Мареев В. Ю.[1], Минина Ю. В.[2], Беграмбекова Ю. Л.[1], Левин А. М.
[1] «Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия
[2] ООО «Общество Специалистов по Сердечной Недостаточности», Москва, Россия

Терапевтические подходы к Рациональному Использованию тройной комбинированной терапии фиксированной комбинацией амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина (ТРОЙНАЯ КОМБИНАЦИЯ) у больных АГ, не контролирующих АД на Обычном лечении. (Характеристика и основные результаты программы ТРИО)

Цель

Изучение тактики врачей амбулаторного звена в отношении выбора лечения при неэффективности предшествующей двойной антигипертензивной терапии (АГТ) и анализ эффективности тройной комбинации (ТК) амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина.

Материал и методы

В программу включены 1252 пациента с эссенциальной артериальной гипертонией (АГ); группу ТК составили 992 (79,23%) пациента (38,3% мужчин, возраст 61,6 [55,0; 67,9]), группу контроля – 260 (20,77%) больных (37,7% мужчин, возраст 60,6 [53,3; 67,4]). Основными критериями включения были эссенциальная АГ, возраст 18–79 лет, недостаточная эффективность проводимой ранее АГТ (клиническое систолическое артериальное давление (САД) >140–179 мм рт. ст.). Продолжительность исследования 3 мес. Оценивалась динамика уровней клинического и амбулаторного АД (данные самоконтроля АД (СКАД), частота достижения первого целевого <140/90 мм рт.ст и целевого <130/80 мм рт. ст. значений АД), динамика скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и качества жизни (КЖ). Анализ эффективности ТК проведен в группах с различным диапазоном исходного повышения САД, у пациентов с АГ и сахарным диабетом (СД)/нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), с повышенной массой тела или ожирением, с хронической болезнью почек (ХБП) – снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м^2). Оценка безопасности производилась на основании регистрации нежелательных явлений (НЯ).

Результаты

Группа ТК была исходно тяжелее группы контроля по ряду клинических параметров и анамнестических данных и имела более высокие исходные уровни АД, что делало сравнение между группами затруднительным. Тем не менее через 3 мес. в группе ТК статистически значимое снижение клинического САД было более выраженным – с 162,1 до 126,8 мм рт. ст. (Δ=35,7 мм рт. ст.) по сравнению с группой контроля [с 157,8 до 128,4 мм рт. ст. (Δ=29,4 мм рт. ст.)]. Первого целевого уровня АД <140/90 мм рт. ст. достигли в группе ТК 87,8% пациентов, в группе контроля 81,9% (p=0,012), целевого АД <130/80 мм рт. ст. – 34,3 и 28,2%, соответственно (p=0,055). Более эффективный контроль САД на фоне приема ТК сочетался с выраженным его снижением при исходно более высоких цифрах, что было подтверждено также при анализе в подгруппах с САД 140–160, 160–180 и >180 мм рт. ст. Прием ТК, при сравнении с группой контроля, сопровождался выраженным антигипертензивным эффектом в отношении уровней АД при анализе СКАД, улучшением КЖ и функции почек. Значимое снижение уровней АД и достижение целевых его значений у подавляющего большинства больных на фоне ТК продемонстрировано также в подгруппах с СД или НТГ, с повышенной массой тела и/или ожирением и с ХБП. НЯ в ходе терапии отмечены всего у 8 пациентов (0,64%), что подтверждает хорошую переносимость и высокую безопасность препарата.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о наличии у фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина Трипликсам® терапевтического эффекта, выражающегося в контроле клинического АД при любом его исходном уровне, в том числе в разных диапазонах повышения САД, при сочетании АГ с СД, НТГ, ожирением, ХБП, и имеющего преимущества перед субъективным выбором АГТ. ТК улучшает показатели СКАД, параметры КЖ, способствует нефропротекции и хорошо переносится.

Ключевые слова

Артериальная гипертония; фиксированная тройная комбинация; амлодипин/индапамид/периндоприла аргинин

Для цитирования

Mareev V.Yu., Minina Yu.V., Begrambekova Yu.L., Levin A.M. Therapeutic approaches to the Rational Use of triple combination therapy with a fixed combination of amlodipine, indapamide and perindopril arginine (TRIPLE COMBINATION) in patients with hypertension who do not control blood pressure on conventional treatment. (Description and main results of the TRIO program). Kardiologiia. 2020;60(5):62–73. [Russian: Мареев В.Ю., Минина Ю.В., Беграмбекова Ю.Л., Левин А.М. Терапевтические подходы к Рациональному Использованию тройной комбинированной терапии фиксированной комбинацией амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина (ТРОЙНАЯ КОМБИНАЦИЯ) у больных АГ, не контролирующих АД на Обычном лечении. (Характеристика и основные результаты программы ТРИО). Кардиология. 2020;60(5):62–73.]

Автор для переписки

Минина Юлия Валерьевна. E-mail: julilap@yandex.ru

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1149

Несмотря на прогресс в области лечения артериальной гипертонии (АГ), она по-прежнему занимает лидирующую позицию по вкладу в смертность и инвалидизацию населения Российской Федерации, значительно опережая другие общеизвестные факторы риска [1]. Распространенность АГ среди взрослого населения разных стран составляет 30–45% [2], а в России за период 1998–2017 гг. отмечается рост с 33,9 до 43,3% [3].

Эффективность контроля АД в популяции больных с АГ в нашей стране остается невысокой [3, 4] вследствие применения в основном антигипертензивных препаратов со средней длительностью действия, недостаточных доз, длительного режима монотерапии. В национальных рекомендациях по АГ еще в 2010 г. был сделан акцент на назначении комбинированной терапии 2 препаратами на старте лечения пациентам с артериальным давлением (АД) ≥160/100 мм рт. ст., имеющим высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, а части больным при отсутствии эффекта – переход на 3 препарата и более [5]. В обновленных европейских рекомендациях основной стратегией терапии больных неосложненной АГ является назначение предпочтительно фиксированной тройной комбинации (ТК) (концепция «одной таблетки») ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) + блокатор медленных кальциевых каналов (БМКК) + диуретик при неэффективности стартовой тоже предпочтительно фиксированной двойной комбинации [6]. В последних Российских рекомендациях также рекомендована комбинация антигипертензивных препаратов, предпочтительно фиксированная, для улучшения приверженности к терапии [7].

Фиксированная ТК амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина Трипликсам® выгодно отличается большим спектром дозировок, что позволяет назначать его широкому кругу пациентов [8–13].

Состав ТК является оптимальным в плане сочетания свойств каждого компонента в отношении подавления активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), блокирования процессов воспаления, защиты эндотелия, требуемой кардио-, вазо- и нефропротекции, диуретической активности [12, 14–17].

Антигипертензивная эффективность, положительное влияние на метаболические показатели и хорошая переносимость ТК амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина продемонстрированы в ряде зарубежных (PETRA, PAINT, PIANIST, TRIUMF) [18–21] и отечественном (ДОКАЗАТЕЛЬСТВО) [22] исследованиях.

Однако актуальной проблемой для врачей амбулаторного звена остается непосредственное внедрение в реальную жизнь обозначенных алгоритмов ступенчатого лечения. Особенно ситуация усугубляется в случае неэффективности предшествующей антигипертензивной терапии (АГТ), когда в силу «застарелого» мышления врачу легче увеличивать дозы отдельных препаратов с риском возникновения побочных эффектов [23].

Насущным вопросом является также изучение эффективности и безопасности фиксированных комбинаций у разных категорий пациентов с АГ. Целью обсервационной программы ТРИО (Терапевтические подходы к Рациональному Использованию тройной комбинированной терапии фиксированной комбинацией амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина (ТРОЙНАЯ КОМБИНАЦИЯ) у больных АГ, не контролирующих АД на Обычном лечении) являлось изучение тактики врачей амбулаторного звена в отношении выбора тройной комбинированной терапии (периндоприл аргинин, амлодипин, индапамид) при неэффективности предшествующей АГТ.

Задачами исследования были:

- Изучение эффективности комбинации амлодипина, индапамида, периндоприла аргинина при неэффективности предшествующей двойной комбинированной терапии.
- Оценка уровней достижения целевого АД по данным изменения офисного АД и самоконтроля АД (СКАД) в зависимости от подхода к коррекции терапии.
- Оценка качества жизни (КЖ).
- Оценка переносимости и безопасности проводимой терапии.

Материал и методы исследования

Исследование ТРИО является пострегистрационной наблюдательной открытой многоцентровой программой. Исследование одобрено ответственным этическим комитетом. В качестве исследователей выступали врачи-терапевты или кардиологи поликлинического звена. Всего в исследовании приняли участие 265 врачей из 69 городов России.

