

© Коллектив авторов, 2019

УДК: 616.12 – 008.331.1 - 08

DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-62-71

## Опыт комплексной оценки эффективности антигипертензивной терапии в клинической практике

С.А. Солгалова, Т.В. Глухова, И.А. Знаменская, И.Б. Романова

*Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия*

**Цель:** изучить антигипертензивную эффективность новой лекарственной формы периндоприла А — таблеток, диспергируемые в полости рта, — в группе пациентов с артериальной гипертонией в амбулаторных условиях. **Материал и методы:** в исследование были включены 30 пациентов (средний возраст  $53,8 \pm 0,9$  лет) с наличием артериальной гипертонии, диагностированной первично, или с отсутствием контроля артериального давления на фоне предшествующей антигипертензивной терапии. Всем исследуемым назначался периндоприл А в виде диспергируемой формы в дозе 10 мг в монотерапии или в составе комбинации с индапамидом в случае недостижения целевого АД через две недели наблюдения. Общая продолжительность исследования — 3 месяца. **Результаты:** к концу наблюдения систолическое артериальное давление/диастолическое артериальное давление снизилось на  $35,6 \pm 2,3 / 16,5 \pm 1,0$  мм рт.ст. Коррекция терапии с добавлением индапамида-ретард потребовалась у 6 (20 %) пациентов. Эффективная антигипертензивная терапия сопровождалась достоверным уменьшением суточной (по данным СКАД), внутривизитной, и межвизитной вариабельности систолического артериального давления, которая к концу наблюдения составляла 4,4 мм рт.ст., по показателю стандартного отклонения. Использование новой лекарственной формы периндоприла А сопровождалось значительным повышением приверженности к проводимой терапии. **Заключение:** применение новой лекарственной формы периндоприла А — таблеток, диспергируемых в полости рта, — в монотерапии или комбинации с индапамидом-ретард позволяет повысить эффективность лечения больных с артериальной гипертензией, не имеющих целевых значений артериального давления.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, вариабельность артериального давления, приверженность к терапии.

**Для цитирования:** Солгалова С.А., Глухова Т.В., Знаменская И.А., Романова И.Б. Опыт комплексной оценки эффективности антигипертензивной терапии в клинической практике. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(3):62-71. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-62-71

**Контактное лицо:** Солгалова Светлана Александровна, svetlanassa@mail.ru.

## The experience of a comprehensive assessment of the effectiveness of antihypertensive therapy in clinical practice

S.A. Solgalova, T.V. Glukhova, I.A. Znamenskaya, I.B. Romanova

*Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia*

**Objective:** to study the antihypertensive efficacy of a new dosage form of perindopril A — tablets dispersed in the oral cavity — in the group of patients with arterial hypertension (AH) on an outpatient basis. **Material and methods:** the study included 30 patients (mean age  $53.8 \pm 0.9$  years) with the presence of arterial hypertension, diagnosed initially, or with no control of blood pressure at the background of previous antihypertensive therapy. All investigators were administered perindopril A in the form of a dispersible form in a dose of 10 mg in monotherapy or in combination with indapamide – in case of failure to achieve target blood pressure after 2 weeks of observation. The total duration of the study is 3 months. **Results:** by the end of the observation, the SBP / DBP decreased by  $35.6 \pm 2.3 / 16.5 \pm 1.0$  mm Hg. Correction of therapy with the addition of indapamide-retard was required in 6 (20%) patients. Effective antihypertensive therapy was accompanied by a significant decrease in daily (according to ICBP data), intravisit, and visit-to-visit variability of the SBP, which was 4.4 mm Hg in terms of standard deviation by the end of the observation. The use of a new dosage form of perindopril A was accompanied by a significant increase in adherence to therapy. **Conclusion:** the use of a new dosage form of perindopril A — tablets dispersed in the oral cavity — in monotherapy or in combination with indapamide-retard can improve the treatment of patients with hypertension who do not have target BP values.

**Key words:** arterial hypertension, variability of blood pressure, adherence to therapy.

**For citation:** Solgalova S.A., Glukhova T.V., Znamenskaya I.A., Romanova I.B. The experience of a comprehensive assessment of the effectiveness of antihypertensive therapy in clinical practice. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(3):62-71. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-3-62-71

**Corresponding author:** Svetlana A. Solgalova, svetlanassa@mail.ru.

## Введение

Артериальная гипертония (АГ) является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность), цереброваскулярных (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных осложнений (хроническая болезнь почек). Как показали клинические исследования, контроль артериального давления (АД) значительно снижает риск церебральных и коронарных событий и связанных с ними смертельных исходов, на долю которых в числе умерших от всех причин приходится более 55 % смертей [1]. Вместе с тем, в РФ, по данным ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» Министерства здравоохранения РФ, эффективно лечатся лишь 22 % больных АГ [2]. Недостатки лечения обычно обусловлены неправильным выбором препаратов или их доз, использованием нерациональных комбинаций препаратов, а также проблемами, связанными с приверженностью к лечению [3].

Широкая распространенность АГ, сохраняющаяся на достаточно высоком уровне частота осложнений, инвалидизация, снижение качества жизни больных инициируют создание и внедрение в клиническую практику новых лекарственных форм препаратов для увеличения удобства приема и повышения приверженности больных к рекомендациям, данными лечащим врачом [4].

В 2012 г. на отечественной фармацевтическом рынке зарегистрирована измененная лекарственная форма препарата периндоприл А (Престариум А — таблетки, диспергируемые в полости рта, — лаборатории Сервье, Франция). Периндоприл А — лидер в отношении уровня доказательности его положительного влияния на функцию эндотелия, и именно с этим эффектом связывают наличие особых показаний к применению препарата при АГ. Он продемонстрировал способность не только снижать АД, но и замедлять поражение органов-мишеней и улучшать прогноз, что убедительно доказано в таких крупных международных клинических исследованиях как PROGRESS, EUROPA, **снижение сердечно-сосудистой и общей смертности (ADVANCE, ASCOT, HYVET, EVROPA)** [5].

