

Периндоприл в терапии артериальной гипертензии: повышаем комплаенс

Г.С.Аникин^{1,2}, Е.С.Минина², Е.М.Андреевская²

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119992, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ФГБУ Поликлиника №3 Управления делами Президента РФ. 129090, Россия, Москва, пер. Грохольский, д. 31

Проблема комплаенса актуальна при лечении пациентов, страдающих артериальной гипертензией. В обзоре представлены данные о механизмах повышения комплаенса в призмае одного из наиболее исследованных препаратов периндоприла. Отражены аспекты как монотерапии периндоприлом, так и комбинации с индапамидом и амлодипином. Показаны преимущества фиксированных комбинаций. Отдельным аспектом удобства применения лекарственных средств служат диспергируемые формы. Показаны преимущества применения Престариума ОРО – инновационной формы периндоприла, растворимой во рту.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, приверженность лечению, периндоприл.

✉medi321@mail.ru

Для цитирования: Аникин Г.С., Минина Е.С., Андреевская Е.М. Периндоприл в терапии артериальной гипертензии: повышаем комплаенс. Системные гипертензии. 2015; 1: 83–86.

Treatment with perindopril in patients with arterial hypertension: improving compliance

G.S.Anikin^{1,2}, E.S.Minina², E.M.Andreevskaya²

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119992, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2;

²Out-Patient Clinic №3 of Administration of the President of Russian Federation of the Ministry of Health of the Russian Federation. 129090, Russian Federation, Moscow, per. Grokholskii, d. 31

The problem of the compliance is relevant in the treatment of patients with arterial hypertension. The review presents the data to identify mechanisms for improving the compliance in the context of one of the most studied drugs, such as – perindopril. We have indicated the aspects of perindopril monotherapy, as well as in combination with indapamide and amlodipine. We have showed the advantages of fixed combinations. The individual aspect of the easy medicine administration is dispersion form of the drug. This article shows the advantages of usage PrestariumR ORO – innovative form of perindopril, mouth dissolving tablets.

Key words: arterial hypertension, treatment compliance, perindopril.

✉medi321@mail.ru

For citation: Anikin G.S., Minina E.S., Andreevskaya E.M. Treatment with perindopril in patients with arterial hypertension: improving compliance. Systemic Hypertension. 2015; 1: 83–86.

Приверженность пациента лечению часто является определяющим фактором успешности терапии артериальной гипертензии (АГ). Большинство пациентов на приеме врача – это пожилые пациенты, которые чаще страдают сочетанной патологией, что затрудняет достижение целевых значений артериального давления (АД). Так, при наличии АГ и сахарного диабета (СД) целевых значений достигают лишь 34,9% пациентов, а при хронической болезни почек и АГ – лишь 32,3% [1].

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, около 1/2 пациентов с хроническими заболеваниями не соблюдают врачебных назначений, что влечет за собой развитие осложнений и повышение смертности. При этом надо отметить два важных момента. Первый – нарушение режима лечения – сводит к минимуму эффективность проводимой терапии даже самым дорогим и хорошим препаратом. В лучшем случае состояние пациента остается стабильным, в худшем – врачи наблюдают прогрессирование болезни. Второй – достаточно частая переоценка врачом дисциплинированности пациента. Это особенно в сочетании с неэффективным лечением приводит к частой смене схем терапии и создает у врача впечатление «бесперспективного» пациента. Третий момент – ряд пациентов недооценивают важность соблюдения врачебных назначений и не до конца доверяют врачу при неэффективной схеме терапии, что дискредитирует в глазах пациента современную медицину. В данном порочном круге сначала пациент, а затем и врач способствуют снижению эффективности лечения [2].

В плане АГ большое значение имеет комплаенс, который зависит от кратности дозирования лекарственных средств (ЛС), применения фиксированных комбинаций, индивидуального дозирования и максимально простой формы приема ЛС.

Было показано, что пациенты, госпитализированные по поводу тяжелой резистентной АГ, имеют очень низкий комплаенс: только 53% полностью соблюдали рекомендации врача. Но более важно, что даже в стационаре под наблюдением медицинского персонала полностью комплаентными оказались только 81% пациентов. Это выяснилось при исследовании концентраций гипотензивных препаратов в плазме крови. Наиболее «некомплаентными» ЛС оказались доксазозин, спиронолактон и гидрохлоротиазид. Авторы отмечают, что перед обследованием на предмет резистентной гипертензии необходимо провести исследование концентраций в плазме крови [3].

