

ПРОБЛЕМА ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТИ ЛЕКАРСТВ. ФОКУС НА ПЕРИНДОПРИЛ

А.И. Малыгина^{1*}, М.В. Журавлева², А.К. Стародубцев², М.Л. Максимов², О.А. Рогачева¹

¹ Городская клиническая больница № 23 им. Медсантруд. 109240, Москва, ул. Яузская, 11

² Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова.
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель. Оценить терапевтическую эквивалентность отечественного дженерического препарата периндоприла (Парнавел; ООО Озон, Россия) оригинальному препарату периндоприла (Престариум А; Лаборатории Сервье, Франция).

Материал и методы. В открытое рандомизированное перекрестное исследование терапевтической эквивалентности препарата периндоприла включены 40 пациентов с артериальной гипертензией 1-2 степени в возрасте 35-75 лет. Перед началом исследования всем пациентам отменяли предшествующую антигипертензивную терапию на 14 дней. Каждый из пациентов после рандомизации поочередно проходил 8-недельное лечение оригинальным (Престариум А) и дженерическим (Парнавел) препаратом периндоприла. Эффективность терапии оценивали по достижению целевого уровня артериального давления (АД) <140/90 мм рт.ст. При недостаточной эффективности дозу препарата увеличивали и, при необходимости, добавляли индапамид. После 8-недельного лечения первым рандомизационным препаратом терапию отменяли на 14 дней и проводили аналогичный курс с другим исследуемым препаратом. Также регистрировали побочные эффекты принимаемых препаратов.

Результаты. У пациентов группы Парнавел отмечено значимое снижение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) на 28 мм рт.ст. (19%) и 17 мм рт.ст. (19%), соответственно. В группе Престариума А снижение САД и ДАД составило, соответственно, 27 мм рт.ст. (18,5%) и 16 мм рт.ст. (18,7%). Целевой уровень АД (<140/90 мм рт.ст.) в исследуемых группах через 2 мес терапии был достигнут у 95% и 90% пациентов, соответственно. Переносимость препаратов была сопоставимой.

Заключение. На основании данных о клинической эффективности и переносимости исследуемых препаратов продемонстрирована терапевтическая эквивалентность изучаемого дженерического периндоприла (Парнавел) оригинальному препарату.

Ключевые слова: периндоприл, оригинальный препарат, дженерик, артериальная гипертензия.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(5):505-510

The problem of medicines interchangeability. Focus on perindopril

A.I. Malyhina^{1*}, M.V. Zhuravleva², A.K. Starodubtsev², M.L. Maksimov², O.A. Rogacheva¹

¹Medsantrud City Clinical Hospital № 23. Yauzskaya ul. 11, Moscow, 109240 Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul 8-2, Moscow, 119991 Russia

Aim. To evaluate the therapeutic equivalence between generic perindopril (Parnavel, LLC Ozone, Russia) and the original perindopril (Prestarium A, Laboratories Servier, France).

Material and methods. Patients with arterial hypertension, grade 1-2 (n=40, aged 35-75 years) were included into the open randomized cross-over trial. The previous anti-hypertensive therapy was discontinued before study for 14 days in all patients. Each of the patients was randomized for alternate 8-week treatment with the original (Prestarium A) and generic (Parnavel) perindopril. Treatment efficacy was assessed by the achievement of target blood pressure (BP) <140/90 mm Hg. The drug dose was increased in the efficacy lack and indapamide was added if necessary. Therapy was discontinued for 14 days after 8 weeks of treatment with the first randomization drug, and the same therapy course with the other study drug was carried out. Side effects were also recorded.

Results. A significant reduction in systolic (SBP) and diastolic BP (DBP) was found in patients of Parnavel group by 28 mm Hg (19%) and 17 mm Hg (19%), respectively. In the patients of Prestarium A group SBP and DBP reduction was 27 mm Hg (18.5%) and 16 mm Hg (18.7%), respectively. After 2 months of therapy the target BP level (<140/90 mm Hg) was achieved in 95% and 90% of patients in Parnavel and Prestarium A groups, respectively. Drug tolerability was comparable.

Conclusion. Efficacy and tolerability data demonstrated therapeutic equivalence of generic perindopril (Parnavel) to the original perindopril.