Растворенный в полости рта периндоприл А попадает в желудок, где подвергается гидролизу под воздействием кислой среды и распадается на аргинин и периндоприл. И уже далее периндоприл начинает всасываться в начальных отделах тонкого кишечника, имея такую же фармакинетику, как и таблетированная лекарственная форма. Таким образом, диспергируемый вариант препарата сохраняет все свойства классической лекарственной формы периндоприла А.

Для оценки эффективности, безопасности и переносимости новой формы периндоприла А — таблеток, диспергируемых в полости рта, — было проведено наблюдение за пациентами, принимающими данный лекарственный препарат при АГ в амбулаторных условиях.

В рамках проводимого исследования мы поставили следующие задачи:

1. Изучить степень контроля АД на фоне приема формы периндоприла А — таблеток, растворимых

во рту.

2. Оценить влияние препарата на суточную, внутри и межвизитную вариабельности АД на фоне проводимой терапии.
3. Оценить потенциальную потребность пациентов в диспергируемой форме периндоприла А.
4. Оценить приверженность к лечению пациентов при приеме новой лекарственной формы периндоприла А.

## Материалы и методы

В исследование были включены пациенты в возрасте от 30 лет и старше с наличием АГ, диагностированной первично или отсутствием контроля АД (САД > 140/90 и/или ДАД > 90 мм рт. ст.) на фоне предшествующей моно- или комбинированной антигипертензивной терапии, в том числе с использованием классической формы периндоприла А в дозе 5 мг.

Все больные подписали письменное согласие на обследование. Исследование было проведено в соответствии с международными стандартами GCP.

В состав группы наблюдения вошли 15 мужчин и 15 женщин (средний возраст  $53,8 \pm 0,9$  лет). Продолжительность заболевания в среднем составляла  $5,7 \pm 0,6$  лет.

У исследуемых выявлены следующие наиболее значимые факторы риска: нарушения липидного спектра у 16 (53,3 %), увеличение ИМТ  $\geq 25$  у 28 (93,3 %), курение у 8 (26,6 %), малоподвижный образ жизни у 21 (70 %) пациентов. Признаки гипертрофии левого желудочка зарегистрированы у 20 (66,6 %) больных.

Критериями исключения служили непереносимость ИАПФ, участие в любом другом исследовании в течение 30 дней перед набором. Тяжелые сердечно-сосудистые и легочные заболевания, включающие острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, ИБС (стабильную стенокардию III-IV ФК, нестабильную стенокардию), ХСН, декомпенсированный сахарный диабет II типа, бронхиальную астму, ХОБЛ, хроническую почечную недостаточность, беременность, отёк Квинке в анамнезе, двусторонний стеноз почечных артерий.

После предварительного скрининга, согласно критериям включения/исключения, пациентам, ранее не лечившимся (13 человек), получавшим обычную классическую форму периндоприла А (6 человек) или монотерапию другими ИАПФ (4 человека), назначался периндоприла А, растворимая во рту форма, в дозе 10 мг. У 7 пациентов была проведена замена ИАПФ на 10 мг диспергируемой формы периндоприла А в составе предшествующей комбинированной терапии: ИАПФ+диуретик у 3-х, ИАПФ+диуретик + бета-адреноблокатор — у 1-го, ИАПФ + бета-адреноблокатор — у 2-х, ИАПФ+агонист имидазолиновых рецепторов — у 1-го из них.

Через 2 недели терапии при недостижении целевого АД у 6 (20 %) человек был добавлен индапамид-ретард (Арифон-ретард лаборатории Сервье, Франция) в дозе 1,5 мг. Общая продолжительность наблюдения составила 3 месяца, в течение которого состоялись 4 визита с измерением АД, определением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и оценкой эффективности диспергируемой

формы периндоприла А (визит включения через 2 недели, 1 месяц, 3 месяца терапии).

В настоящем исследовании для оценки уровня АД на фоне проводимой терапии применили трехуровневую систему контроля с использованием клинического мониторинга АД (в кабинете врача на определенных этапах лечения — визитах), измерение АД в домашних условиях — самостоятельный контроль АД (СКАД) за 4 недели наблюдения и суточное мониторирование АД (СМАД) в начале наблюдения и через 3 месяца терапии.

### Измерение клинического АД и ЧСС

Измерение АД и ЧСС выполнял врач. АД измеряли на одной и той же руке в положении сидя после не менее 10-минутного отдыха. В ходе одного визита выполнялось 3 измерения АД и ЧСС с интервалом 1 мин в положении пациента сидя с расчетом средних показателей.

После каждого визита и перед последним визитом исследуемые выполняли СКАД. Измерение артериального давления проводилось пациентом в течение 7 суток утром (с 6.00 до 9.00) и вечером (с 18.00 до 21.00) по 2 измерения с интервалом 5 минут до приема пищи с занесением данных в дневники. Все результаты, в том числе рассчитанные средние значения, вносились в дальнейшем врачом в индивидуальную регистрационную карту больного.

СМАД проводилось амбулаторно по общепринятой методике с расчетом средних величин, суточных индексов систолического (САД) и диастолического (ДАД) давления, индексов времени АГ.

### Вариабельность АД

Внутривизитная вариабельность САД и ДАД рассчитывалась как стандартное отклонение среднего для 3-х измерений АД на приеме у врача. Межвизитную вариабельность мы оценивали для пар последовательных визитов как стандартное отклонение среднего для средних значений АД. Суточная вариабельность АД определялась как стандартное отклонение (SD) утренних минус вечерние значения, колебаний АД в различные дни (утро-утро, вечер-вечер) с расчетом средних показателей за неделю после каждого визита и перед окончанием исследования по данным СКАД.

Приверженность к терапии оценивалась по анкете комплаентности Батюшина М.М, которую пациенты заполняли самостоятельно на первом и последнем визитах. Приверженность к терапии рассчитывалась в баллах, сумма которых определяла коэффициент комплаентности у каждого участника исследования (0 – 14 баллов – высокий, 15 – 19 баллов – средний, 20 и более баллов – низкий).

Все исследуемые параметры проанализированы с помощью методов описательной статистики. Данные обрабатывались на персональном компьютере при помощи Microsoft Excel и статистического пакета Medstat. Для каждого параметра указывалось число больных, среднее значение, стандартная ошибка. Для анализа данных в случае их нормального распределения использовался критерий t Стьюдента для парных измерений, а в про-

тивном случае — непараметрический критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при значении  $p < 0,05$ .