Диагностика эссенциальной АГ и определение ее степени проводилось в соответствии с Рекомендациями по диагностике и лечению АГ 2015 года [24].

Критериями включения были:

- Эссенциальная АГ.
- Возраст 18–79 лет.
- Недостаточная эффективность проводимой ранее АГТ (клиническое САД >140–179 мм рт. ст.).
- Наличие подписанного информированного согласия.

Критериями невключения пациентов были:

- Симптоматические (вторичные) формы АГ.
- Инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия или нарушение мозгового кровообращения давностью менее 1 года.
- Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III–IV функционального класса.
- Сахарный диабет (СД) 1 типа или декомпенсация СД 2 типа.

- Заболевания с выраженными нарушениями функции внутренних органов (например, печеночная недостаточность, почечная недостаточность и др.).
- Наличие противопоказаний или отмеченной ранее непереносимости к назначению дигидропиридиновых антагонистов кальция (в т. ч. амлодипина) и/или индапамида и/или ингибиторов ангиотензинпреращающего фермента (АПФ) (в т. ч. периндоприла) или других антигипертензивных препаратов, которые врач планирует назначить.
- Невозможность понять суть программы и следовать рекомендациям.

Общая продолжительность исследования составила 3 месяца, в течение которых осуществлялось 3 визита после визита включения – через 2 нед., через 1 и 3 мес. Врач, исходя из собственного опыта и сложившейся клинической практики, проводил коррекцию неэффективной двойной комбинированной АГТ. Исходя из назначенной терапии, пациенты были распределены в две группы: 1) группу контроля (любое изменение терапии, кроме назначения комбинации амлодипина, индапамида, периндоприла аргинина) 2) группу ТК амлодипина, индапамида, периндоприла аргинина в виде сочетания монокомпонентов или двойных фиксированных комбинаций и монокомпонента (если врач посчитает необходимым назначение данной ТК). После получения эффекта на свободной комбинации амлодипина, индапамида, периндоприла аргигина, врач по своему усмотрению мог перевести пациента на фиксированную комбинацию амлодипина, индапамида, периндоприла аргинина (Трипликсам®).

Оценка состояния пациента производилась в ходе четырех визитов. На визите включения оценивалось соответствие пациента критериям включения/невключения, проводился сбор анамнеза, измерение массы тела и роста с расчетом индекса массы тела, измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Также анализировались качество жизни по расширенному опроснику SF-36 [25], проводились забор лабораторных анализов и выдача дневника пациента для СКАД.

Всем пациентам была дана рекомендация проводить СКАД по стандартной методике [26], в том числе – за неделю до визита к врачу. АД должно было измеряться пациентом в домашних условиях с помощью автоматического или полуавтоматического сфигмоманометра. Измерения должны были проводиться утром, до приема АГТ и вечером перед сном. Пациенты заполняли дневник СКАД, куда вносили результаты измерений.

Всем пациентам проводилось клинико-инструментальное обследование, включающее проверку состояния органов-мишеней (учитывались данные на протяжении последних 3 мес.) – ЭКГ, эхокардиографическое исследование, осмотр офтальмолога, расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ). На промежуточных визитах оценивался клинический статус пациента (измерение АД, ЧСС), анализировался дневник СКАД, частота нежелательных явлений (НЯ), на основании полученных данных проводилась при необходимости коррекция АГТ и дозы препаратов. На финальном визите проводилась итоговая оценка всех указанных параметров.

Целевыми уровнями для клинического и амбулаторного АД считались <140/<90 и <135/<85 мм рт. ст. соответственно. Также оценивалось достижение целевого уровня клинического АД <130/<80 мм рт. ст. СКФ определялась по формуле Кокрофта–Голта.

Критериями эффективности терапии являлись динамика клинического систолического (САД) и диастолического АД (ДАД); число пациентов, достигших целевых уровней АД; динамика САД и ДАД и число пациентов, достигших целевых уровней АД по данным СКАД; динамика качества жизни пациентов по данным опросника SF-36.

Критериями оценки переносимости терапии являлась регистрация и подсчет частоты НЯ, включая серьезные НЯ, зарегистрированных во время исследования на каждом визите. Дополнительно в рамках программы был проведен анализ групп с различным диапазоном исходного САД: <140, 140–160, 160–180 и >180 мм рт. ст., в группе ТК у больных с АГ и СД или нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ); АГ и повышенной массой тела или ожирением; АГ и хронической болезнью почек (ХБП) – СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2.

Статистический анализ данных проводился с помощью методов описательной статистики. Для описания количественных переменных использовались следующие статистические характеристики: количество пациентов, среднее значение, стандартное отклонение, медиана (1 квартиль; 3 квартиль). Для описания качественных (дискретных) переменных использовались частоты и проценты. Динамика переменных эффективности и безопасности была представлена относительно исходного уровня. Уровень значимости был выбран равным 0,05 (5%), мощность критерия 0,8 (80%). При сравнении изменения всех параметров (САД, ДАД, ЧСС, результаты анализов, компонентов оценки качества жизни SF-36) в ходе терапии использованы t-критерий Стьюдента для парных выборок. Сравнение интервальных результатов обследования в рамках одной группы проводилось также с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых выборок (для нормально распределенных данных) и с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (для данных с распределением, отличающимся от нормального) или с помощью непараметрического критерия Фридмана. Сравнение категориальных данных выполняли с использованием точного критерия Фишера.

Результаты

В программу включены 1252 амбулаторных пациентов в возрасте от 23 лет и старше, обоих полов с эссенциальной АГ. В ходе анализа была выявлена группа пациентов, у которых САД при включении было более 179 мм рт. ст. Включение па-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1149

циентов с САД > 180 мм рт.ст. не соответствовало критериям включения пациентов в исследование. Было принято решение о включении в анализ всех пациентов, принимавших препараты (по принципу intention to treat).

Группу ТК составили 992 (79,23%) пациента, группу контроля – 260 (20,77%) больных. Завершили программу в соответствии с протоколом в целом 1236 (98,7%) больных, в группе ТК – 977 (98,5%), в контрольной – 259 (99,6%).

В анализируемой популяции в целом преобладали женщины, с АГ давностью 10,9 лет, преимущественно 2-й степени, почти половина имела в качестве сопутствующей патологии ХСН, пятая часть – стенокардию (табл. 1). 15,2% пациентов имели госпитализации по любым причинам за последние 12 мес., 10,9% по причине гипертонических кризов, 22,3% имели более двух визитов к врачу по поводу АГ за последние 3 месяца. Более 40% больных имели избыточную массу тела и столько же – ожирение. Исследуемая популяция характеризовалась сохраненной систолической функцией миокарда, почти половина имела гипертрофию левого желудочка и диастолическую дисфункцию, большинство – изменение сосудов глазного дна по гипертоническому типу (табл. 2).

Таблица 1. Исходная характеристика всей популяции, группы лечения ТК и контрольной группы

Показатель	Все пациенты, n=1252	Группа ТК, n=992	Группа контроля, n=260	p (группа ТК/контроль)
Возраст, годы, Me, [Q1; Q3]	61,3 [54,6; 67,9]	61,6 [55,0; 67,9]	60,6 [53,3; 67,4]	нд
Пол, м/ж, n (%)	478 (38,2)/774 (61,8)	380 (38,3)/612 (61,7)	98 (37,7)/162 (62,3)	нд
Занятость: работает, n (%) пенсионер, n (%)	 573 (45,8) 362 (28,9)	 437 (44,1) 294 (29,6)	 136 (52,3) 68 (26,2)	 0,017 нд
Семейное положение. Женат/замужем, n (%)	918 (73,3)	727 (73,3)	191 (73,5)	нд
Курение, n (%)	191 (15,3)	153 (15,4)	38 (14,6)	нд
Семейный анамнез ранних СС событий, n (%)	325 (25,9)	266 (26,8)	59 (22,7)	нд
Длительность АГ, лет, μ (σ)	10,9 (7,4)	10,9 (7,6)	9,5 (6,2)	0,002
АГ: 1 степени, n (%) 2 степени, n (%) 3 степени, n (%)	 102 (8,2) 853 (68,1) 271 (21,7)	 87 (8,8) 650 (55,5) 235 (23,7)	 15 (5,8) 203 (78,1) 36 (13,6)	 нд <0,001 <0,001
Сопутствующие заболевания:				
– ХСН, n (%)	546 (46)	464 (46,8)	112 (43,1)	нд
– I/II ФК, n (%)	206 (16,5)/292 (23,3)	161 (16,2)/245 (24,7)	45 (17,3)/47 (18,1)	нд/0,025
– Стенокардия, n (%)	284 (22,7)	223 (22,5)	61 (23,5)	нд
– ОИМ в анамнезе, n (%)	95 (7,6)	74 (7,5)	21 (8,1)	нд
– ОНМК в анамнезе, n (%)	64 (5,1)	55 (5,5)	9 (3,5)	нд
– ЦВБ, n (%)	54 (4,3)	37 (3,7)	17 (6,5)	0,047
– СД 2 типа, n (%)	173 (13,8)	143 (14,4)	30 (11,5)	нд
– НТГ, n (%)	123 (9,8)	96 (9,7)	27 (10,4)	нд
Госпитализации за 12 мес. по любым причинам, n (%)	191 (15,2)	166 (16,7)	24 (9,2)	0,013
Госпитализации по поводу гипертонического криза, n (%)	137 (10,9)	123 (12,4)	14 (5,4)	0,001
Более 2 визитов к врачу по поводу АГ за последние 3 мес., n (%)	289 (22,3)	253 (25,5)	36 (13,9)	<0,001
ИМТ, кг/м², μ (σ)	29,6 (4,7)	29,8 (4,7)	28,9 (4,8)	0,003
Избыточная масса тела, n (%)	515 (41,1)	394 (39,7)	121 (46,5)	0,047
Ожирение, n (%)	527 (42,1)	436 (44)	91 (35)	0,009
ЧСС (по ЭКГ), уд/мин, μ (σ)	73,6 (9,1)	73,5 (9,0)	74,2 (9,7)	нд
САД, мм рт. ст., μ (σ)	161,4 (11,9)	162,1 (12,2)	158,7 (10,3)	0,001
ДАД, мм рт. ст., μ (σ)	93,22 (8,6)	93,16 (8,4)	93,44 (9,3)	нд