Key words: perindopril, original drug, generic, arterial hypertension.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(5):505-510

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sandroka@bk.ru

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания являются актуальной проблемой во всем мире. Артериальная гипертензия (АГ) занимает одну из лидирующих позиций в силу широкого распространения и ведущей роли в развитии сердечно-сосудистых осложнений, летальности, временной или стойкой утраты трудоспособности [1-3].

В России распространенность АГ составляет около 40,8% (36,6% у мужчин, 42,9% у женщин) [4]. Толь-

ко 83,9-87,1% пациентов осведомлены о своем заболевании, а гипотензивную терапию получают лишь 69,5% больных АГ [5]. К сожалению, только 58% больным АГ назначена адекватная антигипертензивная терапия, и только 31% контролируют АД [6].

Проведенные эпидемиологические и клинические исследования доказали неблагоприятное влияние АГ на риск кардиоваскулярных событий, в том числе смерти от сердечно-сосудистых причин [7, 8]. Показано, что примерно две трети всех инсультов и половина всех случаев ишемической болезни сердца (ИБС) обусловлены АГ [9-13].

Основными задачами лечения АГ является не только достижение целевого уровня АД, но и предупреждение поражения органов-мишеней, снижение риска ассоциированных клинических состояний и смертности [14]. Несмотря на широкий выбор лекарственных средств, эффективный контроль АД остается актуальной проблемой. Для лечения АГ рекомендованы ин-

Сведения об авторах:

Малыгина Александра Ивановна – врач-терапевт ГКБ №23

Журавлева Марина Владимировна – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Стародубцев Алексей Константинович – д.м.н., профессор той же кафедры

Максимов Максим Леонидович – д.м.н., профессор той же кафедры

Рогачева Ольга Алексеевна – зав. отделением функциональной диагностики ГКБ №23

гибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты кальция (АК), бета-адреноблокаторы (БАБ) и диуретики [14]. В качестве дополнительных классов гипотензивных препаратов могут использоваться α -адреноблокаторы и антагонисты имидазолиновых рецепторов [14].

ИАПФ применяются уже более 30 лет и являются одним из наиболее часто назначаемых классов антигипертензивных препаратов [15]. Препараты этой группы могут назначаться для лечения пациентов как осложненной, так и неосложненной АГ [16, 17].

На сегодняшний день показаниями для назначения ИАПФ также являются хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сахарный диабет (СД), ИБС, в том числе острый инфаркт миокарда (ИМ), а также высокий сердечно-сосудистый риск [16].

В настоящее время в России зарегистрировано около полутора десятков ИАПФ, отличающихся друг от друга по химической структуре, по физико-химическим свойствам, особенностям метаболизма, силе связывания АПФ и продолжительности действия.

Одним из ИАПФ с доказанным влиянием на течение и прогноз АГ является периндоприл. Обладая умеренным антигипертензивным действием, препарат оказывает благоприятное влияние на сердечно-сосудистое ремоделирование и эндотелиальную дисфункцию у пациентов с сердечной недостаточностью, снижает риск повторного инсульта и ИМ [18-22].

В связи с разнообразием дженерических препаратов ИАПФ возник вопрос о взаимозаменяемости данных препаратов и терапевтической эквивалентности с оригинальными препаратами [23-25]. В настоящее время на фармацевтическом рынке представлено около десятка дженериков периндоприла (<http://grls.rosminzdrav.ru>). Дженерики с доказанной терапевтической эквивалентностью оригинальным препаратам считаются взаимозаменяемыми и могут применяться в клинической практике [23-25].

Цель: провести исследование терапевтической эквивалентности отечественного дженерического препарата периндоприла (Парнавел; ООО Озон, Россия) и оригинального препарата (Престариум А; Лаборатории Сервье, Франция).

Материал и методы

В открытое рандомизированное исследование терапевтической эквивалентности препаратов периндоприла включено 40 пациентов с АГ (1-2 степени) в возрасте 35-75 лет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты до включения в исследование подписали добровольное информированное согласие.