### Результаты

Данные клинического контроля АД представлены на рис. 1.

Как видно из полученных результатов, исходное АД составляло, в среднем, по группе  $159,6 \pm 1,5/96,5 \pm 0,8$  мм рт.ст. Уже через 2 недели после начала применения диспергируемой формы периндоприла А в составе антигипертензивной терапии отмечалось достоверное снижение САД и ДАД. ( $p < 0,05$ ). К концу третьего месяца наблюдения абсолютное снижение САД/ДАД составило  $35,6 \pm 2,3/16,5 \pm 1,0$  мм рт.ст.

Указанная динамика АД, зарегистрированная на приеме у врача, сопровождалась достоверным уменьшением ЧСС ( $69,4 \pm 1,0$  vs  $65,6 \pm 0,6$ ;  $p = 0,001$ ).

Коррекция терапии на втором визите потребовалась 6 (20 %) пациентам.

Параллельно с клиническим измерением АД проводился СКАД.

На рис. 2 отражены сравнительные результаты клинического измерения АД и СКАД.

Как видно из представленных данных, средние величины АД, полученные в результате недельного двукратного (утро-вечер) измерения АД в домашних условиях, были аналогичны офисным показателям, повторяли интенсивность снижения АД, и через 3 месяца наблюдения оказались идентичны данным клинического АД. Уже через 2 недели после начала лечения было отмечено достоверное снижение АД до  $135,9 \pm 1,9/85 \pm 1,3$  мм рт.ст., через 1 мес. —  $128,8 \pm 1,4/81,6 \pm 1,2$ , через 3 мес. —  $125,3 \pm 0,6/79,4 \pm 0,8$  мм рт.ст.

СМАД выполнено 18 пациентам. По данным СМАД, через 3 месяца исследования среднесуточное САД снизилось на  $25,9 \pm 1,7$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ), среднесуточное ДАД — на  $11,4 \pm 1,4$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ). Параллельно со снижением уровня АД наблюдалось достоверное уменьшение индекса времени гипертонии САД и ДАД на  $27,3 \pm 2,4$  и  $24,7 \pm 2,2$  соответственно;  $p < 0,001$  (табл. 1). Кроме того, отмечено снижение суточного индекса САД и ДАД ( $21,1 \pm 0,2$  vs  $16,4 \pm 2,1$ ;  $23,1 \pm 0,6$  vs  $16,6 \pm 2,0$  соответственно;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, при применении различных методов контроля АД на фоне приема диспергируемой формы периндоприла А, в том числе в комбинации с индапамидом-ретард, было зарегистрировано достоверное уменьшение АД уже со второй недели терапии с нормализацией САД и ДАД, в целом, по группе через 3 месяца наблюдения и снижением данных показателей за время наблюдения на  $35,6/16,5$  мм рт.ст. соответственно. Проведенная терапия привела к оптимизации суточного профиля АД у большинства исследуемых.

В Европейских рекомендациях по лечению АГ рекомендовано не только контролировать АД на определенном визите, но и оценивать его изменчивость от визита к визиту, а также в разные дни или недели по суточному СКАД, в связи с чем было решено оценить различные виды вариабельности АД (ВАД) на фоне проводимой антигипертензивной терапии.

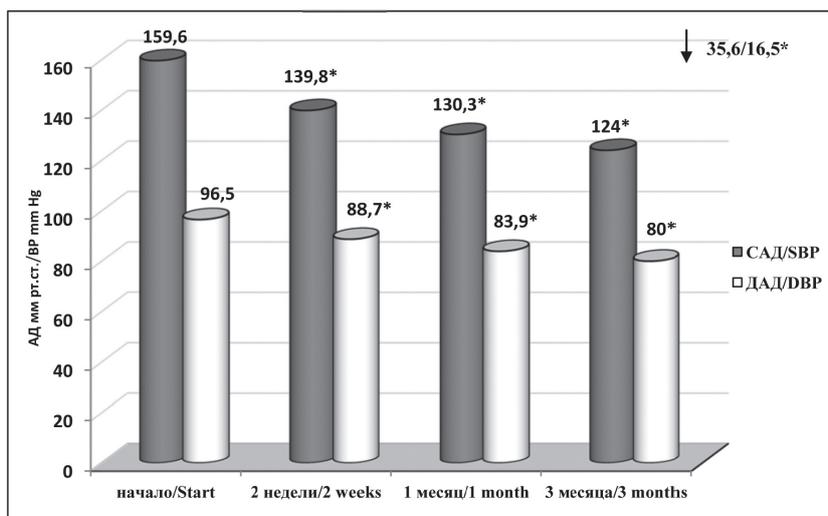


Рисунок 1. Динамика клинического АД на фоне проводимой терапии с использованием диспергируемой формы периндоприла А.

\*Достоверность изменений по сравнению с исходным показателем,  $p < 0,05$ .

Figure 1. Dynamics of clinical blood pressure on the top of already administered therapy with the use of a dispersible form of perindopril A.

\*Reliability of changes compared with an initial index,  $p < 0,05$ .

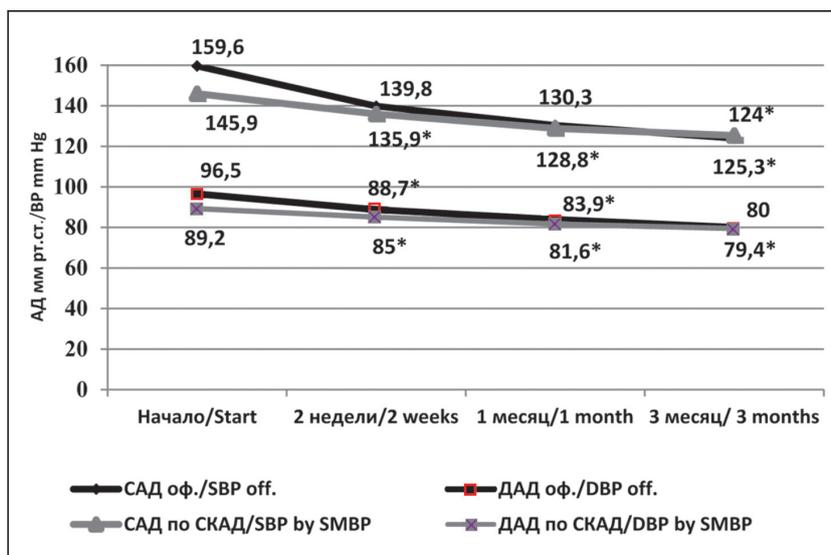


Рисунок 2. Сравнительная динамика уровня клинического АД и АД на фоне проводимой терапии по данным СКАД.