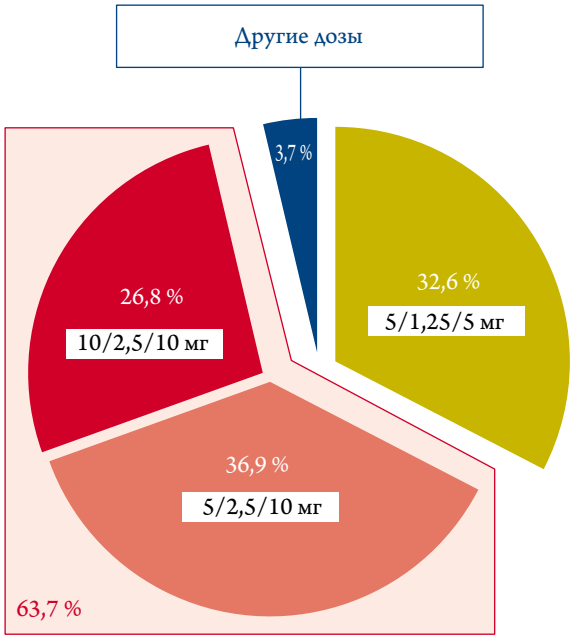
ТК – тройная комбинация, СС – сердечно-сосудистый, АГ – артериальная гипертония, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ЦВБ – цереброваскулярная болезнь, СД – сахарный диабет, НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе, ИМТ – избыточная масса тела, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, нд – различия статистически незначимы. Данные представлены в виде: n (%) – количество (процент от общего числа в группе), Me [Q1; Q3] – медиана [1 квартиль; 3 квартиль], μ (σ) – среднее значение (стандартное отклонение).

Таблица 2. Исходное состояние органов-мишеней всей популяции, группы лечения ТК и контрольной группы

Показатель	Все пациенты, n=1252	Группа ТК, n=992	Группа контроля, n=260	p (группа ТК /контроль)
По ЭХО-КГ: ГЛЖ, n (%) ДД, n (%)	 644 (51,4) 522 (41,7)	 511 (51,5) 428 (43,2)	 133(51,2) 94 (36,2)	 нд 0,042
ФВ ЛЖ, %, μ (σ)	62 (6,5)	61,9 (6,3)	62,3 (7,3)	нд
Протеинурия, n (%)	153 (12,2)	111 (11,2)	42 (16,5)	0,030
Изменение сосудов глазного дна по гипертоническому типу, n (%)	850 (67,9)	690 (69,6)	160 (61,5)	0,014

ТК – тройная комбинация, ЭХО-КГ – эхокардиография, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ДД – диастолическая дисфункция, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка. Данные представлены в виде: n (%) – количество (процент от общего числа в группе), μ(σ) – среднее значение (стандартное отклонение), нд – различия статистически незначимы.

Рисунок 1. Доза Трипликсама, назначенная на визите включения



В ходе исследования из группы ТК преждевременно выбыло 15 (1,5%), в контрольной группе – 1 (0,4%) больных. Соответственно в итоговый анализ эффективности и безопасности терапии вошло 977 пациентов в группе ТК и в 259 – в контрольной группе.

Характеристика пациентов групп тройной комбинации и контроля

Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Заслуживают внимание значимые различия между группами в отношении длительности АГ, числу пациентов с АГ 3-й степени, среднего уровня САД, а также анамнезу по госпитализациям за последние 12 мес., включая госпитализации по поводу гипертонических кризов, количество визитов к врачу за последние 3 мес., в сторону больших значений в группе ТК. Значения индекса массы тела и число пациентов с ожирением в группе ТК было статистически значимо больше, чем в контрольной группе. Количество пациентов с диастолической дисфункцией больше в группе ТК так же, как и доля больных с изменением сосудов глазного дна по гипертоническому типу. При этом количество больных с протеинурией было больше в контрольной группе (табл. 2).

Характеристика антигипертензивной терапии на момент включения в исследование

Как видно из таблицы 3, количество пациентов, находящихся на терапии блокаторами РААС в подгруппах не различалось, хотя иАПФ до включения в программу в группе ТК назначались чаще, чем в контрольной группе (p=0,005), а БРА – реже (p=0,026). Процент пациентов, принимавших БМКК, в группе ТК был значимо больше (p<0,001). По количеству больных, принимавших бета-адреноблокаторы (БАБ), диуретики и моксонидин, различий между группами не было.

Процент пациентов, которым до включения в протокол, врачи назначили препараты 2 антигипертензивных групп, в группе ТК был достоверно меньше, чем в контрольной группе (p<0,001). При этом количество больных, принимавших 3 или более антигипертензивных препаратов, в группе ТК оказалось значимо больше (p<0,001, p=0,002 соответственно) (табл. 3). Эти различия были обусловлены исходно более тяжелым клиническим и анамнестическим статусами пациентов в группе ТК.

Минимальные дозировки ТК амлодипин/индапамид/периндоприл 5/1,25/5 мг были назначены у 32,6% больных; доза 5/2,5/10 мг – у 36,9% и максимальная дозировка 10/2,5/10 мг – у 26,8% пациентов. Таким образом, комбинации ТК, содержащие оптимальную дозу периндоприла 10 мг, были использованы почти у ⅔ больных (63,7%) (рис. 1). Еще у 27 (3,7%) пациентов использованы другие дозировки и в финальный анализ они не включались. В контрольной группе в начале исследования ТК амлодипин/индапамид/периндоприл не была назначена никому, при этом в конце исследования уже была зарегистрирована у 20 (7,7%) больных.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1149

Таблица 3. Исходная антигипертензивная терапия

Группа препаратов	Все пациенты, n=1236	Группа ТК, n=977	Группа контроля, n=259	p (группа ТК/контроль)
иАПФ, %	63,2	65,1	55,8	0,005
АРА II, %	30,5	29,0	36,1	0,026
Блокатор РААС, %	93,7	94,1	91,9	нд
БМКК, %	38,1	41,7	24,2	< 0,001
БАБ, %	34,9	35,5	32,8	нд
Диуретики, %	58,1	59,2	54,2	нд
Моксонидин, %	3,3	4,8	3,1	нд
Количество препаратов				
Монотерапия, %	6,0	5,1	9,2 (Δ= +4,1%*)	0,013
Двойная терапия, %	63,1	59,8	75,8 (Δ= +16%*)	<0,001
Тройная терапия, %	23,6	26,4	13,1 (Δ= – 13,3%**)	<0,001
Больше трех, %	6,4	7,6	1,5 (Δ= –6,1%**)	0,002
Неизвестно, %	0,9	1,1	0,9	нд

* – прирост процентов в сравнении с группой ТК; ** – снижение процентов в сравнении с группой ТК.
ТК- тройная комбинация, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА II – антагонисты рецепторов к ангиотензину II, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, БМКК – блокатор медленных кальциевых каналов, БАБ – бета-адреноблокаторы, нд – различия статистически незначимы.