В настоящее время важно, что помимо самого гипотензивного действия ЛС должно обладать и плеiotропными эффектами (влияние на эндотелий, нефро-, церебро-, кардиопротективные эффекты). Одним из таких ЛС в настоящее время является периндоприл (Престариум А), который доступен пациентам в разных лекарственных формах и в комбинации с амлодипином.

Доказательство положительного влияния на прогноз (сердечно-сосудистые эффекты ингибирования ангиотензинпревращающего фермента – АПФ с помощью периндоприла) и плеiotропность действия было доказано в крупных международных клинических исследованиях.

Сравнительная фармакокинетика диспергируемой и кишечнорастворимой форм периндоприла

Параметры	Престариум А ОРО	Престариум А
Периндоприл		
AUClast, ммоль/мл	69,9 (29%)	66,7 (30,2%)
AUC, ммоль/мл	70,5 (28,8%)	67,3 (29,8%)
C _{max} , мг/мл	58,8 (37,3)	60,1 (37,8%)
T _{max} , ч	1,0 (0,25–3,0)	0,75 (0,5–2,5)
Периндоприлат		
AUClast, ммоль/мл	230 (37,7%)	220 (32,8%)
AUC, ммоль/мл	286 (43,6%)	296 (32,7%)
C _{max} , мг/мл	13,1 (62,3%)	11,4 (57,8%)
T _{max} , ч	4,0 (2,5–8,0)	4,0 (2,5–8,0)

Целью исследования EUROPA (The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) была оценка роли периндоприла в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В ходе исследования 12 218 больных, соответствующих критериям включения, со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) без признаков хронической сердечной недостаточности рандомизированы в 2 группы, и в условиях двойного слепого метода одна группа получала периндоприл 8 мг в день (n=6110), другая – плацебо (n=6108) в течение 4 лет. Первичной конечной точкой были сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда (ИМ) или остановка сердца. Анализ проводился среди пациентов, начавших лечение. Средний возраст пациентов составил 60 лет (SD 9); 85% были мужчины, 92% принимали ингибиторы тромбоцитов, 62% – β-адреноблокаторы, а 56% были на гиполипидемической терапии. У 603 (10%) пациентов в группе плацебо и 488 (8%) в группе периндоприла отмечено развитие первичных конечных точек. Прием периндоприла на 20% снижал относительный риск наступления конечных точек (95% доверительный интервал – ДИ 9–29; $p=0,0003$). При этом периндоприл хорошо переносился. Важно, что у пациентов со стабильной ИБС без признаков сердечной недостаточности периндоприл улучшал прогноз [4].

Исследование PROGRESS (The Perindopril pROtection Against REcurrent Stroke Study) представляет собой 4-летнее двойное слепое рандомизированное исследование влияния периндоприла у пациентов с и без АГ и анамнезом цереброваскулярных заболеваний. Всего были рандомизированы 6105 пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Участников разделили на группы активного лечения (n=3051) и плацебо (n=3054). Активное лечение состояло из нескольких схем терапии, в основе которых был периндоприл (4 мг в день), с добавлением диуретика индапамида по усмотрению лечащих врачей. Первичной конечной точкой был инсульт (фатальный или нефатальный). Анализ проводился среди пациентов, начавших лечение. Средний возраст пациентов составил 64 года (26–91 год). За период наблюдения в группе периндоприла отмечалось снижение АД на 9/4 мм рт. ст. по сравнению с плацебо. Также в группе периндоприла зафиксировано 307 (10%) инсультов, в группе плацебо – 420 (14%); снижение относительного риска на 28% (95% ДИ 17–38); $p<0,0001$. Терапия периндоприлом также уменьшала риск развития ССО на 26% (95% ДИ 16–34), нефатального ИМ – 38% (95% ДИ 14–55), тяжелых когнитивных нарушений – 19% (95% ДИ 4–32), постинсультной деменции – 34% (95% ДИ 3–55) и инвалидизации – 18% (95% ДИ 8–28). Подобные сокращения риска инсульта отмечались у пациентов как с АГ, так и без АГ ($p<0,01$). Комбинированная терапия периндоприлом и индапамидом вызвала снижение АД на 12/5 мм рт. ст. и риск развития инсульта на 43% по сравнению с плацебо.

При монотерапии снижение АД составило 5/3 мм рт. ст. и не дало достоверного снижения риска развития инсульта.

По итогам исследования PROGRESS можно заключить, что комбинация периндоприла с индапамидом способствует большему снижению АД, чем монотерапия периндоприлом. Комбинированную терапию следует назначать в плановом порядке всем пациентам с и без АГ, перенесшим инсульт или транзиторную ишемическую атаку [5, 6].