\*Достоверность изменений по сравнению с исходным показателем,  $p < 0,05$ .

Figure 2. Comparative dynamics of the level of clinical blood pressure and blood pressure on the top of already administered therapy according to SMBP data.

\*Reliability of changes compared with an initial index,  $p < 0,05$ .

### Анализ вариабельности АД

В табл. 2 представлены показатели внутривизитной вариабельности САД и ДАД в общей группе наблюдения на фоне лечения.

Как видно из представленных данных, изменения внутривизитной ВАД для САД и ДАД не всегда имели полную линейную зависимость от динамики снижения АД. Достоверное снижение данного показателя (до 4,6/4,0 мм рт.ст.) зарегистрировано только при достиже-

Таблица / Table 1

Динамика уровня артериального давления на фоне проводимой терапии по данным  
СМАД. \* Достоверность изменений по сравнению с исходным показателем,  $p < 0,05$   
*Dynamics of the level of blood pressure on the top of already administered therapy according to DMBP data. \* Reliability  
of changes compared with an initial index,  $p < 0,05$*

Показатели СМАД/ DMBP indicators	Исходно (n=18) Initial (n = 18)	Через 3 мес (n=18) After 3 months (n = 18)
САД среднесуточное/ average daily SBP	152,1±1,6	126,2±0,8*
ДАД среднесуточное/ average daily DBP	92,5±0,9	81,1±1,1*
Суточный индекс САД/ Daily index of SBP	21,1±0,2	16,4±2,1*
Суточный индекс ДАД/ Daily index of DBP	23,1±0,6	16,6±2,0*
Индекс времени гипертонии САД/ Hypertension time index of SBP	37,1±2,2	9,8±1,2*
Индекс времени гипертонии ДАД/ Hypertension time index of DBP	28,8±2,1	4,1±0,7*

Таблица / Table 2

Динамика внутривизитной вариабельности САД и ДАД на фоне проводимой терапии с использованием  
диспергируемой формы периндоприла А  
*Dynamics of intravisit variability of SBP and DBP on the top of already administered therapy with the dispersible form  
of perindopril A*

Визиты/ Visits	Среднее САД/ДАД/ Mean SBP / DBP	SD мм рт.ст. САД/ДАД/ SD mm Hg SBP / DBP	CV (%) САД/ДАД/ CV (%) SBP / DBP
0	156,6±1,5/96,5±0,8	8,4/4,6	5/5
1	139,8±2,3/88,7±1,2	12,9/6,7	9/8
2	130,3±1,7/83,9±1,2	9,4/6,3	7/8
3	124±0,8/80±0,7*	4,6*/4,0*	4/5

\* Достоверность изменений по сравнению с исходным показателем,  $p < 0,05$ . SD — стандартное отклонение; CV — коэффициент вариации.

\* Significance of change compared with an initial index,  $p < 0,05$ . SD — standard deviation; CV — the coefficient of variation.

нии целевых значений АД у большинства исследуемых к 3-му месяцу лечения.

При анализе межвизитной ВАД (рис. 3 а, б) видно, что наибольшие показатели были между визитом включения и 1-ым ( $14,0 \pm 9,9$  и  $5,5 \pm 3,9$  мм рт.ст.), что может быть обусловлено выраженным снижением АД у большинства исследуемых после начала измененной терапии. Достоверное ( $p < 0,05$ ) уменьшение межвизитной ВАД зарегистрировано в дальнейшем, начиная со 2-го визита ( $6,7 \pm 4,7$  и  $3,3 \pm 2,4$  мм рт.ст., для САД и ДАД соответственно) и между 2-м и 3-м визитами ( $4,4 \pm 3,1$  и  $2,7 \pm 1,9$  мм рт.ст.).

Показатели суточной вариабельности САД и ДАД указаны в табл. 3.

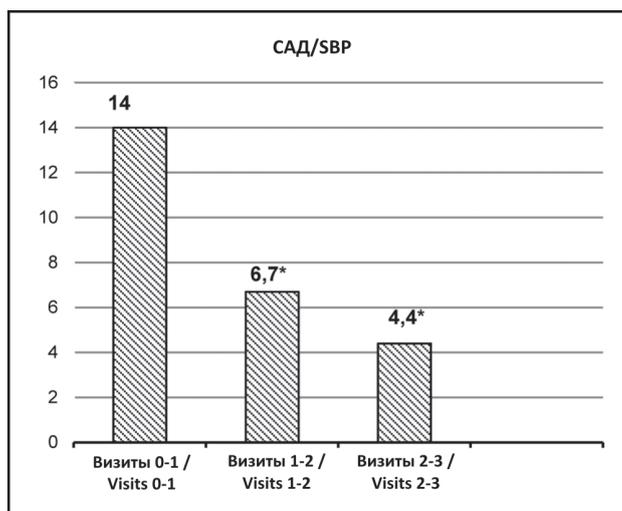
По результатам СКАД, начиная со второй недели терапии выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) и сохраняющееся в течение всего срока наблюдения уменьшение ВАД, измеренного утром и вечером (первый визит —  $2,1 \pm 0,4$  для САД и  $1,6 \pm 0,2$  для ДАД; второй визит —  $1,3 \pm 0,3$  для САД и  $1,7 \pm 0,3$  для ДАД; третий визит —  $1,6 \pm 0,3$  для

САД и  $1,3 \pm 0,2$  для ДАД мм рт.ст.), что свидетельствует о стойком снижении уровня АД в течение суток.