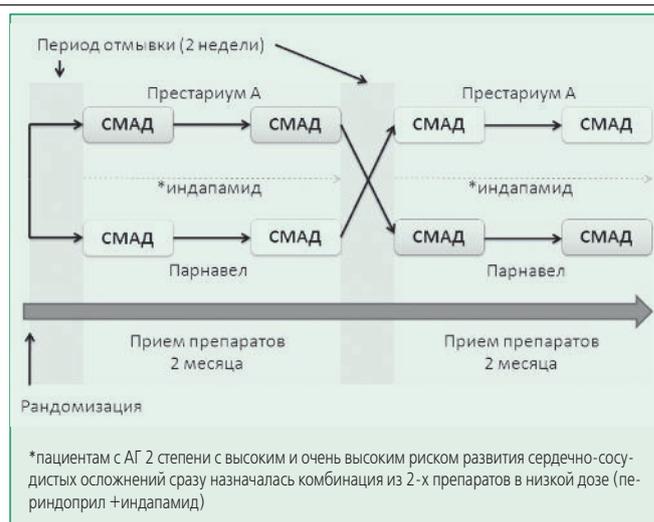


Рисунок 1. Схема исследования

Критерии включения:

- Возраст от 35 до 80 лет;
- «Офисное» АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.;
- Подписание информированного согласия.

В исследование не включали больных с симптоматической гипертонией, тяжелой хронической сердечной недостаточностью (NYHA III-IV класс), с пороками сердца, инфарктом миокарда в анамнезе, с тяжелым поражением печени, почек, с повышенной чувствительностью к периндоприлу.

Длительность исследования для каждого пациента составила 5 мес (рис. 1): два курса лечения каждым исследуемым препаратом продолжительностью 2 мес и два 2-х недельных периода отмены терапии перед началом каждого курса.

После 2-недельного периода отмены антигипертензивной терапии и проведения рандомизации методом конвертов больные начинали прием либо оригинального препарата (Престариум А; Лаборатории Сервье, Франция; n=20, группа 1), либо дженерика (Парнавел; ООО Озон, Россия; n=20, группа 2). Стартовая доза оригинального препарата в зависимости от степени АГ составила 2,5-5 мг/сут, а для дженерика – 2-4 мг/сут. При недостаточном эффекте доза периндоприла увеличивалась, и при необходимости добавлялся индапамид 2,5 мг/сут. Увеличение дозы препаратов или переход к комбинированной терапии осуществлялся при отсутствии достижения целевого АД (< 140/90 мм рт.ст.). Пациентам с АГ 2 степени с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском сразу назначалась комбинация из двух препаратов в низкой дозе (периндоприл+индапамид). Через 2 мес приема исследуемых препаратов проводился второй аналогичный курс с другим исследуемым препаратом.

Суточное мониторирование АД (СМАД). СМАД в течение 24 ч осуществляли всем пациентам (исходно

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика групп рандомизации

Показатель	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=20)
Средний возраст, лет	52,8±8,2	53,8±11,1
Женщины, n (%)	11 (55%)	12 (60%)
Длительность АГ, лет	7,1±6,2	7,7±6,8
Антигипертензивная терапия, n (%)	16 (80%)	13 (65%)
Курение, n (%)	1 (5%)	2 (10%)
НТГ, n (%)	4 (20%)	2 (10%)
ИМТ, кг/м ²	31,3±6,5	28,8±4,3
САД, мм рт.ст.	148,6±9,95	145,7±8,3
ДАД, мм рт.ст.	87,7±8,0	85,3±10,2

АГ – артериальная гипертензия; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД. Для всех показателей $p > 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем противоположной группы

перед каждым курсом и по его окончании) в амбулаторных условиях с использованием системы Meditech-ABPM-05 (Венгрия). По рекомендации рабочей группы по лабораторному мониторингованию в рамках Национальной программы США «High Blood Pressure Education Program» показатели СМАД регистрировали в дневное время (с периодом бодрствования с 7 до 23 ч) каждые 15 мин, в ночное время (с периодом сна с 23 до 7 ч) – каждые 30 мин. Анализировали следующие показатели СМАД: средние значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), пульсовое АД (ПАД), «нагрузка давлением» по индексу времени (ИВ), который определяет процент времени, в течение которого величины АД превышают критический (безопасный) уровень: 140/90 мм рт. ст. – для дня и 125/75 мм рт. ст. – для ночи.

Лабораторное исследование. Проводилось определение уровней общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, креатинина, трансаминаз (АЛТ, АСТ), калия и глюкозы.

Статистическая обработка. Анализ полученных результатов выполнен с помощью статистического пакета Statistica 6.0 (StatsoftInc.). Для интерпретации межгрупповых различий, классификации и анализа полученных результатов в исследуемой выборке пациентов применялся дискриминантный анализ. Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05. Данные представлены в виде $M \pm SD$.

