

Кобалава Ж. Д., Троицкая Е. А., Толкачева В. В.

Федеральное государственное автономное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Россия

Комбинированная терапия артериальной гипертонии с использованием трехкомпонентной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина в клинической практике: организация и основные результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО

Ключевые слова: артериальная гипертония, тройная антигипертензивная терапия, фиксированная комбинация, амлодипин/индапамид/периндоприла аргинин.

Ссылка для цитирования: 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.

Резюме

Цель исследования. Оценка антигипертензивной эффективности фиксированной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприла аргинин у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) в клинической практике. Материалы и методы. В научно-практическую программу включены 1599 пациентов с АГ (38,8% мужчин, средний возраст $61,6\pm10$ лет), всем назначен трипликсам в одной из 4 возможных дозировок на 3 мес. Основная цель: динамика клинического и амбулаторного АД при самоконтроле от визита 1 к визиту 4 и частота достижения целевого клинического артериального давления (АД) <140/90 мм рт. ст. через 3 мес. Дополнительные цели: частота ответа на лечение, приверженность, безопасность. Результаты. Через 3 мес клиническое систолическое АД (САД) снизилось с $165,5\pm15,3$ до $127,6\pm8,5$ мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) – с $96,2\pm9,7$ до $78,3\pm6,4$ мм рт. ст. (р<0,001). Амбулаторное утреннее САД снизилось с $146,8\pm13,0$ до $128,6\pm9,0$ мм рт. ст., ДАД – с $86,4\pm7,8$ до $78,2\pm5,6$ мм рт. ст. (р<0,001). Частота достижения клинического АД<140/90 мм рт. ст. через 3 мес составила 87%, амбулаторного АД <135/85 мм рт. ст. – 68,1%. Оценка приверженности к лечению увеличилась с $2,9\pm1,6$ до $5,1\pm1,0$ балла (р<0,001). Заключение. Применение трипликсама сопровождается снижением клинического АД на 38/18 мм рт. ст. и быстрым достижением контроля АД у большинства больных через 3 мес лечения. Подтверждены хорошая переносимость и высокая безопасность препарата.

Kobalava Zh. D., Troitskaya E. A., Tolkacheva V. V. RUDN University, Moscow Russia

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

Keywords: arterial hypertension; triple antihypertensive therapy; fixed-dose combination; single-pill combination; amlodipine/indapamide/perindopril arginine.

For citation: 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.

SUMMARY

Aim: to assess antihypertensive efficacy of the fixed-dose amlodipine/indapamide/perindopril arginine combination in hypertensive patients in real clinical setting. *Methods*. We included in the 3-month clinical program 1599 patients with arterial hypertension (AH) (38.8% men, mean age 61.6±10 years). Primary outcomes were change of office and ambulatory (home blood pressure monitoring) systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP) from baseline to 3 months and rate of achievement



of target BP<140/90 mmHg. Secondary outcomes included response to the therapy, adherence to treatment and safety. *Results*. By 3 months office BP decreased from 165.5±15.3/96.2±9.7 to 127.6±8.5/78.3±6.4 mmHg (p<0.001); ambulatory BP – from 146.8±13.0/86.4±7.8 to 128.6±9.0/78.2±5.6 mm Hg (p<0.001). Target office BP <140/90 and ambulatory BP<135/85 mmHg was achieved in 87 and 68.1% of patients, respectively. Adherence score increased from 2.9±1.6 Ao 5.1±1.0 (p<0.001). *Conclusion*. Administration of a fixed-dose amlodipine/indapamide/perindopril arginine combination resulted in significant BP decrease and rapid achievement of target office BP in most patients. The combination was safe and well tolerated.