Утренние и вечерние колебания САД и ДАД в разные дни (утро — утро, вечер — вечер) были практически одинаковы и не зависели от динамики изменения АД в процессе проводимой терапии.

Таким образом, проведенная оценка различных видов вариабельности САД и ДАД на фоне антигипертензивной терапии в реальной клинической практике показала, что исходная внутривизитная вариабельность и ее динамика на фоне лечения зависели от степени АГ и достижения целевых значений АД. Эффективная антигипертензивная терапия с применением новой лекарственной формы периндоприла А в моно- и комбинированной терапии с индапамидом-ретард в течение трех месяцев сопровождалась достоверным уменьшением межвизитной вариабельности САД с достижением SD, равным 4,4 мм рт.ст. Для оценки суточной вариабельности наиболее показательными были колебания АД, измеренного утром и вечером самим паци-

(a/a)



(b/b)

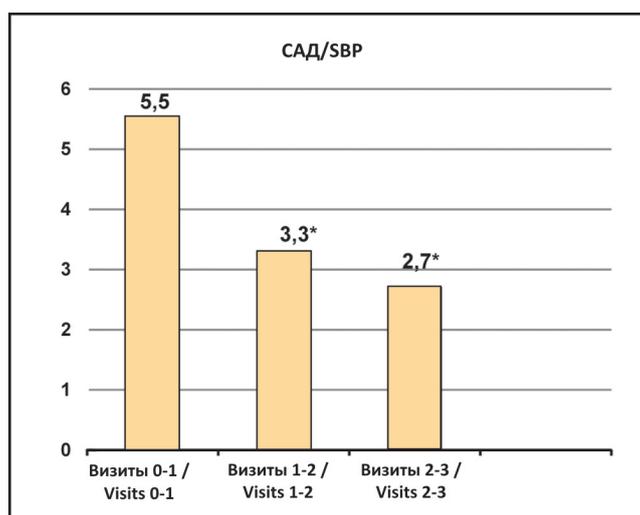


Рисунок 3. Динамика межвизитной вариабельности САД и ДАД для парных визитов на фоне проводимой терапии с использованием диспергируемой формы периндоприла А. \*Достоверность изменений по сравнению с исходным показателем,  $p < 0,05$ .

*Figure 3. Dynamics of visit-to-visit variability of SBP and DBP for paired visits on the top of already administered therapy with the dispersible form of perindopril A. \*Reliability of changes compared with an initial index,  $p < 0.05$ .*

ентом. Обоснованием создания и использования периндоприла А, растворимого в полости рта, явилась, в первую очередь, возможность увеличения удобства приема лекарства в любых условиях без применения жидкости и незаметно для окружающих, что могло существенно повысить приверженность больных к проводимой терапии.

В настоящем исследовании было решено попытаться ответить на вопрос: «Действительно ли новая лекарственная форма периндоприла А удобна в применении по мнению пациентов?» Так стало возможным оценить потенциальную потребность больных в диспергируемой форме периндоприла А. С этой целью все участники исследования заполнили две анкеты: в период формирования группы наблюдения — анкету по оценке удобства

приема любого лекарственного препарата, а после 3-х месячной терапии — анкету по оценке удобства использования растворимого в полости рта периндоприла А.

В начале наблюдения на вопрос «Сложно ли Вам проглотить таблетки без воды (не запивая)?» 22 человека (73,3 %) ответили: «Да». На вопрос «Если нет возможности запить таблетки, то что Вы сделаете?» 18 пациентов (60 %) ответили: «Приму позже», 7 (23,3 %) — «Разжую и проглочу», а 5 (16,7 %) — «Проглочу, не запивая». На вопрос «Представляется ли Вам удобным приём диспергируемых таблеток?» утвердительно ответило большинство (28; 93,3 %) исследуемых.

Повторный опрос больных после завершения терапии при оценке новой лекарственной формы периндоприла А

Таблица / Table 3

**Суточная вариабельность САД и ДАД по данным СКАД на фоне проводимой терапии с использованием диспергируемой формы периндоприла А.**  
*Daily variability of SBP and DBP according to SMBP data on the top of already administered therapy with the use of a dispersible form of perindopril A.*

	0 визит/ Visit 0	1 визит/ Visit 1	2 визит/ Visit 2	3 визит/ Visit 3
В разные дни САД/ДАД/ At different days SBP / DBP	145,4±2,2/89,2±1,1	135,9±1,9*/85,0±1,3*	128,8±1,4* /81,6±1,2*	125,3±0,6*/79,4±0,8*
Утро-вечер САД/ДАД/ Morning – evening SBP / DBP	3,9±0,6/1,9±0,3	2,1±0,4*/1,6±0,2*	1,3±0,3* /1,7±0,3*	1,6±0,3*/ 1,3±0,2*
Утреннее в разные дни САД/ДАД/ Morning BP on different days SBP / DBP	1,2±0,07/1,0±0,03	1,3±0,08/1,1±0,06	1,2±0,08/ 1,0±0,04	1,2±0,09/1,0±0,04
Вечерние в разные дни САД/ДАД/ Evening BP on different days SBP / DBP	1,1±0,06/1,0±0,05	1,2±0,07/1,0±0,04	1,1±0,06/ 1,3±0,08	1,3±0,09/1,25±0,09

\*Достоверность изменений по сравнению с исходным показателем,  $p < 0,05$ .

\* Significance of change compared with baseline,  $p < 0,05$ .

показал следующее: 28 (93,3 %) респондентов полностью сохранили свое первоначальное мнение и 21 исследуемый (70 %) оказался готов перейти на прием диспергируемой формы периндоприла А в дальнейшем.

Таким образом, использование лекарственной формы периндоприла А — таблеток, диспергируемых в полости рта, — в реальной клинической практике оказалось удобным для большинства пациентов.