Таблица 4. Динамика уровня АД при анализе СКАД в группе лечения ТК и контрольной группе

Показатель	Группа ТК, n=375			Группа контроля, n=107		
	2 нед.	1 мес.	3 мес.	2 нед.	1 мес.	3 мес.
САД утро, мм рт. ст.	140,9±14,1	131,6±15,8*	125,4±9,2*	140,6±12,7	130,5±9,8*	127,4±8,7*
p=0,040 (между группами через 3 мес.)						
ДАД утро, мм рт. ст.	83,6±8,1	79,3±6,8*	76,9±6,0*	84,1±7,8	80,0±6,9*	78,4±6,8*
p=0,044 (между группами через 3 мес.)						
САД вечер, мм рт. ст.	140,2±13,1	131,6±10,5*	126,9±7,9*	139,4±12,2	132,0±8,7*	128,9±7,7*
p=0,021 (между группами через 3 мес.)						
ДАД вечер, мм рт. ст.	83,0±8,1	79,4±6,5*	77,5±5,9*	83,3±7,3	80,2±6,0*	79,2±6,1*
p=0,010 (между группами через 3 мес.)						

* – p<0,001 – по сравнению с предыдущим визитом внутри группы. АД – артериальное давление,
ТК – тройная комбинация, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Антигипертензивная терапия за период исследования

В процессе исследования пациенты обеих групп получали дополнительную АГТ. В группе ТК дополнительно были назначены: БАБ у 242 (24,8%) пациентов (к концу исследования на 28 пациентов больше – 270 (27,6%)), диуретики у 15 (1,5%) (к концу исследования на 8 пациентов больше – 23 (2,4%)), моксонидин у 22 (2,3%) (к концу исследования на 7 пациентов больше – 29 (3%)). В среднем в группе ТК пациенты получали 3,2 антигипертензивных препарата. В контрольной группе к концу исследования 257 (99,3%) больных получали блокаторы РААС (151 (58,3%) – иАПФ, 106 (41%) – БРА), 158 (61%) – БМКК, 103 (39,8%) – БАБ, 175 (67,6%) – диуретики, 20 (7,7%) – моксонидин. В среднем в контрольной группе пациенты получали 3,2 антигипертензивных препарата.

Динамика клинического АД за период исследования

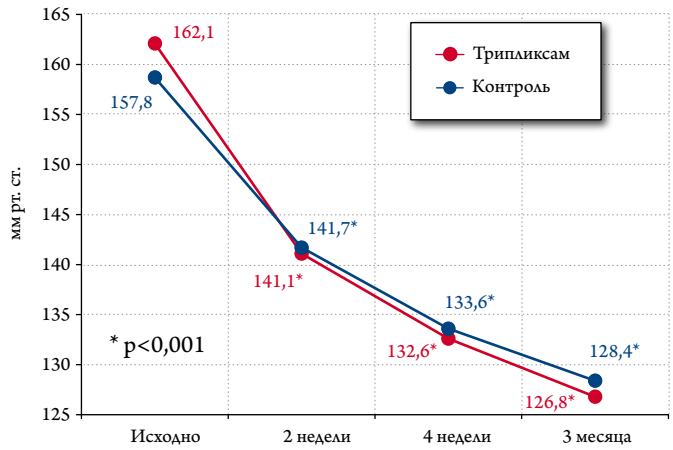
За период исследования в обеих группах отмечалось значимое снижение уровня клинического САД (рис. 2). При этом на каждом следующем визите по сравнению с предыдущим отмечались значимые (p<0,001) межгрупповые различия в большей степени снижения уровня САД в группе ТК: через 2 недели снижение составило 21 против 17 мм рт. ст., через 1 мес. – 29,6 против 25,1 мм рт. ст. и в финале – 35,3 против 29,4 мм рт.ст. за период наблюдения в группе контроля. Если исходное САД было выше в группе ТК (p<0,001), то на финальном визите отмечалась обратная ситуация – значения САД были меньше, чем в группе контроля (p=0,008).

Целевых уровней АД достигли в обеих группах подавляющее большинство пациентов, при этом на финальном визите количество таких больных в группе ТК было больше: 87,8% против 81,8%, p=0,012. Разница между группами в количестве пациентов, достигших целевого АД <130 мм рт. ст. составила 6,3% (p=0,045). За период исследования в группе ТК отмечалось значимое снижение ЧСС с 74,7±8,7 до 68,4±5,6 уд./мин (p<0,001), в контрольной группе с 75,1±8,8 до 68,4±5,5 уд./мин (p<0,001), при этом группы достоверно не отличались.

Ддинамика уровня АД по данным СКАД за период исследования

Анализ амбулаторного СКАД был проведен у 482 пациентов (375 в группе ТК, 107 в контрольной группе) (табл. 4). Остальным больным СКАД не проводился. У пациентов, вошедших в анализ, наблюдалось статистически значимое снижение уровней утреннего и вечернего САД и ДАД в обеих группах от визита к визиту (p<0,001). На финальном визите в отношении утреннего и вечернего САД и ДАД отмечались статистически значимые различия между группами в сторону меньших значений в группе ТК. Целевых значений АД <135/85 мм рт. ст. ко 2-му визиту в группе ТК достигли 32,5% процентов больных, в контрольной группе – 32,7%, к 3-му визиту – 61,6 и 64,5%, к 4-му визиту – 81,07 и 75,7%, соответственно. Различий между группами не отмечалось.

Рисунок 2. Динамика среднего клинического САД в группах за 3 месяца терапии



Оценка эффективности тройной комбинации в подгруппах пациентов в зависимости от исходного уровня САД

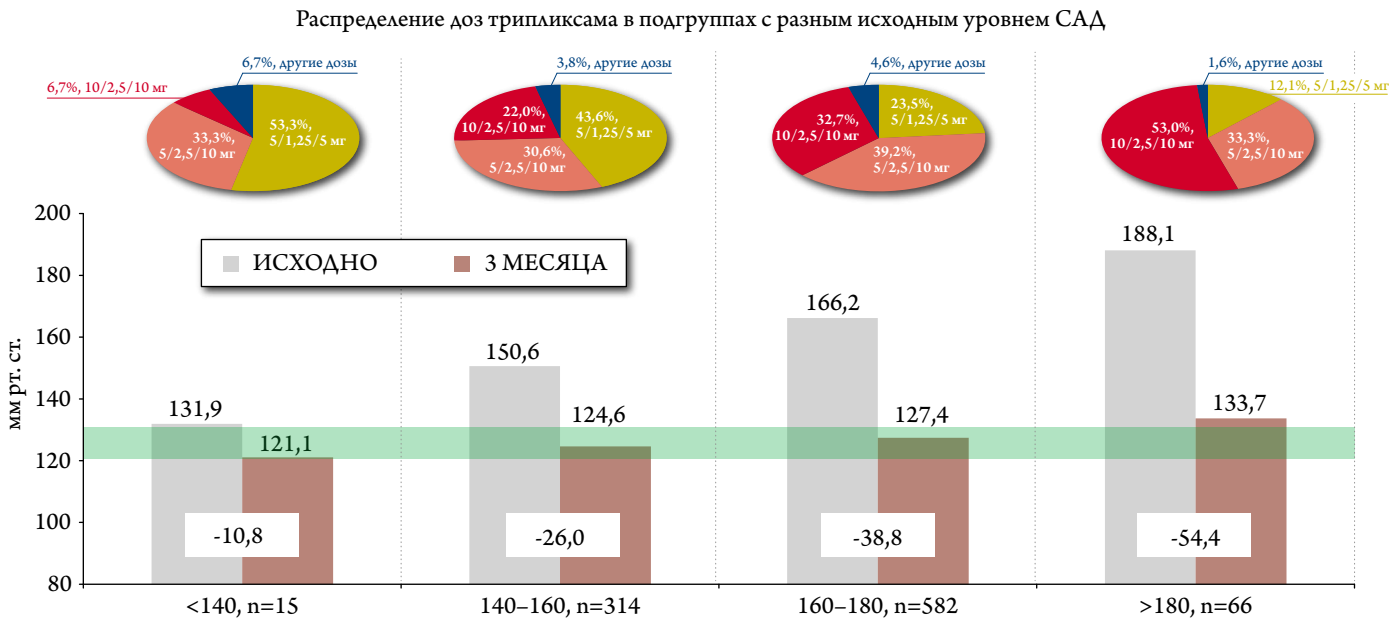
В подгруппу больных с САД <140 мм рт. ст. вошло 15 пациентов из группы ТК и 7 из группы контроля. Снижение АД за период наблюдения было незначимым и составило соответственно 10,8/8 мм рт. ст. в группе ТК и 9/7,7 мм рт. ст. в группе контроля.

В подгруппу больных с САД 140–160 мм рт. ст. вошло 314 пациентов из группы ТК и 109 из группы контроля. В этой категории пациентов на фоне ТК уровни САД и ДАД значимо снижались на протяжении всего периода исследования, в контрольной группе лишь к концу программы, снижение АД составило 26/12,5 и 23,5/11,4 мм рт. ст., на финальном визите разница между группами была значимой (p=0,003). Целевых значений АД достигло больше больных в группе ТК, чем в контрольной (92,7 против 85,3%, p=0,022).