ртериальная гипертония (АГ) остается одним Аиз главных факторов риска развития сердечнососудистых осложнений (ССО) и смерти во всем мире, несмотря на успехи, достигнутые в области антигипертензивной терапии (АГТ). Распространенность АГ в России составляет около 44%, и ожидается продолжение увеличения этого показателя. Остается высокой и частота развития неконтролируемой АГ [1-3], а большинству пациентов для достижения контроля артериального давления (АД) требуется комбинированная АГТ. Одной из стратегий повышения эффективности терапии является назначение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов [4-7]. Очевидно, что пациентам с АГ 2–3-й степени для достижения целевого АД необходима комбинация 2 препаратов и более, и часто 3 препаратов и более с различными механизмами действия; это нашло отражение в рекомендациях по лечению больных АГ [8-10]. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов комбинированная терапия является оптимальной стартовой стратегией у пациентов с АГ, а назначение трехкомпонентной комбинации у многих пациентов может стать следующим необходимым шагом в достижении целевого АД | 11 |. Комбинация блокатора ренин-ангиотензинальдостероновой системы с дигидропиридиновым блокатором кальциевых каналов (БКК) и диуретиком, несомненно, является рациональной за счет синергизма антигипертензивного эффекта и взаимного уменьшения некоторых побочных эффектов препаратов отдельных классов [8]. Трипликсам (оригинальная комбинация «Servier») представляет собой фиксированную комбинацию амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина, обладающих доказанной эффективностью в отношении снижения АД, состояния эндотелия и некоторых жестких конечных точек (сердечно-сосудистая и общая смертность и сердечно-сосудистые события) [13-20]. Имеется широкая доказательная база данных о благоприятных эффектах отдельных компонентов трипликсама и их комбинаций, в том числе из отечественной клинической практики [21-23]. Данные об эффективности и благоприятных эффектах трехкомпонентной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина накапливаются в последние годы. Так, в исследовании ADVANCE продемонстрировано снижение риска смерти от всех причин при добавлении амло-

дипина к фиксированной комбинации периндоприла аргинин/индапамид [20]. Антигипертензивная эффективность трехкомпонентной комбинации продемонстрирована в открытых наблюдательных исследованиях PAINT, PIANIST и PETRA [24–26]. Кроме того, эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина подтверждены в небольшом российском рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) ІІІ фазы и украчинском исследовании ТРИУМФ [27, 28]. Широкий спектр вариантов дозировок трипликсама делает его удобной фиксированной комбинацией для назначения больным АГ.

Программа ДОКАЗАТЕЛЬСТВО была организована с целью изучения антигипертензивной эффективности и безопасности трипликсама и изменения приверженности к лечению при его назначении пациентам с АГ в клинической практике.

Материалы и методы

В научно-практической программе приняли участие 1599 пациентов с АГ. В качестве исследователей выступали терапевты и кардиологи поликлиник. Протокол Программы был подготовлен на базе кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики ФГАОУ ВО «РУДН» и согласован с комитетом по этике Медицинского института «РУДН».

Основными целями являлись оценка антигипертензивной эффективности препарата и частоты достижения контроля АД через 3 мес. Дополнительные цели включали изучение приверженности пациентов к лечению и безопасности препарата.

В программу включали пациентов в возрасте 18 лет и старше с установленной эссенциальной АГ, подтвержденной не менее 3 мес назад. Не рекомендовалось включать пациентов с симптоматической АГ, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III–IV функционального класса (по NYHA), сахарным диабетом (СД) 1-го типа или декомпенсацией СД 2-го типа, тяжелой патологией печени и почек, находящихся на диализной терапии.

Трипликсам назначали после подписания пациентом формы информированного согласия. Препарат мог быть назначен не только пациентам с отсутствием контроля $A\Gamma$ на фоне предшествующей $A\Gamma$ Т, но и тем, у кого врач решал заменить эффективную свободную



трехкомпонентную комбинацию указанных препаратов на фиксированную. Дозу трипликсама определял врач, выбирая из 4 возможных вариантов: амлодипин/индапамид/периндоприла аргинин 5/1,25/5 мг, 10/1,25/5 мг, 5/2,5/10 мг и 10/2,5/10 мг. Период наблюдения после визита включения составил 3 мес, в течение которых пациент трижды посещал врача – через 2 нед, 1 и 3 мес. В ходе визитов проводилось заполнение индивидуальной регистрационной карты (ИРК), измерение АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС). Кроме того, на каждом визите анализировался дневник самоконтроля АД, который пациенты заполняли в течение 6 дней до посещения врача. На основании полученных данных принималось решение о возможности продолжения терапии и при необходимости корректировалась доза трипликсама. В ИРК, помимо значений клинического АД, вносили демографические данные (пол, возраст, рост, масса тела, индекс массы тела - ИМТ), имеющиеся факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), антигипертензивную терапию помимо трипликсама, а также результаты лабораторных исследований за последние 3 мес при их наличии (гликемия, липидный состав крови, уровень мочевой кислоты, функция почек, альбуминурия).