Доказало положительное влияние комбинированной терапии периндоприл/индапамид и исследование ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease – preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation), в котором изучался эффект интенсивной гипотензивной и интенсивной гипогликемической терапии на риск макро- и микро-сосудистых осложнений у больных СД типа 2 (СД 2). В группе интенсивной гипотензивной терапии применяли фиксированную комбинацию периндоприл/индапамид. В исследование были включены 11 140 больных СД 2 с высоким риском ССО, причем как с АГ, так и без АГ. На фоне применения комбинации периндоприла и индапамида в течение 5,5 года отмечено дополнительное снижение уровня АД, благодаря чему относительный риск развития главных макрососудистых и микрососудистых событий (первичная конечная точка) статистически значительно снизился на 9% ($p=0,04$). Длительное лечение больных СД 2 комбинированным препаратом периндоприл/индапамид приводило к дополнительному снижению риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 18% ($p=0,03$); коронарных осложнений – на 14% ($p=0,02$); почечных осложнений – на 21% ($p<0,0001$) и риска смерти от всех причин – на 14% ($p=0,03$). Данный эффект не зависел от исходных значений АД и применяемой терапии (участники исследования получали всю современную профилактическую терапию).

Дополнительное снижение АД при применении комбинированного препарата периндоприл/индапамид у пациентов с СД 2 достоверно снижает риск развития ССО и смертельных исходов [7].

Комбинация периндоприла с индапамидом не единственная комбинация, благоприятно влияющая на прогноз. Другим комбинированным препаратом, эффективно снижающим АД и положительно влияющим на прогноз, является периндоприл/амлодипин. Ингибиторы АПФ и блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) имеют взаимодополняющие эффекты в снижении АД.

БМКК препятствуют избыточному поступлению кальция через потенциалзависимые кальциевые каналы в гладких мышцах сосудов, а ингибиторы АПФ уменьшают сосудосуживающие свойства ангиотензина II (АТ II), ингибируя его образование из АТ I. Эти свойства связаны с уменьшением интенсивности реабсорбции натрия и воды альдостероном, синтез и высвобождение которого

стимулирует АТ II, а также прямым действием АТ II на гладкомышечные клетки (ГМК) сосудов. Кроме того, периндоприл стимулирует образование NO через брадикинин-опосредованное увеличение активности эндотелиальной NO-синтазы. Таким образом, амлодипин вызывает расслабление ГМК за счет сокращения внешнего поступления кальция, в то время как периндоприл делает это за счет сокращения внутреннего высвобождения кальция и улучшения биодоступности NO [8].

Эффективность такой комбинации доказана в исследовании ASCOT (The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) с участием 19 257 больных АГ в возрасте 40–79 лет, имеющих по крайней мере три дополнительных сердечно-сосудистых фактора риска. В исследовании сравнивали комбинацию ателолола с бендрофлуметиазидом и амлодипина с периндоприлом на развитие нефатального ИМ и тяжелой ИБС. Первичной конечной точкой служили развитие нефатального ИМ (в том числе бессимптомного) и сердечная смерть. Средний период наблюдения составил 5,5 года. На фоне терапии амлодипином и периндоприлом отмечена меньшая частота серьезных ССО и случаев развития индуцированного СД по сравнению с ателололом [9].

Другое открытое многоцентровое 8-недельное исследование с участием 500 пациентов, страдающих умеренной и тяжелой АГ, где применялась уже фиксированная комбинация периндоприл/амлодипин, показало как эффективность такой комбинации (67% к 4-й неделе достигли целевых значений АД), так и хорошую ее переносимость (нежелательные лекарственные реакции встречались у 1% пациентов, сухой кашель – у 0,4%) [10].

Применение фиксированных комбинаций однократно в сутки в различных дозировках способствует повышению комплаенса пациентов, страдающих АГ. При этом разные дозы в таких комбинациях способствуют наибольшей индивидуализации терапии в каждом конкретном случае.

Недавно появился еще один способ повышения комплаенса: разработана диспергируемая форма периндоприла – Престариум А ОРО. Данная форма обладает существенными преимуществами по сравнению с обычной: быстро растворяется во рту, для приема не нужна вода (из-за чего зачастую откладывается прием ЛС), форма удобна для пациентов – принять Престариум А ОРО можно в любых обстоятельствах.

Очевидно, что ородисперсная форма не предназначена для купирования гипертонических кризов, а применяется для контроля АГ.