Результаты

Пациенты групп рандомизации значимо не различались по клинико-демографическим характеристикам (табл. 1).

В табл. 2 представлена динамика АД на фоне проводимой терапии в группах сравнения. У пациентов группы Парнавела отмечено значимое снижение САД и ДАД на 28 мм рт.ст. (19%) и 17 мм рт.ст. (19%), соответственно. В группе Престариума А снижение САД и ДАД составили 27 мм рт.ст. (18,5%) и 16 мм рт.ст. (18,7%), соответственно. При этом в группе Престариума А средняя суточная доза периндоприла составила 7,25 мг, комбинированная терапия была необходима 17 (85%) пациентам, а в группе Парнавела среднесуточная доза периндоприла составила 5,80 мг, комбинированная терапия потребовалась у 13 (65%) пациентов. Целевой уровень АД (<140/90 мм рт.ст.) в исследуемых группах через 2 мес терапии был достигнут у 95% и 90% пациентов, соответственно.

Переносимость проводимой терапии в группах была удовлетворительной. Не отмечено негативного влияния исследуемых препаратов на биохимические показатели (табл. 3).

За все время исследования только у 4-х пациентов были зарегистрированы нежелательные лекарственные реакции (НЛР), которые не носили серьезный характер, но послужили причиной исключения пациентов из исследования. На фоне приема как оригинального, так и дженерического препарата у одного пациента (2,5%) был зарегистрирован сухой кашель. На фоне приема дженерического препарата появилась тошнота у двух женщин старше 65 лет, которые не имели в анамнезе заболеваний желудочно-кишечного тракта (5%). Симптомы не потребовали медицинской коррекции и купировались самостоятельно после отмены препарата.

Обсуждение

По завершении исследования в обеих группах пациентов, получавших Престариум А или Парнавел, отмечалось значимое снижение среднесуточных, среднедневных, средненочных показателей САД и ДАД (табл. 2), а также статистически значимое уменьшение времени нагрузки давлением на протяжении суток для САД и ДАД (в обоих случаях $p < 0,001$) за исключением СИ САД и СИ ДАД ($p > 0,05$). Различия между группами были незначимыми. Вариабельность САД и ДАД значительно изменилась как в дневной, так и в ночной периоды ($p < 0,05$).

Целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.) после 2 мес. терапии достигли 95% пациентов в группе Престариума А и 90% пациентов в группе Парнавела. Столь высокий процент достижения целевого уровня АД в настоящем исследовании обусловлен высокой приверженностью пациентов к лечению и назначением комбинированной терапии более чем у половины пациентов. Подобные результаты ранее регистрировались в исследованиях с участием оригинального периндоприла [26,27].

Таблица 2. Показатели СМАД на фоне проводимой терапии в исследуемых группах

Параметр	Престариум А (n=40)		Парнавел (n=40)	
	Исходно	Через 2 мес	Исходно	Через 2 мес
САД сут, мм рт.ст.	146,7±8,3	119,0±6,5*	148,6±9,9	120,0±7,1*
ДАД сут, мм рт.ст.	85,3±10,2	69,5±7,2*	87,7±8,0	70,7±6,8*
САД день, мм рт.ст.	152,1±8,7	122,9±6,1*	153,2±9,9	123,2±6,8*
ДАД день, мм рт.ст.	91,5±10,5	73,5±7,0*	92,4±9,4	74,4±6,6*
ВСАД день, мм рт.ст.	15,6±3,0	13,1±3,4**	15,7±2,9	13,2±3,5**
ВДАД день, мм рт.ст.	11,7±2,8	9,7±3,1**	12,6±3,1	10,0±2,8**
САД ночь, мм рт.ст.	133,6±14,5	111,0±9,6*	140,4±12,8	112,8±9,3*
ДАД ночь, мм рт.ст.	74,4±11,2	61,7±7,9*	80,4±9,2	63,6±7,4*
ВСАД ночь, мм рт.ст.	12,9±2,8	10,9±3,4**	13,5±3,5	10,5±3,0**
ВДАД ночь, мм рт.ст.	9,8±2,9	8,8±2,7**	10,2±3,1	8,5±2,8**
ИВ САД сут, %	76,9±18,8	19,6±13,6*	80,1±14,8	21,4±13,7*
ИВ ДАД сут, %	58,9±32,0	16,7±15,2*	67,9±21,8	19,9±15,3*
ИВ САД день, %	81,4±17,3	18,8±13,6*	81,1±16,4	20,4±14,4*
ИВ ДАД день, %	62,8±34,9	15,9±14,9*	83,3±21,6	17,1±15,4*
ИВ САД ночь, %	72,7±28,1	21,9±21,0*	74,2±25,9	24,3±22,5*
ИВ ДАД ночь, %	57,6±35,7	20,5±19,3*	9,9±6,1	23,4±21,7*
СИ САД, %	13,0±6,4	11,3±5,5	13,3±6,3	10,0±6,2
СИ ДАД, %	18,8±6,9	17,6±8,0	68,2±25,7	15,2±7,2

