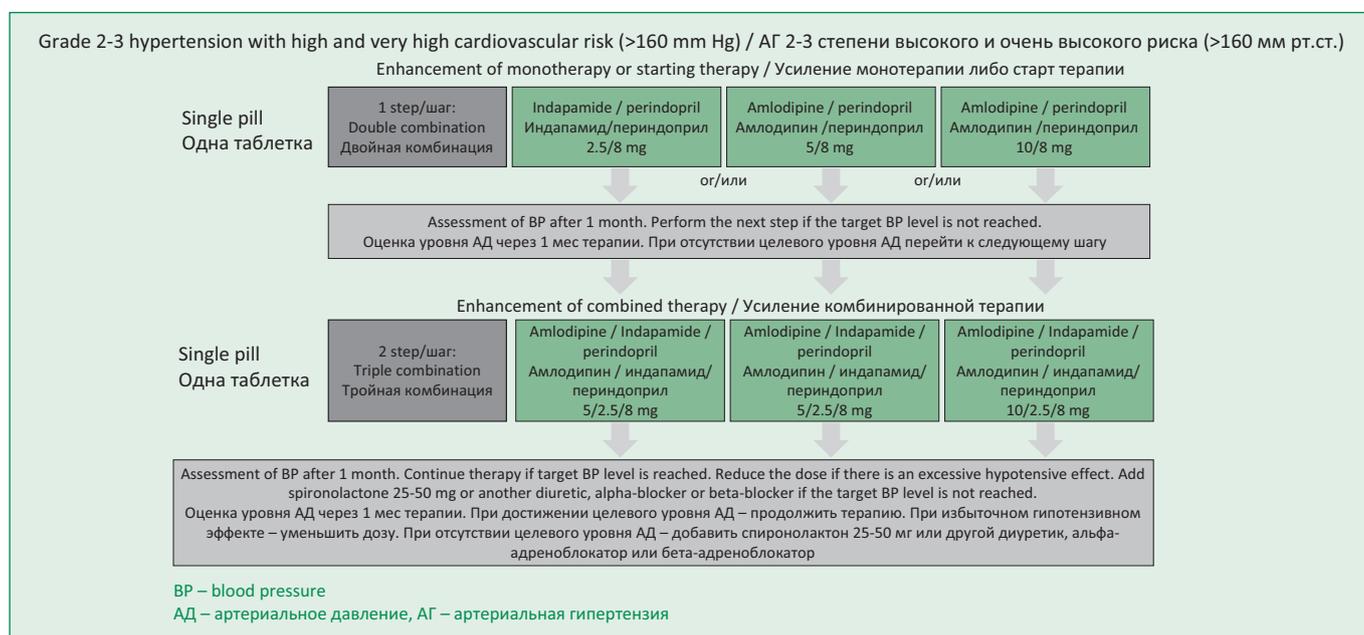


Figure 6. Algorithm for the effective selection of antihypertensive therapy in patients with grade 2-3 hypertension with high and very high cardiovascular risk with fixed dose perindopril based combinations

Рисунок 6. Алгоритм эффективного подбора антигипертензивной терапии у пациентов с АГ высокого и очень высокого риска, основанный на фиксированных комбинациях с периндоприлом при АГ 2-3 степени повышения АД

целевых цифр АД на фоне терапии произошло у 93% пациентов, что можно считать хорошим результатом.

Терапия рекомендованными дозами розувастатина (10-15-20 мг) позволила за 12 нед лечения уменьшить число пациентов с уровнем общего холестерина более 5 ммоль/л с 93% до 21%, что также является хорошим

клиническим результатом. Более детализированная оценка динамики липидного спектра (включая уровни липопротеидов и триглицеридов) не входила в задачи нашей программы.

С учетом имеющихся схем комбинированного лечения АГ в современных рекомендациях, а также рутинной

коррекции доз и замены антигипертензивных препаратов в наблюдательной программе АЛГОРИТМ мы разработали схему ведения пациентов, основанную на использовании периндоприла, позволяющую быстро и эффективно достичь целевых цифр АД у большей части пациентов с высоким и очень высоким дополнительным риском (рис. 5,6).

Заключение

В российской популяции 73,9% пациентов с АГ высокого и очень высокого риска не достигают целевых цифр АД.

По-прежнему при выборе антигипертензивных препаратов сохраняется тенденция к частому (более 1/3 пациентов) назначению монотерапии и выбору

препаратов, эффект которых не достигает 24 ч при однократном применении (эналаприл, лизиноприл).

Применение комбинированной терапии, основанной на фиксированных комбинациях с периндоприлом, позволяет в течение 12 нед достичь эффективного контроля АД у 93% пациентов с АГ высокого и очень высокого риска при хорошей переносимости лечения.

Конфликт интересов. Автор выступает с лекциями для компаний КРКА, Pfizer, Sanofi, Takeda; проводит научные исследования для компании КРКА.

Disclosures. The author gives lectures for KRKA, Pfizer, Sanofi, and Takeda Companies and conducts scientific research for KRKA.

References / Литература

- Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J. 2018;00:1-98. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Shalnova S.A., Balanova Y.A., Konstantinov V.V., et al. Arterial hypertension: prevalence, awareness, antihypertensive pharmaceutical treatment, treatment effectiveness in Russian population. Russian Journal of Cardiology. 2006;(4):45-50 (In Russ.) [Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В., и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский Кардиологический Журнал. 2006;(4):45-50. DOI:10.15829/1560-4071-2006-4-45-50.
- Badin Y.V., Fomin I.V., Belenkov Y.N., et al. EPOHA-AG 1998–2017: dynamics of prevalence, awareness of arterial hypertension, treatment coverage and effective control of blood pressure in the European part of the Russian Federation. Kardiologiya. 2019;59(15):34-42 [Бадин Ю.В., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., и др. ЭПОХА-АГ 1998–2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в Европейской части РФ. Кардиология. 2019;59(15):34-42]. DOI:10.18087/cardio.2445.
- Drapkina O.M. Combination therapy of high-risk patients in real clinical practice. Results of SYNERGY study. Part 1. Antihypertensive branch. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(2):155-163. (In Russ.) [Драпкина О.М. Комбинированная терапия пациентов высокого риска в условиях реальной клинической практики. Результаты исследования СИНЕРГИЯ. Часть 1. Антигипертензивная ветвь. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(2):155-63]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-2-155-163.
- Rea F., Corrao G., Merlino L., Mancia G. Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. Eur Heart J. 2018;39(40):3654-61. DOI:10.1093/eurheartj/ehy420.
- Cuende J.I., Cuende N., Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCOREproject scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. Eur Heart J. 2010;31:2351-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehq205.

About the Author:

Dmitry A. Napalkov – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №1, Sechenov University

Сведения об авторе:

Напалков Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №1, Сеченовский Университет