Недавно опубликованы данные отечественного исследования с участием 55 пациентов, получавших в качестве гипотензивного препарата Престариум А ОРО. По данным авторов, новая диспергируемая лекарственная форма периндоприла хорошо переносится и обеспечивает высокий комплаенс [11].

В России доступны диспергируемые таблетки в дозе 2,5 мг, 5 мг и 10 мг, что также удобно для пациентов.

Не менее важно, что фармакокинетика у растворимой формы практически не отличается от кишечнорастворимой формы и сохраняет все преимущества Престариума в снижении АД (см. таблицу).

Престариум ОРО назначается пациентам, которые испытывают трудности при глотании (дисфагия), которым необходимо оставаться в положении лежа (госпитализированные больные, например, замена тазобедренного сустава), нужно ограничить потребление жидкости (пациенты, находящиеся на диализе, или с тяжелыми заболеваниями мочевыводящих путей), которые испытывают тошноту при проглатывании (химиотерапией индуцированная тошнота) и т.д.

Таким образом, Престариум ОРО является инновационной формой периндоприла и новым шагом на пути повышения комплаенса и успеха в проведении гипотензивной терапии.



Литература/References

1. Wong ND, Lopez VA, L'Italien G et al. Inadequate control of hypertension in US adults with cardiovascular disease comorbidities in 2003–2004. *Arch Intern Med* 2007; 167 (22): 2431–6.
2. Adherence to long-term therapies: evidence for action Geneva World Health Organization, 2003.
3. Strauch B, Petrák O, Zelinka T et al. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *J Hypertens* 2013; 31 (12): 2455–61.
4. Fox KM et al. European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–8.
5. PROGRESS Collaborative Group: Effects of a perindopril-based blood pressure lowering regimen on cardiac outcomes among patients with cerebrovascular disease. *Eur Heart J* 2003; 24 (5): 475–84.
6. Brugts JJ, Boersma E, Deckers JW et al. Abstr. 5066: The treatment effect of perindopril is consistent in all patients with vascular disease: a combined analysis of three perindopril trials. *Circulation* 2008; 118: s1138.
7. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 828–40.
8. Ferrari R et al. Optimizing the treatment of hypertension and stable coronary artery disease: clinical evidence for fixed combination perindopril/amlodipine. *Curr Med Research Opin* 2008; 24 (12): 3543–57.
9. Sever P et al. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): Evidence for the use of an amlodipine-perindopril combination. *Medicographia* 2009; 31: 43–50.
10. Jadhav U. Evaluation of efficacy and tolerability of perindopril and amlodipine combination in the management of patients with moderate-to-severe hypertension in India. Poster presentation at the 23rd Annual Scientific Meeting of the American Society of Hypertension. New Orleans, LA, May 14–17. *J Clin Hypertens* 2008. Abstr.
11. С.В.Мальчикова, Е.И.Тарловская. Диспергируемая лекарственная форма Престариума А в лечении артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2014; 4: 52–4. / S.V.Mal'chikova, E.I.Tarlovskaia. Dispergiруемаia lekarstvennaia forma Prestariuma A v lechenii arterial'noi gipertenzii. Sistemnye gipertenzii. 2014; 4: 52–4. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аникин Георгий Станиславович – канд. мед. наук, ассистент каф. клин. фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, врач – клинический фармаколог ФГБУ Поликлиника №3 Управления делами Президента РФ

Минина Елена Станиславовна – канд. мед. наук, зав. отд-нием ФГБУ Поликлиника №3 Управления делами Президента РФ

Андреевская Елена Михайловна – канд. мед. наук, зав. отд-нием ФГБУ Поликлиника №3 Управления делами Президента РФ

В прошлом номере журнала «Системные гипертензии» (№4, 2014 г.) была опубликована статья «Состояние сосудистой стенки в популяции взрослого населения на примере жителей Томска, по данным исследования ЭССЕ-РФ» (авторы – А.Н.Рогоза, В.С.Кавешников, И.А.Трубачева, В.Н.Серебрякова, А.Р.Заирова, Ю.В.Жернакова, Е.В.Ощепкова, Р.С.Карпов, И.Е.Чазова).

В порядке авторов статьи была допущена ошибка.

Правильный порядок авторов: А.Н.Рогоза, А.Р.Заирова, Ю.В.Жернакова, Е.В.Ощепкова, И.Е.Чазова, И.А.Трубачева, В.С.Кавешников, В.Н.Серебрякова, Р.С.Карпов

Приносим коллективу авторов наши извинения.