*p<0,05, **p<0,01 по сравнению с исходным значением в той же группе; межгрупповые различия по всем показателям незначимы (p>0,05). САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ВСАД – вариабельность САД; ВДАД – вариабельность ДАД; ИВ – индекс времени, СИ – суточный индекс

В группе Престариума А комбинированная терапия была назначена 17 (85%) пациентам и в группе Парнавел – 13 (65%) пациентам. Анализируя вышеуказанные данные, комбинированная терапия была назначена 30 пациентам из 40, т.е. 75% пациентов получали 2 гипотензивных препарата (индапамид и периндоприл) [28].

Результаты многочисленных клинических исследований убедительно показали, что достижение целевого уровня АД при назначении одного гипотензивного препарата возможно лишь у 30-50% больных АГ 1-2 степени. Для достижения целевого уровня АД у больных АГ комбинированная терапия потребовалась 45% пациентов – данные исследования SHEP, 62% в исследовании ALLHAT, 63% – HOT, 80% – INVEST и 92% – LIFE. Таким образом, для лечения АГ целесообразно назначать препараты с различным механизмом действия, т.е. использовать комбинированную антигипертензивную терапию.

В настоящее время согласно рекомендациям ВНОК (2010), Европейским рекомендациям по лечению АГ (2009) комбинация двух препаратов рекомендуется больным с высоким или очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, со 2-й и 3-й степенью повышения АД. Комбинированная терапия на старте лечения предусматривает подбор эффективной ком-

бинации препаратов с различными механизмами действия.

По результатам проведенного клинического исследования выявлена метаболическая нейтральность периндоприла. Однако, это не совсем так. По данным литературы известно, что в ряде исследований выявлялось улучшение показателей липидного и/или углеводного обмена и даже чувствительности тканей к инсулину на фоне терапии оригинальным периндоприлом. Липофильность препарата и связанная с ним высокая аффинность к тканевому АПФ обуславливают способность периндоприла повышать чувствительность тканей к инсулину и, таким образом, оказывать благоприятное влияние на углеводный и липидный обмен [29].

В исследованиях, проводимых ранее, было выявлено положительное влияние периндоприла на улучшение показателей липидного профиля (снижение общего холестерина, ЛПНП и повышение ЛПВП). Улучшение липидного спектра крови на фоне терапии Престариумом А является одним из ключевых механизмов, объясняющих улучшение эластичности крупных сосудов, что показано в широком спектре исследований, начиная от COMPLIOR и заканчивая ASCOT-CAFÉ [26].

В проведенном клиническом исследовании не получено статистически достоверных данных о благо-

Таблица 3. Динамика биохимических показателей крови на фоне терапии препаратами периндоприла

Параметр	Престариум А (n=40)		Парнавел (n=40)	
	Исходно	Через 2 мес	Исходно	Через 2 мес
Креатинин, мкмоль/л	87,3±17,2	85,9±14,2	85,2±20,2	91,3±16,8
Глюкоза, ммоль/л	5,3±0,9	5,1±0,8	5,2±0,7	5,3±0,8
Калий, ммоль/л	4,6±0,4	4,5±0,4	4,5±0,5	4,4±0,4
Общий холестерин, ммоль/л	4,9±1,6	4,6±1,2	5,0±1,2	4,9±0,8
Триглицериды, ммоль/л	1,7±1,0	1,3±0,5	1,4±1,0	1,2±0,7
ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,4	1,4±0,5	1,5±0,5	1,5±0,4
ЛПНП, ммоль/л	3,0±1,5	2,6±1,1	2,8±1,2	2,7±0,9
Коэффициент атерогенности	3,3±2,0	2,4±0,9	2,5±1,6	2,5±1,4

p>0,05 для всех показателей. ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

приятном влиянии периндоприла на липидный профиль. По всей видимости, это связано с коротким курсом приема препарата. По данным отечественных авторов [30] уже через полгода терапии периндоприлом у пациентов с ожирением и АГ отмечается достоверное снижение общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов, соответственно, на 8,8, 12,5 и 15,2%, а ЛПВП повышается на 22,2 (p<0,05). Подобные результаты были получены и другими исследователями [29].