Для клинического АД целевым уровнем считали <140/<90 мм рт. ст., для амбулаторного -<135/<85 мм рт. ст. Дополнительно оценивали достижение «усиленных» целевых уровней: <130/<80 мм рт. ст. для клинического АД.

Клиническое АД измеряли в ходе визита с помощью аускультативного или осциллометрического метода и полуавтоматического сфигмоманометра. Перед проведением измерений пациент находился 3-5 мин в положении сидя, выполняли не менее двух измерений АД с интервалом 1-2 мин, в ИРК записывали среднее значение двух измерений [8-10].

Всем пациентам было рекомендовано проводить самоконтроль $A\Delta$ за 6 дней до визита к врачу. Измерение проводили утром до приема антигипертензивных препаратов и вечером перед сном. Результаты измерения заносили в выданный дневник самоконтроля $A\Delta$.

Приверженность к лечению оценивали на основании заполнения специального опросника из 6 вопросов на первом и последнем визитах. В случае ответа «нет» на все предложенные вопросы приверженность оценивалась как хорошая, ответа «да» на 1–2 вопроса – как умеренная, ответа «да» на ≥3 вопросов – как отсутствие приверженности. За каждый ответ «нет» пациент получал 1 балл, за каждый ответ «да» – 0. На завершающем визите врачам и пациентам было предложено оценить эффективность лечения по 10-балльной шкале, где 0 соответствовал полной неудовлетворенности результатами лечения, а 10 баллов – полной удовлетворенности.

Основными критериями эффективности лечения являлись динамика клинического и амбулаторного систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД от визита 1 к визиту 4 и частота достижения целевого АД. В качестве вторичных критериев эффективности оценивали число больных, достигших целевого САД и ДАД, и число больных, ответивших на лечение, т. е. тех, у кого САД и/или ДАД нормализовались или снизились хотя бы на 10 и/или 5 мм рт. ст. соответственно. В ходе исследования регистрировали частоту нежелательных явлений.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием методов описательной статистики. Исходные характеристики анализировали в выборке пациентов, начавших лечение; оценку эффективности терапии выполняли в выборке пациентов, выполнивших протокол. Для сравнения изменения всех изучаемых параметров использовали критерий t Стьюдента в случае нормального распределения данных и непараметрический критерий Вилкоксона в случае ненормального распределения. Результаты представлены в виде М±SD или в виде Ме (межквартильный интервал) соответственно. Достоверными считали различия при р<0,05.

Результаты

Характеристика пациентов

В программу включены 1599 больных АГ, основные клинико-демографические характеристики которых представлены в табл. 1. Большинство пациентов имели избыточную массу тела или ожирение. Наиболее частыми факторами риска развития АГ были дислипидемия и возраст, сопутствующими заболеваниями – ишемическая болезнь сердца (ИБС) и СД 2-го типа. Семейный анамнез АГ имелся у 77,8% пациентов, ИБС – у 39,8%. Уровень АД соответствовал 1-й степени повышения у 20% больных, 2-й степени – у 55,4%, 3-й степени – у 23,3%, у 1,3% пациентов АД на момент включения находилось в пределах целевых значений.

АГТ до включения в программу

Перед включением АГТ получали 98,3% больных: монотерапию – 185 (11,6%), комбинированную – 1386 (86,7%). Наиболее часто назначаемыми классами антигипертензивных препаратов были ингибиторы АПФ (60,8%) и диуретики (60,2%) (рис. 1). Наиболее часто назначаемым ингибитором АПФ был эналаприл (22,3%), на втором месте – периндоприл (18%). Самым часто назначаемым БКК был амлодипин (41%), диуретиком – индапамид (35%).

Комбинированная терапия была представлена у 38,2% больных двухкомпонентными комбинациями; на долю трехкомпонентных комбинаций приходилось 34,2%,



Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в программу ДОКАЗАТЕЛЬСТВО (n=1599)

Параметр	Значение
Мужчины	621 (38,8)
Возраст, годы	61,6±10
• <50 лет, %	11,2
• 50–59 лет, %	28,5
• 60–69 лет, %	38,3
• 70–79 лет, %	17,3
• ≥80 лет, %	3,19
ИМТ, кг/м ²	29,5±4,7
• <25 кг/м², %	17,2
• 25–29,9 кг/м², %	41,5
• >30 кг/м², %	40,7
Абдоминальное ожирение	637 (39,8)
Курение	324 (20,3)
Дислипидемия	1068 (66,8)
Сахарный диабет	307 (19,2)
ИБС	636 (39,8)
Инсульт/ТИА в анамнезе	141 (8,9)
XCH	290 (18,1)
ЗПА	132 (8,3)
Патология почек	110 (6,9)
Длительность АГ, годы	9,4 (5,3; 16,3)
Средний возраст диагностики АГ, годы	50,4±9
_	(-1)