В подгруппу больных с САД 160–180 мм рт. ст. вошло 582 пациента из группы ТК и 135 из группы контроля. За период наблюдения АД значимо снизилось на 38,8/17 и 35,7/14,8 мм рт. ст. соответственно и на финальном визите в группе ТК было меньше группы контроля (по уровню САД p=0,014; по ДАД p=0,006). Целевых значений АД также достигло больше больных в группе ТК, чем в контрольной (88,3 против 79,3%, p=0,005).

В подгруппу больных с САД >180 мм рт. ст. вошло 66 пациентов из группы ТК и лишь 8 из группы контроля. За период наблюдения АД при применении ТК значимо снизилось на 54,4/19,6 мм рт. ст., и целевых значений АД достигли 62,5% пациентов.

Рисунок 3. Динамика клинического САД при лечении Трипликсамом в зависимости от исходного уровня давления



ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1149

ГАРМОНИЯ
артериального давления

Нолипрел® А Би–форте

Индапамид + периндоприл

Нолипрел® А, Нолипрел® А форте, Нолипрел® А Би-форте

СОСТАВ*. Нолипрел А 0,625 мг/2,5 мг таблетки: индапамид 0,625 мг и периндоприл 2,5 мг. Нолипрел А форте 1,25 мг/5 мг таблетки: индапамид 1,25 мг и периндоприл 5 мг. Нолипрел А Би–форте 2,5 мг/10 мг таблетки: индапамид 2,5 мг и периндоприл 10 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ***. Нолипрел А 0,625/2,5 и Нолипрел А форте 1,25/5: эссенциальная гипертензия. У пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа для снижения риска развития микрососудистых осложнений (со стороны почек) и макрососудистых осложнений от сердечно–сосудистых заболеваний. Нолипрел А Би–форте 2,5/10: эссенциальная гипертензия (пациентам, которым требуется терапия периндоприлом в дозе 10 мг и индапамидом в дозе 2,5 мг). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ***. Внутрь, 1 таблетка 1 раз в сутки, утром, перед приемом пищи. *Пациенты пожилого возраста.* Нолипрел А 0,625/2,5 и Нолипрел А форте 1,25/5: назначать лечение после контроля функции почек и АД. Нолипрел А Би–форте 2,5/10: клиренс креатинина (КК) рассчитывают с учетом возраста, массы тела и пола. Почечная недостаточность. Необходим регулярный контроль концентрации креатинина и калия в плазме крови. Пациентам с КК ≥60 мл/мин, коррекции дозы не требуется. Нолипрел А 0,625/2,5 и Нолипрел А форте 1,25/5: для пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью (КК 30–60 мл/мин) рекомендуется начинать терапию с необходимых доз препаратов (в виде монотерапии), входящих в состав Нолипрела А/ Нолипрела А форте; противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин). Нолипрел А Би–форте: противопоказан пациентам с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (КК ≤60 мл/мин). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ***. Повышенная чувствительность к периндоприлу и другим иАПФ, индапамиду, другим сульфонамидам, а также к вспомогательным веществам. Ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе на фоне приема ингибиторов АПФ (см. «Особые указания»). Наследственный/идиопатический ангионевротический отек. Одновременное применение с алискиреном и лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73м² площади поверхности тела). Гипокалиемия. Тяжелая почечная недостаточность (КК ≤30 мл/мин) для Нолипрел А 0,625/2,5 и Нолипрел А форте 1,25/5. Умеренная и тяжелая почечная недостаточность (КК ≤60 мл/мин) для Нолипрел А Би–форте 1,25/5. Одновременное применение с АРА **II** у пациентов с диабетической нефропатией. Печеночная энцефалопатия. Тяжелая печеночная недостаточность. Одновременное применение с неантиаритмическими средствами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Беременность и период грудного вскармливания. Из–за отсутствия достаточного клинического опыта препарат не следует применять у пациентов, находящихся на гемодиализе, а также у пациентов с нелеченой декомпенсированной сердечной недостаточностью. Возраст до 18 лет. Наличие лактазной недостаточности, галактоземия или синдром глюкозо–галактозной мальабсорбции, непереносимость лактозы. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ***. Совместное применение с препаратами лития, калийсберегающих диуретиков, солей калия. Двойная блокада РААС посредством сочетания ингибитора АПФ с АРА **II** или алискиреном не рекомендуется, так как имеются данные об увеличении риска возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушений функции почек (включая острую почечную недостаточность). Применение ингибиторов АПФ в сочетании с антагонистами рецепторов АРА **II** противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов. *Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия:* у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессивных средств, аллопуринола рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови. *Повышенная чувствительность/ангионевротический отек:* прием препарата должен быть прекращен, а пациент должен наблюдаться до полного исчезновения признаков отека. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. *Одновременное применение ингибиторов mTOR (мишени рапамицина млекопитающих) (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус):* может повышаться риск развития ангионевротического отека (в том числе отека дыхательных путей или языка с/без нарушения функции дыхания). *Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации:* имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактоидных реакций у пациентов с отягощенным аллергическим анамнезом или склонностью к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации. Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у склонных к аллергическим реакциям пациентов и избегать назначения пациентам, получающим иммунотерапию. Реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее чем за 24 часа до начала процедуры. *Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП:* следует временно прекращать терапию ингибитором перед каждой процедурой афереза. В редких случаях при проведении афереза ЛПНП с использованием декстрана сульфата развивались угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Следует временно прекращать терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза. *Гемодиализ:* при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран были отмечены анафилактоидные реакции. Желательно использовать мембрану другого типа или применять антигипертензивное средство другой фармакотерапевтической группы. *Печеночная энцефалопатия:* следует прекратить терапию. *Фоточувствительность:* следует прекратить лечение. *Нарушение функции почек:* у некоторых пациентов без предшествующего очевидного нарушения функции почек могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. Лечение следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить комбинированную терапию, используя низкие дозы препаратов, либо применять только один из препаратов. Необходим регулярный контроль уровня калия и креатинина в сыворотке крови – через 2 недели после начала терапии и в дальнейшем каждые 2 месяца. *Двусторонний стеноз почечных артерий или наличие одной функционирующей почки:* не показан. *Печеночная недостаточность:* при появлении желтухи или значительном повышении активности печеночных ферментов следует прекратить прием препарата. В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании этого синдрома возможно развитие фульминантного некроза печени, иногда с летальным исходом. *Транзиторная функциональная почечная недостаточность:* лечение следует прекратить. В дальнейшем можно восстановить комбинированную терапию, используя низкие дозы препаратов, либо использовать препараты в режиме монотерапии. Необходим регулярный контроль уровня калия и креатинина в сыворотке. *Реноваскулярная гипертензия:* начинать лечение с низкой дозы препарата в условиях стационара. *Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (у пациентов с исходно низким АД, у пациентов с сердечной недостаточностью, со стенозом почечных артерий, нарушением водно–электролитного баланса, с циррозом печени с отеком и асцитом и т.д.):* применять препарат в более низкой дозе и затем постепенно увеличивать дозу. *Артериальная гипотензия и нарушение водно–электролитного баланса:* необходим регулярный контроль уровня электролитов плазмы крови. После восстановления ОЦК и АД можно возобновить терапию, используя низкие дозы препаратов, либо использовать препараты в режиме монотерапии. *Пациенты с тяжелой сердечной недостаточностью (IV стадия):* лечение начинать с низких доз и под тщательным врачебным контролем. *Аортальный стеноз/митральный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия:* с осторожностью пациентам с обструкцией выносящего тракта левого желудочка. *Атеросклероз:* у пациентов с ишемической болезнью сердца и недостаточностью мозгового кровообращения лечение следует начинать с низких доз. Кашель. *Содержание ионов калия в плазме крови:* необходим регулярный контроль. *Гиперкалиемия: на фоне регулярного контроля содержания ионов калия в сыворотке крови у пациентов с факторами риска:* почечная недостаточность, нарушение функции почек, пожилой возраст (старше 70 лет), сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких, как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям ритма сердца. *Гипокалиемия: группа высокого риска:* пациенты пожилого возраста, истощенные пациенты (как получающие, так и не получающие сочетанную медикаментозную терапию), пациенты с циррозом печени (с отеками и асцитом), ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, пациенты с увеличенным интервалом QT. Необходим регулярный контроль содержания ионов калия в плазме крови. Способствует развитию тяжелых нарушений сердечного ритма, особенно аритмии типа «пируэт», которая может быть фатальной. *Содержание ионов натрия в плазме крови:* необходимо определить до начала лечения. Более частый контроль показан пациентам с циррозом печени и лицам пожилого возраста. *Содержание ионов кальция в плазме крови:* перед исследованием функции паращитовидной железы следует отменить прием диуретических средств. *Мочевая кислота:* может увеличиваться частота возникновения приступов подагры. *Хирургическое вмешательство/общая анестезия:* рекомендуется прекратить прием препарата за сутки до хирургической операции. *Пациенты с лактазной недостаточностью, галактоземией или синдромом глюкозо–галактозной мальабсорбции, непереносимостью лактозы:* противопоказан. *Пациенты с сахарным диабетом:* необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови, особенно при наличии гипокалиемии. *Этнические различия:* явно менее выраженное гипотензивное действие у пациентов негроидной расы. *Спортсмены:* препарат может дать положительную реакцию при проведении допинг–контроля. *Острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома:* как можно скорее прекратить прием лекарственного препарата. В случае если внутриглазное давление продолжает оставаться высоким, может потребоваться немедленное терапевтическое или хирургическое лечение. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ***. *Одновременное применение противопоказано:* алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела). *Комбинации, не рекомендуемые к применению:* алискирен у пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек, препараты лития, калийсберегающие диуретики, препараты калия, одновременное назначение ингибиторов АПФ и АРА **II**, эстрамустин, калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид) и соли калия. *Комбинации, требующие особого внимания:* баклофен, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты, гипогликемические средства, препараты, способные вызвать аритмию типа «пируэт», препараты, способные вызывать гипокалиемию, лекарственные препараты, вызывающие гиперкалиемию, калийнесберегающие диуретики, сердечные гликозиды, рацекадотрил, ингибиторы mTOR (мишени рапамицина млекопитающих) (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус). *Комбинации, требующие внимания:* трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики), гипотензивные средства и вазодилататоры, аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, кортикостероиды (при системном применении) и прокаинамид или тетракозактид, средства для общей анестезии, глиптины, симпатомиметики, препараты золота, метформин, йодсодержащие контрастные вещества, соли кальция, циклоспорин, такролимус. **БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ***. Противопоказан. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ ИЛИ МЕХАНИЧЕСКИМИ УСТРОЙСТВАМИ***. В ответ на снижение АД могут развиваться различные индивидуальные реакции. Способность управлять автотранспортом или другими механизмами может быть снижена. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ***. *Часто:* гиперчувствительность (в основном кожные реакции, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям), головокружение, головная боль, парестезии, нарушение вкусового восприятия, нарушения зрения, вертиго, звон в ушах, артериальная гипотензия, кашель, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, кожная сыпь, кожный зуд, макулопапулезная сыпь, спазмы мышц, астения. *Нечасто:* эозинофилия, гипогликемия, гиперкалиемия, гипонатриемия, лабильность настроения, нарушение сна, сонливость, обморок, ощущение сердцебиения, тахикардия, васкулит, бронхоспазм, сухость слизистой оболочки полости рта, крапивница, ангионевротический отек, пурпура, повышенное потоотделение, реакция фоточувствительности, пемфигоид, артралгия, миалгия, почечная недостаточность, эректильная дисфункция, боль в грудной клетке, недомогания, периферические отеки, лихорадка, повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови, падения. *Редко:* обострение псориаза, повышенная утомляемость, гипербилирубинемия, повышение активности печеночных ферментов. *Очень редко:* ринит, агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, гемолитическая анемия, гиперкальциемия, спутанность сознания, инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, стенокардия, нарушения ритма сердца (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий), инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов группы высокого риска, эозинофильная пневмония, панкреатит, нарушение функции печени, многоформная эритема, холестатическая желтуха, гепатит цитолитический или холестатический, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса–Джонсона, острая почечная недостаточность, снижение гемоглобина и гематокрита. *Неуточненной частоты:* снижение содержания калия и гипокалиемия, особенно значимая для пациентов, относящихся к группе риска, печеночная энцефалопатия у пациентов с печеночной недостаточностью, миопия, нечеткость зрения, полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможно, со смертельным исходом), возможно обострение уже имеющейся системной красной волчанки, повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови, удлинение QT–интервала на ЭКГ. **ПЕРЕДОЗИРОВКА*. СВОЙСТВА***. Нолипрел А/форте/Би–форте – комбинированный препарат, содержащий периндоприла аргинин, ингибитор фермента, превращающего ангиотензин **I** в ангиотензин **II**, и индапамид, который относится к группе сульфонамидов и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Комбинация периндоприла аргинина и индапамида усиливает антигипертензивное действие каждого из них. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Нолипрел А/форте/Би–форте: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг + 0,625 мг/5 мг + 1,25 мг/10 мг + 2,5 мг (флакон) 14/29/30х1 (пачка картонная). Регистрационное удостоверение: ЛСР–010489/08, ЛСР–010490/08, ЛСР–008847/10.

** Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.*

АО «Сервье». 125196, РФ, Москва, ул. Лесная, д. 7. Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01.
www.servier.ru

SERVIER

Динамика САД в подгруппах в зависимости от исходного уровня САД и применяемых доз препарата при лечении фиксированной ТК представлена на рисунке 3.

Как видно, у больных с САД <140 мм рт. ст. в финале исследования превалировала доза ТК 5/1,25/5 мг, ее получали 8 (53,3%) пациентов. При АГ 1-й степени с САД 140–160 мм рт. ст. такая доза была назначена у 137 (43,6%) больных, при 2-й степени АГ в подгруппе больных с САД 160–180 мм рт. ст. распределение доз сформировалось таким образом, что большая часть (228 (39,2%) пациентов) получали 5/2,5/10 мг, а при уровне САД >180 мм рт. ст. 35 (53%) больных получали 10/2,5/10 мг.

При любом исходном уровне АД лечение ТК позволяло в большинстве случаев нормализовать САД в рекомендуемых пределах 120–130 мм рт. ст. Эффект ТК был тем более выражен, чем выше был исходный уровень АД.

Влияние АГТ на качество жизни

В отношении параметров КЖ средняя оценка настроения пациентов за период наблюдения значимо увеличилась в группе ТК с 3,83±0,90 до 5,20±0,73 (p<0,001), в контрольной группе с 4,03±0,95 до 5,00±0,78 (p<0,001). При меньшем уровне (p=0,002) на визите включения в группе ТК, в конце исследования данный показатель стал выше (p<0,001) по сравнению с группой контроля. Так, прирост составил 1,37 балла в группе ТК и 0,97 баллов в контрольной группе. В отношении других параметров КЖ значимой динамики в обеих группах не отмечалось.

Оценка переносимости и безопасности АГТ

Анализ переносимости и безопасности АГТ проводился на всей популяции больных (n=1252).

Врачи отметили НЯ только у 8 (0,64%) пациентов в группе ТК. Из них у 1 (0,2%) пациента было зарегистрировано серьезное НЯ (снижение АД, головокружение, головная боль, неустойчивость походки). Данное событие было расценено как клинически значимое и связанное с приемом Трипликсама®. Другие НЯ были несерьезными и отмечены у 7 (0,54%) пациентов: 1 случай увеличения подчелюстных лимфоузлов, 2 случая гипотонии, 3 случая кашля и 1 случай появление симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта. Во всех вышеописанных случаях подозревалась роль Трипликсама®, исход событий – благоприятный.

На фоне снижения дозы Трипликсама® АД нормализовалось. Всего частота гипотонии при лечении ТК составила 3 (0,3%) случаев.

Динамика функции почек на фоне АГТ за период исследования

Для оценки динамики СКФ по формуле Кокрофта–Голта были прослежены 654 больных в группе ТК и 180 в контрольной группе. В этой выборке на фоне терапии ТК уровень креатинина за период наблюдения снизился с 85,5±14,3 до 83,7±13,8 мкмоль/л (p<0,001), при отсутствии динамики в группе контроля (85,3±16,2 в начале исследования и 85,1±14,4 мкмоль/л в конце). СКФ в группе ТК увеличилась с 89,2±28,8 до 90,7±29,9 мл/мин/1,73 м^2 (прирост 1,5 мл/мин/1,73 м^2, p=0,035), в контрольной группе значимо не изменилась (с 91,1±30,1 до 90,4±29,3 мл/мин/1,73 м^2, разница 0,7 мл/мин/1,73 м^2). Статистически значимых различий между группами за период наблюдения не отмечалось.

Оценка эффективности ТК в подгруппах пациентов с АГ и СД или НТГ, с повышенной массой тела и/или ожирением, с ХПБ

Проведенный субанализ пациентов в группе ТК в подгруппах АГ и СД или НТГ (n=232), с повышенной массой тела и/или ожирением (n=817), с ХБП (СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2) (n=173) продемонстрировал снижение клинического САД и ДАД на 35,1/16; 35,2/15,6 и 37,7/17,1 мм рт. ст. соответственно.