Заключение

Таким образом, продемонстрирована терапевтическая эквивалентность изучаемого дженерического препарата периндоприла (Парнавел) оригинальному пе-

риндоприлу на основании данных о клинической эффективности и переносимости исследуемых препаратов.

Комбинированная гипотензивная терапия (периндоприл+индапамид) показала высокую эффективность в обеих группах и обеспечила достижение целевого уровня АД более чем у 90% больных. Основной фармакодинамический эффект (снижение АД) и удержание целевых значений АД оказались сопоставимыми по данным СМАД в обеих группах.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Britov AN. Prevention of hypertension at the population level: opportunities and challenges. Russian Journal of Medicine 1997; 5 (9): 571-576. Russian (Бритов А.Н. Профилактика артериальной гипертонии на популяционном уровне: возможности и актуальные задачи. Русский Медицинский Журнал 1997; 5 (9): 571-576).
- Oganov RG, Maslennikova GY. Mortality from cardiovascular diseases and other chronic non-communicable diseases among the working population of Russia. Cardiovascular Therapy and Prevention 2002; (3): 4-8. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2002; (3): 4-8).
- Shalnova SA. Problems in the treatment of hypertension. Cardiovascular Therapy and Prevention 2003; 2 (3): 17-21. Russian (Шальнова С.А. Проблемы лечения артериальной гипертонии. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2003; 2 (3): 17-21).
- Oganov RG, Nebieridze DV, Shalnova SA. Results of a multicenter study NOCTURNE-2 in patients with uncontrolled on previous therapy of arterial hypertension. Cardiovascular Therapy and Prevention 2010; (1): 86-91. Russian (Оганов Р.Г., Небиридзе Д.В., Шальнова С.А. Результаты многоцентрового исследования НОКТЮРН-2 у пациентов с неконтролируемой на предшествующей терапии артериальной гипертонией. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2010; (1): 86-91).
- Shalnova S, Kukushkin S, Manoshkina E, Timofeeva T. Arterial hypertension and adherence to therapy. Physician 2009; (12): 39-42. Russian (Шальнова С., Кукушкин С., Маношкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертония и приверженность терапии. Врач 2009; (12): 39-42).
- Parfenov VA, Vakhnina NV. Arterial hypertension and antihypertensive therapy in ischemic stroke. Journal of Neurology 2001; (4): 19-22. Russian (Парфенов В.А., Вахнина Н.В. Артериальная гипертония и гипотензивная терапия при ишемическом инсульте. Неврологический Журнал 2001; (4): 19-22).
- Lawes CM, Vander Hoorn S, Law MR, et al. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part 1: estimates of blood pressure levels. J Hypertens 2006; 24 (3): 413-22.
- Woodward M, Barzi F, Martinik A, et al. Cohort profile: the Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Int J Epidemiol 2006; 35: 1412-1416.
- MacMahon S, Alderman MH, Lindholm LH, et al. Blood-pressure-related disease is a global health priority. Lancet 2008; 371 (9623): 1480-2.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360(9349):1903-13.
- Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, et al. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. Lancet Neurol 2003; 2: 43-53
- Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, et al. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. Lancet 2002; 360: 1347-60.
- Lawes CM, Vander Hoorn S, Law MR. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part II: estimates of attributable burden. J Hypertens 2006; 24(3):423-30.
- Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations (IV revision). System Hypertension 2010 (3): 5-26. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (IV пересмотр). Системные Гипертонии 2010; (3): 5-26).
- August P. Initial treatment of hypertension. N Engl J Med 2003; 348: 610-617.
- Chazova IE, Ratova LG. Current clinical practice guidelines for hypertension. Heart 2008; 3 (41): 136-138. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Современные клинические рекомендации по артериальной гипертонии. Сердце 2008; 3(41): 136-138).
- Shalnova SA, Balanova YA, Konstantinov V, et al. Arterial hypertension: prevalence, awareness, antihypertensive drugs and the effectiveness of treatment in the population of the Russian Federation. Russian Journal of Cardiology 2006; 4 (60): 45-53. Russian (Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием гипотензивных лекарственных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский Кардиологический Журнал 2006; 4(60): 45-53).
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033-41.
- Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindoprilin stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 362(9386):782-8.