### Приверженность к терапии

До начала исследования приверженность к терапии в среднем по группе составляла  $13,3 \pm 1,9$  балла, что, по анкете Батюшина М.М., расценивается как высокая. Вместе с тем, только 19 человек (63 %) имели высокую мотивацию к проводимой терапии (средний балл по группе —  $6,3 \pm 1,0$ ), 3 человека (10 %) — среднюю ( $15,7 \pm 0,6$  баллов), а у 8 человек (27 %) приверженность оценивалась по полученным результатам как низкая ( $29 \pm 1,7$  баллов по анкете комплаентности). Через 3 месяца, по данным анкетирования, приверженность к терапии в целом по группе достоверно ( $p < 0,003$ ) увеличилась: средний балл составил  $5,8 \pm 1,4$ , а исследуемых с высокой комплаентностью (в среднем,  $4,1 \pm 0,6$  баллов) стало 26 человек (86,7%); низкая приверженность к лечению (38 баллов) сохранилась у одного больного. У пациентов, находящихся на монотерапии периндоприлом А к концу исследования зарегистрирована высокая комплаентность в 100 % случаев (средний показатель по группе —  $3,5 \pm 0,7$  баллов).

Итак, проведенная эффективная терапия АГ с достижением целевых значений АД у всех пациентов сопровождалась значительным повышением у них мотивации к

продолжению назначенного лечения.

### Обсуждение

Настоящее исследование было проведено для изучения антигипертензивной эффективности новой лекарственной формы периндоприла А — таблеток, диспергируемых в полости рта, — в группе пациентов с артериальной гипертонией в амбулаторных условиях. В процессе наблюдения применили трехуровневую систему контроля с использованием клинического мониторинга АД (в кабинете врача на определенных этапах лечения — визитах), СКАД за 4 недели наблюдения и СМАД через 3 месяца терапии.

По данным офисных измерений, на фоне приема диспергируемой формы периндоприла А, в том числе в комбинации с идапамидом-ретард, было отмечено достоверное уменьшение АД уже со второй недели терапии, а через 3 месяца снижение составило по САД и ДАД  $35,6/16,5$  мм рт.ст. соответственно с достижением целевых значений АД у всех участников группы наблюдения.

Экспертами Европейского общества по гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) рекомендуется, помимо офисного измерения АД, проводить и внеофисное, которое включает не только суточное мониторирование АД (СМАД), но и самоконтроль АД (СКАД) [6].

По сравнению с офисным АД, при СКАД имеется множество значений за несколько дней или даже за более продолжительное время, полученных в привычной для пациента обстановке. В отличие от СМАД, СКАД более дешево, более доступно и его легче повторить [7]. Домашнее АД сильнее коррелирует с вызванным АГ поражени-

ем органов мишеней, в частности, с гипертрофией левого желудочка, чем офисное АД [8,9]. Последние мета-анализы небольшого числа проспективных исследований, проведенных в общей популяции, в первичном звене медицинской помощи и у больных АГ, свидетельствуют о том, что домашнее АД гораздо лучше помогает прогнозировать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, чем офисное АД [10,11]. Исследования, в которых выполнялось и СМАД, и СКАД, показывают, что домашнее АД как минимум столь же хорошо коррелирует с поражением органов-мишеней, как амбулаторное АД [8,9].

При оценке результатов СКАД в настоящем исследовании получены величины АД, которые, в целом, были аналогичны офисным показателям и повторяли тенденцию к уменьшению АД на фоне терапии, что свидетельствует о равнозначности этих методов контроля уровня АД при условии соблюдения установленных правил измерения АД в домашних условиях.

Многие исследования свидетельствуют о том, что показатели СМАД являются более чувствительными, чем клинически измеренное АД, предикторами риска сердечно-сосудистых исходов [12,13,14]. По данным этих исследований преимущество СМАД было продемонстрировано как в общей популяции, так и в различных группах больных АГ (у лиц молодого и пожилого возраста, у женщин и мужчин, у леченых и нелеченых, из группы высокого риска и у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями).

Использование СМАД для оценки эффективности проводимого лечения, позволило исключить участие в исследовании больных с «гипертонией белого халата». По данным СМАД, которое проводилось дважды — на этапе включения и в конце исследования, — наряду с уточнением динамики АД зарегистрировано положительное влияние проводимой терапии на суточные колебания АД.

В литературе широко обсуждается прогностическое значение variability АД. По данным многих исследований [15,16,17,18,19] наибольшее влияние на прогноз у больных с АГ оказывает межвизитная ВАД, в том числе в развитии инсульта и коронарных осложнений. Среднесрочная ВАД, оцениваемая по данным СКАД, показала свое высокое прогностическое значение в общей популяции в исследовании Finn-Home Study и Охасамском исследовании [20].

В нашем наблюдении осуществлена оценка суточной, внутри- и межвизитной variability АД на фоне антигипертензивной терапии.

Проведенный анализ внутривизитной variability САД и ДАД показал, что исходная внутривизитная variability и ее динамика на фоне лечения зависели от степени АГ с достоверным изменением лишь при достижении целевых значений АД. Эффективная антигипертензивная терапия с применением новой лекарственной формы периндоприла А в моно- и комбинированной терапии с ин-

дапамидом-ретард в течение трех месяцев сопровождалось достоверным уменьшением межвизитной variability САД с достижением SD, равным 4,4 мм рт.ст., что, по мнению исследователей, ассоциируется с уменьшением риска смерти от любой причины. Так, по данным популяционного исследования NHANES III, риск смерти от любой причины был на 50 % выше у лиц, у которых (SD) среднего САД для трёх визитов составило более 8,3 мм рт.ст., по сравнению с лицами, у которых SD было менее 4,8 мм рт.ст. [16].

Для оценки суточной variability АД наиболее показательными были колебания АД, измеренного утром и вечером, которые уменьшались по мере нормализации АД, и отражали равномерность изменения АД в течение суток. Утренние и вечерние колебания САД и ДАД в разные дни (утро — утро, вечер — вечер) были практически одинаковы и не зависели от динамики изменения АД в процессе проводимой терапии.

Одним из ведущих факторов неэффективности лекарственной терапии является некорректное соблюдение больными рекомендаций, полученных от врача. Так, по данным исследования ЭПОХА — 2 (2004 г.), в котором были проанализированы результаты терапии 19500 респондентов с АГ из 8 субъектов европейской части РФ, не привержены к терапии были 76,5 % из них. Повышению комплаентности пациентов к фармакотерапии способствует упрощение схем терапии, применение рациональных комбинаций, создание новых усовершенствованных лекарственных форм.