Целевое АД было достигнуто соответственно у 191 (82,3%), 711 (87%) и 143 (82,7%) больных. На финальном визите доза ТК 5/1,25/5 мг была назначена у 26,3% пациентов с АГ и СД/НТГ, у 27,3% пациентов с повышенной массой тела и/или ожирением и у 26,01% пациентов с ХБП. Дозу 5/2,5/10 мг получали 35,8; 37,1 и 31,2%, а дозу 10/2,5/10 мг 35,3; 31,3 и 36,4% пациентов соответственно.

Обсуждение

Основной задачей исследования ТРИО являлось изучение тактики врачей амбулаторного звена в отношении выбора тройной комбинированной терапии, при неэффективности предшествующей двойной АГТ, а также эффективности различных подходов к лечению у пациентов с эссенциальной АГ.

Характеристика общей выборки больных соответствовала подобным отечественным и зарубежным исследованиям с комбинированной двойной и тройной терапией [18–20, 22, 27, 28]. В последующем, при исходном анализе группа ТК оказалась по многим параметрам тяжелее контрольной группы, что, с одной стороны, являлось нарушением критериев включения, а с другой, однозначно свидетельствовало об обоснованности назначения пациентам ТК. В отношении АГТ на момент включения в программу 337 (34%) пациентов в группе ТК и 38 (14,6%) уже получали 3 и более групп препаратов, что противоречило основному критерию включения. Тем не менее, исходный средний уровень АД в обеих группах на момент начала программы свидетельствовал об отсутствии контроля АД, и это при достоверно большем числе пациентов, получающих иАПФ и БМКК в группе ТК до включения в программу.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1149

Крайне показательным является распределение дозировок ТК, которые на протяжении всего периода исследования с незначительным варьированием оставались стабильными, что сопоставимо с другими исследованиями [18–20, 22, 28].

По сравнению с группой контроля в целом АД снизилось на 35,3/15,6 мм рт. ст., а целевых уровней АД достигло достоверно большее число больных – 87,8%. Более эффективный контроль САД на фоне приема ТК сочетался с выраженным его снижением при исходно более высоких значениях. Так, в подгруппах с диапазоном повышения САД >180 мм рт. ст. снижение составило 54,4/19,6 мм рт. ст.

В последнее время активно обсуждается вопрос о целесообразности достижения целевого уровня АД. Данные крупного мета-анализа 2016 г. демонстрируют положительное влияние на прогноз снижения САД на каждые 10 мм рт. ст. при исходном уровне 130–139 мм рт. ст. [29]. Другой мета-анализ показал снижение риска основных сердечно-сосудистых исходов при достижении уровня САД менее 130 или ДАД менее 80 мм рт. ст. по сравнению с менее интенсивным снижением [30]. В исследовании SPRINT у пациентов 75 лет и старше с АГ в группе с достижением уровня САД <120 мм рт. ст. в сравнении с группой со стандартным целевым уровнем <140 мм рт. ст. выявлено достоверное улучшение как по первичной конечной точке (количество нефатальных инфарктов, острого коронарного синдрома, нефатальных инсультов, случаев острой декомпенсации сердечной недостаточности), так и по вторичной – смертности от всех причин [31]. В отечественной программе ДОКАЗАТЕЛЬСТВО применение ТК сопровождалось достижением уровня АД <130/80 мм рт. ст. у 25,4% пациентов [22]. В программе ТРИО 34,5% пациентов, принимавших ТК, достигли целевого уровня АД <130/80 мм рт. ст.

Известно, что каждый компонент ТК как сам по себе, так и в комбинации друг с другом имеет доказательную базу в отношении нефропротекции (NESTOR, ADVANCE, PREMIER, ACCOMPLISH, Чукаева И. И. и соавт. 2013). В программе ТРИО почти 66% пациентов в группе ТК имели ХБП. Учитывая ключевую роль почек одновременно как активатора локальной почечной РААС в условиях АГ, так и органа-мишени для ее воздействия, влияние АГТ на регресс нефропатии чрезвычайно важно [32]. В этой связи выявленное положительное влияние ТК на функцию почек, что выражалось в уменьшении уровня креатинина, увеличении СКФ и уменьшении количества больных с СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 является значимым результатом.

В последних клинических рекомендациях по АГ Российского Кардиологического общества всем пациентам с АГ и СД, а также пациентам с АГ и ХПБ рекомендуется начинать лечение с комбинации блокатора РААС с АК или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком в связи с наилучшим влиянием этих комбинаций на частоту достижения целевого АД и снижение СС риска, а также нефропротективным потенциалом блокаторов РААС [7]. Дополнительный анализ применения ТК в исследовании ТРИО в подгруппах пациентов с АГ и СД или НТГ, с повышенной массой тела и/или ожирением, с маркерами ХБП также продемонстрировал хороший антигипертензивный эффект, проявляющийся в существенном снижении уровней как САД, так и ДАД параллельно с достижением целевых уровней АД у подавляющего большинства больных.

Тройная терапия в лечении АГ позволяет достигать максимальной вазопротекции, что позволяет снижать риск сердечно-сосудистых осложнений АГ и улучшать прогноз. Действие иАПФ в основном связано с улучшением эндотелиальной дисфункции, БМКК снижают тонус и гипертрофию гладкой мускулатуры, а индапамид снижает выведение натрия и уменьшает степень натрий-водородного обмена, способствуя снижению жесткости сосудистой стенки. В сравнительном исследовании с тщательным контролем параметров суточного мониторирования АД (СМАД) ТК (амлодипин/индапамид/периндоприл аргинин в дозе 10/2,5/10 мг) снижала АД больше, чем двойная комбинация (индапамид/периндоприл аргинин = Нолипрел А-Би форте® (2,5/10 мг) всего на 6,7 мм рт. ст. (клиническое) и на 5 мм рт. ст. (24-часовое по СМАД) [33]. Однако при этом дополнительно статистически значимо снижалось центральное АД на 4,5 мм рт. ст., индекс аугментации – на 2,4% и скорость пульсовой волны – на 0,13 м/с в течение 24 часов [33]. Уменьшение ремоделирования сосудов на ТК важнее, чем дополнительное снижение АД. Так, по данным дополнительного анализа исследования ADVANCE тройная терапия (Нолипрел® + БМКК) снижала АД так же, как и двойная (Нолипрел®), но дополнительное снижение риска смерти на 14% было зафиксировано только в группе тройной терапии [11]. И, конечно, нельзя вновь не упомянуть исследование SPRINT, в котором ТК антигипертензивных препаратов не только больше снижала АД, чем двойная, но и дополнительно уменьшала риск смерти на 27% [34]. Кроме того, при тройной терапии достоверно снижался риск когнитивных нарушений и деменции, что напрямую влияет и на КЖ пациентов с АГ [35].

Одним из важных результатов исследования ТРИО является подтверждение положительного влияния ТК на КЖ в сравнении с контрольной группой. Несмотря на пожилой возраст и высокую коморбидность пациентов, полученные данные по профилю безопасности свидетельствуют о хорошей переносимости тройной комбинированной терапии.

Заключение

В подавляющем большинстве случаев врачи выбирали фиксированную ТК с целью обеспечения более надежного

суточного контроля АД. Действительно, полученные результаты свидетельствуют о наличии у фиксированной ТК амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина терапевтического эффекта, выражающегося в контроле клинического АД в разных диапазонах исходного повышения САД, при сочетании АГ с СД, НТГ, ожирением, ХБП, и имеющего преимущества перед субъективным выбором АГТ. Лечение ТК улучшает показатели СКАД, КЖ, способствует нефропротекции, хорошо переносится и сопровождается повышением приверженности к лечению. Таким образом, терапия АГ фиксированными комбинациями, в частности фиксированной ТК амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина (Трипликсам®) является одним из наиболее перспективных направлений улучшения прогноза больных в XXI веке.

Ограничениями исследования

Обсервационный характер исследования не позволяет делать выводы о сравнительной эффективности изучаемой тройной фиксированной комбинации, однако данные нашего обсервационного исследования, проведенного в условиях клинической практики, подтверждают выводы, сделанные ранее и в других крупных наблюдательных программах [18,19,21,22].

Финансирование

Спонсором исследования являлась фармацевтическая компания «Сервье».