20. Bots ML, Remme WJ, Luscher TF, et al. ACE Inhibition and Endothelial Function: Main Findings of PERFECT, a Sub-Study of the EUROPA Trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21(4): 269-279
21. The PREAMI Investigators. Perindopril and remodelling in elderly with acute myocardial infarction. *Cardiovascular Drugs Ther* 2000; 14: 671-679.
22. Karpov YuA. Russian study PRIVILEGE: comparative effectiveness of perindopril and enalapril in the control of blood pressure in hypertensive patients. *System Hypertension* 2008 (2): 12-16. Russian (Карпов Ю.А. Российское исследование ПРИВИЛЕГИЯ: сравнительная эффективность периндоприла и эналаприла в контроле артериального давления у больных артериальной гипертонией. *Системные Гипертензии* 2008; (2): 12-16).
23. Martsevich SY, Shalnova SA, Yakusevich VV, et al. A comparative study of the effectiveness of the two drugs enalapril in patients with mild to moderate hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2003; (2): 33-37. Russian (Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., Якусевич В.В. и др. Сравнительное изучение эффективности двух препаратов эналаприла малеата у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2003; (2): 33-37).
24. Nedogoda SV, Sabanov SV. Pharmacoeconomics of hypertension: from global to the particular. *Problems of Standardization in Health Care* 2003; (2): 25-29. Russian (Недогода С.В., Сабанов С.В. Фармакоэкономика артериальной гипертонии: от глобального к частному. *Проблемы Стандартизации в Здравоохранении* 2003; (2): 25-29).
25. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Yakusevich VV. Once again on the issue of interchangeability of medicines. A look at the generics from the standpoint of evidence-based medicine. *Conduct of Cardiology* 2010; (2): 11-22. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Якусевич В.В. Еще раз о проблеме взаимозаменяемости лекарств. Взгляд на дженерики с позиций доказательной медицины. *Вести Кардиологии* 2010; (2): 11-22).
26. Nedogoda SV, Morozova TE Correction capability of the lipid metabolism of angiotensin converting enzyme inhibitors in clinical practice. *Consilium Medicum* 2012; 14 (1): 23-26. Russian (Недогода С.В., Морозова Т.Е. Возможности коррекции нарушений липидного обмена ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента в условиях реальной клинической практики. *Consilium Medicum* 2012; 14(1): 23-26).
27. Bubnova VS, Lebedev EV, Shaposhnik II. The effectiveness of the treatment of hypertension with perindopril young men. *Systemic hypertension* 2007; (1): 42-5. Russian (Бубнова В.С., Лебедев Е.В., Шапошник И.И. Эффективность лечения гипертонической болезни периндоприлом молодых мужчин. *Системные гипертензии* 2007; (1): 42-5)
28. Karpov YuA. Russian study PRIVILEGE: comparative effectiveness of perindopril and enalapril in the control of blood pressure in hypertensive patients. *Systemic hypertension* 2008; (2): 12-16. Russian (Карпов Ю.А. Российское исследование ПРИВИЛЕГИЯ: сравнительная эффективность периндоприла и эналаприла в контроле артериального давления у больных артериальной гипертонией. *Системные гипертензии* 2008; (2): 12-16).
29. Michka VB, Zhernakova Y, Chazova IE. Improved form of perindopril - prestarium A - in the treatment of hypertensive patients in different clinical situations (AWARD). *Systemic Hypertension* 2009; (4):50-53. Russian (Мычка В.Б., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Улучшенная форма Периндоприла – ПРЕСТАРИУМ А – в лечении больных артериальной гипертонией в различных клинических ситуациях (ПРЕМИЯ). *Системные гипертензии* 2009; (4):50-53)
30. Nedogoda SV. Efficiency of perindopril in patients with hypertension and obesity. *Kardiologiya* 2011, (11): 27-38. Russian (Недогода С.В. Эффективность периндоприла у пациентов с артериальной гипертонией и ожирением. *Кардиология* 2011; (11): 27-38)

Поступила: 27.05.2013

Принята в печать: 10.06.2013