Изучение потенциальной потребности пациентов в новой диспергируемой форме периндоприла А показало, что использование данного препарата в реальной клинической практике удобно для большинства больных, и в процессе терапии зарегистрировано значительное повышение мотивации пациентов к продолжению назначенного лечения, что можно объяснить также эффективной терапией АГ с достижением целевых значений АД.

## Заключение

Проведенная трехмесячная терапия АГ с использованием новой лекарственной формы периндоприла А — таблеток, диспергируемых в полости рта, — в моно- или комбинированной терапии привела к достижению целевых значений АД у всех исследуемых, оказалась удобной для большинства пациентов и сопровождалась достоверным уменьшением суточной, внутри- и межвизитной variability АД, что, по-видимому, явилось причиной повышения их мотивации к продолжению назначенного лечения.

Некоторые данные были частично опубликованы в виде тезисов [21,22,23].

*Финансирование.* Исследование не имело спонсорской поддержки.

*Конфликт интересов.* Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по

## REFERENCES

1. Chazova IE, Ratova LG, Boytsov SA, Nebieridze DV. Diagnosis and treatment of hypertension (Recommendations of the Russian Medical Society of hypertension and the Russian

- артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов) // *Системные гипертензии*. – 2010. – №3. – с. 5-26.
- Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е., Константинов В.В., Баланова Ю.А., и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010 гг. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2011. – №10(1). – С.9-13.
  - Карпов Ю.А., Горбунов В.М., Деев А.Д. Исследование ПРОРЫВ 2: влияние фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин на артериальное давление, измеренное в кабинете врача, с помощью суточного мониторирования и самоконтроля, у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией // *Атмосфера. Новости кардиологии*. – 2014. – №1. – С.2-8.
  - Леонова М.В. Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств: особенности пероральных лекарственных форм. // *Лечебное дело*. – 2009. № 3. – С. 18–26.
  - Феррари Р. *Престариум А с точки зрения доказательной медицины*. – 2014.
  - Рекомендации по лечению артериальной гипертензии Европейского общества по гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC), 2013 // *Российский кардиологический журнал*. – 2014. – № 1 (105). – С. 7-94.
  - Kikuya M., Ohkubo T., Metoki H., Asayama K., Hara A., et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. // *Hypertension*. – 2008. – 52. – P.1045–1050. doi:10.1161/hypertensionaha.107.104620
  - Bliziotis I.A., Destounis A., Stergiou G.S. Home vs. ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis // *J Hypertens*. – 2012. – 30. – P.1289–1299. doi: 10.1097/hjh.0b013e3283531eaf
  - Gaborieau V., Delarche N., Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring vs. self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage // *J Hypertens*. – 2008. – 26. – P.1919–1927. doi: 10.1097/hjh.0b013e32830c4368
  - Stergiou G.S., Siontis K.C., Ioannidis J.P. Home blood pressure as a cardiovascular outcome predictor: it's time to take this method seriously. // *Hypertension*. – 2010. – V.55. – P.1301–1303. doi: 10.1161/hypertensionaha.110.150771
  - Ward A.M., Takahashi O., Stevens R., Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. // *J Hypertens*. – 2012. – 30. – P.449–456. doi: 10.1097/hjh.0b013e32834e4aed
  - Boggia J., Li Y., Thijs L., Hansen T., Kikuya M., et al. Prognostic accuracy of day vs. night ambulatory blood pressure: a cohort study // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 1219–1229. doi: 10.1016/s0140-6736(07)61538-4
  - Conen D., Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis // *J. Hypertens*. – 2008. – 26. – P.1290–1299. doi: 10.1097/hjh.0b013e3282f97854
  - Fagard R.H., Celis H., Thijs L., Staessen J.A., Clement D.L., et al. Daytime and night-time blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension // *Hypertension*. – 2008. – V.51. – P. 55–61. doi: 10.1161/hypertensionaha.107.100727
  - Rothwell P., Howard S., Dolan E., O'Brien E., Dobson J., et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension // *Lancet*. – 2010. – V.375. – P.895–905. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60308-x
  - Muntner P., Shimbo D., Tonelli M., Reynolds K., Arnett D., Oparil, S. The relationship between visit-to-visit variability in Society of Cardiology). *Sistemnye Gipertenzii* 2010;(3):5-26. (in Russ.)
  - Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE, Konstantinov VV, Balanova YuA, et al. Arterial hypertension epidemiology in Russia; the results of 2003–2010 federal monitoring. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2011;10(1):9–13. (in Russ.)
  - Karpov YuA, Gorbunov VM., Deev AD. PRORYV 2 Study: the effect of a fixed combination of perindopril/ amlodipine on blood pressure measured in the doctor's office, with daily monitoring and selfmonitoring, in patients with uncontrolled arterial hypertension. *Atmosphere. Cardiology news* 2014;1:28. (in Russ.)
  - Leonova MV. New dosage forms and drug delivery systems: features of oral dosage forms. *Medical business*. 2009;(3):18–26. (in Russ.)
  - Ferrari R. *Prestartium A in terms of evidence-based medicine*. 2014.
  - Recommendations for the treatment of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC), 2013. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;1(105):7-94. (in Russ.)
  - Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, et al. Day-by-Day Variability of Blood Pressure and Heart Rate at Home as a Novel Predictor of Prognosis. *Hypertension*. 2008;52(6):1045-1050. doi:10.1161/hypertensionaha.107.104620
  - Bliziotis I, Destounis A, Stergiou G. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension. *Journal of Hypertension*. 2012;30(7):1289-1299. doi: 10.1097/hjh.0b013e3283531eaf
  - Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *Journal of Hypertension*. 2008;26(10):1919-1927. doi: 10.1097/hjh.0b013e32830c4368
  - Stergiou G, Siontis K, Ioannidis J. Home Blood Pressure as a Cardiovascular Outcome Predictor. *Hypertension*. 2010;55(6):1301-1303. doi: 10.1161/hypertensionaha.110.150771
  - Ward A, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease. *Journal of Hypertension*. 2012;30(3):449-456. doi: 10.1097/hjh.0b013e32834e4aed
  - Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen T, Kikuya M, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *The Lancet*. 2007;370(9594):1219-1229. doi: 10.1016/s0140-6736(07)61538-4
  - Conen D, Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Hypertension*. 2008;26(7):1290-1299. doi: 10.1097/hjh.0b013e3282f97854
  - Fagard R, Celis H, Thijs L, Staessen J, Clement D, et al. Day-time and Nighttime Blood Pressure as Predictors of Death and Cause-Specific Cardiovascular Events in Hypertension. *Hypertension*. 2008;51(1):55-61. doi: 10.1161/hypertensionaha.107.100727
  - Rothwell P, Howard S, Dolan E, O'Brien E, Dobson J, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *The Lancet*. 2010;375(9718):895-905. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60308-x
  - Muntner P, Shimbo D, Tonelli M, Reynolds K, Arnett D, Oparil S. The Relationship Between Visit-to-Visit Variability in Systolic Blood Pressure and All-Cause Mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. *Hypertension*. 2011;57(2):160-166. doi: 10.1161/hypertensionaha.110.162255

- systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994 // *Hypertension*. – 2011. – V.57. – P. 160—166. doi: 10.1161/hypertensionaha.110.162255
17. Webb A., Fischer U., Mehta Z., Rothwell P.M. Effects of antihypertensive drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. // *Lancet*. – 2010. – V.375. – P.906—915. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60235-8
  18. Rothwell P.M. Limitations of usual pressure hypothesis and the importance of variability, instability and episodic hypertension. // *Lancet*. – 2010. – V.375. – P. 938— 948. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60309-1
  19. Mancia G., Facchetti R., Parati G., Zanchetti A. Visit-to-visit blood pressure variability in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis: methodological aspects and effects of antihypertensive treatment. // *J Hypertens*. – 2012. – V.30. – P.1241—1251. doi: 10.1097/hjh.0b013e32835339ac
  20. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Троицкая Е.А. *Межвизитная вариабельность артериального давления: клиническое и прогностическое значение, практическое применение*. – Москва; 2013.
  21. Глухова Т.В., Солгалова С.А., Путренок Л.С. Исследование вариабельности артериального давления в клинической практике. // *Здоровье населения и среда обитания: материалы научно-практической конференции. 19-я ежегодная Неделя медицины Ставрополя*. – Ставрополь: Ставропольское издательство «Параграф», 2015. – 184 с.
  22. Глухова Т.В., Солгалова С.А. Вариабельность артериального давления: значение в амбулаторной практике. // *Актуальные вопросы современной медицины и гериатрии: материалы VII межрегиональной научно-практической гериатрической конференции врачей первичного звена здравоохранения Северо-Кавказского федерального округа, I межрегиональной научно-практической гериатрической конференции врачей первичного звена здравоохранения Республики Крым*. – Ставрополь – Симферополь: Изд-во СтГМУ, 2016. – 278 с.
  23. Глухова Т.В., Солгалова С.А. Характеристика приверженности терапии больных с артериальной гипертензией. // *Актуальные вопросы современной медицины: материалы научно-практических конференций Форума, посвященного 50-летию дополнительного профессионального медицинского образования на Северном Кавказе. Часть I*. – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2015. – 328 с.
  17. Webb A., Fischer U., Mehta Z., Rothwell P. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2010;375(9718):906-915. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60235-8
  18. Rothwell P. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *The Lancet*. 2010;375(9718):938-948. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60309-1
  19. Mancia G., Facchetti R., Parati G., Zanchetti A. Visit-to-visit blood pressure variability in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *Journal of Hypertension*. 2012;30(6):1241-1251. doi: 10.1097/hjh.0b013e32835339ac
  20. Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Troitskaya EA. *Visit-to-visit variability of arterial pressure: clinical and prognostic significance, practical application*. Moscow 2013. (in Russ.)
  21. Glukhova TV, Solgalova SA, Putrenok LS. The study of variability of blood pressure in clinical practice. *Population health and habitat: materials of scientific and practical conference. 19th annual Week of medicine of Stavropol*. Stavropol: Stavropol publishing house "Paragraph"; 2015. (in Russ.)
  22. Glukhova TV, Solgalova SA. Blood pressure variability: the importance in ambulatory practice. *Topical issues of modern medicine and geriatrics: materials of VII interregional scientific and practical geriatric conference of primary health care physicians of the North Caucasus Federal district, I interregional scientific and practical geriatric conference of primary health care physicians of the Republic of Crimea*. Stavropol – Simferopol: Publishing house SGMU, 2016. – 278 p. (in Russ.)
  23. Glukhova TV, Solgalova SA. Characteristics of adherence to therapy in patients with arterial hypertension. *Topical issues of modern medicine: materials of scientific and practical conferences of the Forum dedicated to the 50th anniversary of additional professional medical education in the North Caucasus. Part I*. – Stavropol: Publishing house SGMU, 2015. – 328 p. (in Russ.)

### Информация об авторах

**Солгалова Светлана Александровна**, к.м.н., доцент кафедры медико-социальной экспертизы, реабилитации с курсом гериатрии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия. ORCID iD 0000-0001-7467-7055. E-mail: Svetlanassa@mail.ru

**Глухова Татьяна Вениаминовна**, к.м.н., доцент кафедры терапии с курсом диетологии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

**Знаменская Илона Александровна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

**Романова Ирина Борисовна**, кафедра госпитальной терапии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

Получено / Received: 21.12.2018

Принято к печати / Accepted: 27.06.2019

### Information about the authors

**Svetlana A. Solgalova**, C.Med.Sci., Associate Professor, the Department of Medical and Social Expertise, Rehabilitation with Geriatrics Course, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia. ORCID iD 0000-0001-7467-7055. E-mail: Svetlanassa@mail.ru

**Tatiana V. Glukhova**, C.Med.Sci., Associate Professor, the Department of Therapy with a Course of Dietetics, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

**Iлона A. Znamenskaya**, C.Med.Sci., Associate Professor of the Hospital Therapy Department, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

**Irina B. Romanova**, PhD student, the Department of clinical pharmacology, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.