Статья поступила 24.04.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Boytsov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Yeganyan R.A. et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(6):7–122. [Russian: Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Еганян Р.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7–122]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
2. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Rural and Urban Communities in High-, Middle-, and Low-Income Countries. JAMA. 2013;310(9):959–68. DOI: 10.1001/jama.2013.184182
3. Badin Yu.V., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Polyakov D.S. et al. EPOCHA-AH 1998–2017. Dynamics of prevalence, awareness of arterial hypertension, treatment coverage, and effective control of blood pressure in the European part of the Russian Federation. Kardiologiia. 2019;59(1S):34–42. [Russian: Бадин Ю.В., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Поляков Д.С. и др. ЭПОХА-АГ 1998–2017 гг.: Динамика распространенности, информированности об артериальной гипертонии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в европейской части РФ. Кардиология. 2019;59(1S):34-42]. DOI: 10.18087/cardio.2445
4. Muromtceva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G.V., Gatagonova T. M., Duplyakov D.V. et al. The prevalence of non-infectious disease risk factors in the Russian population in 2012-2013. Results of the ESSE-RF study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4–11. [Russian: Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
5. Chazova I.E., Ratova L.G., Boytsov S.A., Nebieridze D.V., Karpov Yu.A., Belousov Yu.B. et al. Diagnosis and treatment of arterial hypertension (Recommendations of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension and the All-Russian Scientific Society of Cardiology). Systemic Hypertensions. 2010;3:5–26. [Russian: Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В., Карпов Ю.А., Белоусов Ю.Б. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010;3:5–26]
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
7. Ministry of Health of Russian Federation. Clinical guidelines. Arterial hypertension in adults. KR62. 2020 г. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. КР62. 2020. Доступно на: http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/687]
8. Fox KM, 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: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet. 2003;362(9386):782–8. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)14286-9
9. 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(9287):1033–41. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5
10. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2005;366(9489):895–906. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1
11. Chalmers J, Arima H, Woodward M, Mancia G, Poulter N, Hirakawa Y et al. Effects of Combination of Perindopril, Indapamide, and Calcium Channel Blockers in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluation (ADVANCE) Trial. Hypertension. 2014;63(2):259–64. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02252
12. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GBJ, Miller ME et al. Effect of Amlodipine on the Progression of Atherosclerosis and the Occurrence of Clinical Events. Circulation. 2000;102(13):1503–10. DOI: 10.1161/01.CIR.102.13.1503
13. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. New England Journal of Medicine. 2008;358(18):1887–98. DOI: 10.1056/NEJMoa0801369
14. Koz C, Baysan O, Yokusoglu M, Uzun M, Yildirim M, Hasimi A et al. The effects of perindopril on aortic elasticity and inflammatory markers in hypertensive patients. Medical Science Monitor. 2009;15(7):141–5. PMID: 19564839
15. Sassard J, Bataillard A, McIntyre H. An overview of the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release. Fundamental and Clinical Pharmacology. 2005;19(6):637–45. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2005.00377.x
16. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients

Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA: The Journal of the American Medical Association. 2002;288(23):2981–97. DOI: 10.1001/jama.288.23.2981

17. Borisova E.V., Kochetkov A.I., Ostroumova O.D. Single Pill Indapamide and Perindopril Arginine Combination: Optimal Coupling of Vascular Protection and Hemodynamic Risk Factors Reduction in Patients with Essential Arterial Hypertension. Kardiologiia. 2019;59(3):18–26. [Russian: Борисова Е.В., Кочетков А.И., Остроумова О.Д. Фиксированная комбинация индапамида и периндоприла аргинина: оптимальное сочетание ангиопротекции и коррекции гемодинамических факторов риска у пациентов с артериальной гипертонией. Кардиология. 2019;59(3):18-26]. DOI: 10.18087/cardio.2019.3.10236
18. Ábrahám G, Dézsi CA. The Antihypertensive Efficacy of the Triple Fixed Combination of Perindopril, Indapamide, and Amlodipine: The Results of the PETRA Study. Advances in Therapy. 2017;34(7):1753–63. DOI: 10.1007/s12325-017-0572-1
19. Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple Combination Therapy in Hypertension: The Antihypertensive Efficacy of Treatment with Perindopril, Amlodipine, and Indapamide SR. Clinical Drug Investigation. 2014;34(10):701–8. DOI: 10.1007/s40261-014-0223-0
20. Tóth K, on behalf of PIANIST Investigators. Antihypertensive Efficacy of Triple Combination Perindopril/Indapamide Plus Amlodipine in High-Risk Hypertensives: Results of the PIANIST Study (Perindopril-Indapamide plus AmlodipiNe in high rISk hyperTensive patients). American Journal of Cardiovascular Drugs. 2014;14(2):137–45. DOI: 10.1007/s40256-014-0067-2
21. Lutay M.I. Efficiency of the combined treatment of arterial hypertension in Ukraine: results of the TRIUMF multicenter study. Ukrainian Journal of Cardiology. 2016;4:17–28. [Russian: Лутай М.И. Эффективность комбинированного лечения артериальной гипертензии в Украине: результаты многоцентрового исследования TRIUMF. Украинский кардиологический журнал. 2016;4:17–28]
22. Kobalava Zh.D., Troitskaya E.A., Tolkacheva V.V. Combined Therapy of Arterial Hypertension With Triple Fixed-Dose Combination of Amlodipine/Indapamide/Perindopril Arginine in Real Clinical Practice: the Organization and the Main Results of the DOKAZATEL'STVO (Proof) Study. Kardiologiia. 2018;58(9):21–30. [Russian: Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А., Толкачева В.В. Комбинированная терапия артериальной гипертонии с использованием трехкомпонентной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина в клинической практике: организация и основные результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО. Кардиология. 2018;58(9):21–30]. DOI: 10.18087/cardio.2018.9.10170
23. Emelyanov I.V., Protasov K.V., Dzizinskiy A.A., Konradi A.O. The relation of physicians to the goal blood pressure achievement and to the recommendations of arterial hypertension management. The problem of physicians' inertia. Arterial Hypertension. 2012;18(3):191–8. [Russian: Емельянов И.В., Протасов К.В., Дзизинский А.А., Конради А.О. Отношение практических врачей к достижению целевого уровня артериального давления и следованию рекомендациям по лечению артериальной гипертензии. Проблема врачебной инертности. Артериальная гипертензия. 2012;18(3):191-8]
24. Chazova I.E., Oshepkova E.V., Zhernakova Yu.V., Karpov Yu.A., Arkhipov M.V., Barbarash O.L. et al. Clinical guidelines. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Kardiologicheskij Vestnik. 2015;10(1):3–30. [Russian: Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В., Карпов Ю.А., Архипов М.В., Барбараш О.Л. и др. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Кардиологический вестник 2015;10(1):3-30]
25. Novik A.A., Ionova T.I. Guide to the study of quality of life in medicine. – M.: OLMA Media Grupp;2007. - 313p. [Russian: Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007. – 313с]. ISBN 978-5-373-01011-5
26. Rogoza A.N., Oszhepkova E.V., Tsagareshvili E.V., Gorieva Sh.B. Modern non-invasive methods of blood pressure measurement for the diagnosis of hypertension and evaluation of the effectiveness of antihypertensive therapy. Manual for doctors. -M.: Medika;2007. - 72p. [Russian: Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Цагареишвили Е.В., Гориева Ш.Б. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертонии и оценки эффективности антигипертензивной терапии. Пособие для врачей. - М.: Медика, 2007. - 72с]. ISBN 978-5-98495-010-7
27. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Lukyanova E.A. Combined Therapy of Arterial Hypertension With the Fixed Combination of Perindopril Arginine/Amlodipine in Real Clinical Practice: the Organization and the Main Results of the Program CONSTANTA. Kardiologiia. 2013;53(6):25–34. [Russian: Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Лукьянова Е.А. Комбинированная терапия артериальной гипертонии с использованием фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. Кардиология. 2013;53(6):25–34]
28. Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Ledyaeva A.A., Tsoma V.V., Salasyuk A.S., Smirnova V.O. et al. Amlodipine, Indapamide and Perindopril Fixed Combination in Patients With Uncontrolled Hypertension. Kardiologiia. 2017;57(6):29–32. [Russian: Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., Цома В.В., Саласюк А.С., Смирнова В.О. и др. Возможности фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. Кардиология. 2017;57(6):29-32]
29. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016;387(10022):957–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8
30. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels – updated overview and meta-analyses of randomized trials. Journal of Hypertension. 2016;34(4):613–22. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000881
31. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM et al. SPRINT Research Group. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥75 Years: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;315(24):2673–82. DOI: 10.1001/jama.2016.7050
32. Chukaeva I. I., Spiryakina Ya.G., Gribanov V.P. Nephroprotection in patients with arterial hypertension-possibilities of full-dose fixed combinations. Russian Medical Journal. 2014;22(23):1699–702. [Russian: Чукаева И.И., Спирякина Я.Г. Грибанов В.П. Нефропротекция у пациентов с артериальной гипертензией – возможности полнодозовых фиксированных комбинаций. Русский медицинский журнал. 2014;22(23):1699-702]
33. Topouchian J, Mourad J-J, De Champvallins M, Feldmann L, Asmar R. Feasibility of 24-h central blood pressure monitoring: experience from multinational clinical trial assessing the efficacy of perindopril/indapamide/amlodipine. Journal of Hypertension. 2019;37(12):2442–51. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002199
34. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. New England Journal of Medicine. 2015;373(22):2103–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939
35. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group, Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;321(6):553–61. DOI: 10.1001/jama.2018.21442