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), среднего \pm среднеквадратичное отклонение или медианы (межквартильный интервал), если не указано другое. АГ – артериальная гипертония; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЗПА – заболевание периферических артерий; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

четырехкомпонентных – 13,1%, пятикомпонентных – 1,2%. При этом, согласно данным ИРК, фиксированные комбинации получали лишь 226 (14,1%) больных.

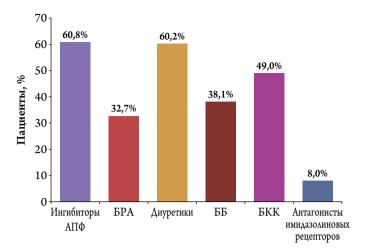


Рис. 1. Частота приема антигипертензивных препаратов разных классов перед включением в программу.

ББ – β -адреноблокаторы; БКК – блокаторы кальциевых каналов; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

Следует отметить, что комбинацию ингибитора АПФ, БКК и диуретика получали 288 (18%) больных, а комбинацию периндоприла с амлодипином и индапамидом – 77 (4,8%). Распределение пациентов по количеству исходно принимаемых препаратов для каждого диапазона $A\Delta$ в соответствии со степенью $A\Gamma$ представлено на рис. 2.

АГТ в ходе исследования

Максимальные и субмаксимальные дозы трипликсама были назначены 59,7% пациентов: дозу 5/2,5/10 мг получали 33,7% пациентов, дозу 10/2,5/10 мг – 23%, дозу

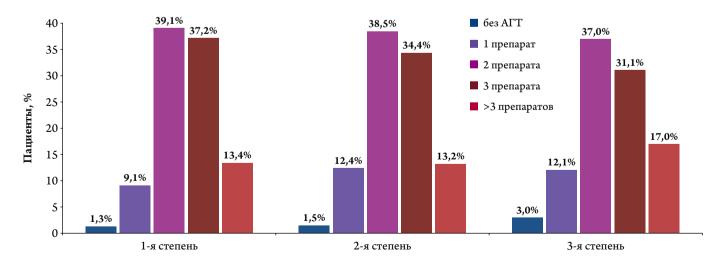


Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от исходного количества препаратов и степени артериальной гипертонии.

 $A\Gamma T$ – антигипертензивная терапия. На рисунке представлено процентное распределение пациентов в зависимости от количества антигипертензивных препаратов, принимаемых до включения в программу (от полного отсутствия $A\Gamma T$ до 3 и более препаратов разных классов). Данные представлены раздельно для каждой степени $A\Gamma$.



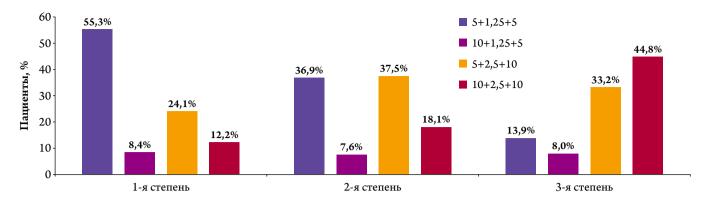


Рис. 3. Распределение пациентов в зависимости от дозы трипликсама и степени артериальной гипертонии.

На рисунке представлено процентное распределение пациентов в зависимости от назначенной дозы трипликсама. Данные представлены раздельно для каждой степени $A\Gamma$.

Таблица 2. Доза трипликсама в зависимости от количества исходно принимаемых антигипертензивных препаратов

Доза трипликсама, мг	2 группы препаратов	3 группы препаратов	>3 групп препаратов
5/1,25/5	42%	27,1%	19,2%
10/1,25/5	7,4%	8,6%	6,1%
5/2,5/10	34,8%	36,9%	31,9%
10/2,5/10	15,9%	27,4%	42,8%

5/1,25/5 мг — 35,5%. Реже всего использовалась доза 10/1,25/5 мг — у 7,8%. На рис. 3 представлено распределение пациентов в зависимости от дозы трипликсама по степеням АГ.

На выбор дозы трипликсама влияло также количество препаратов, принимаемых пациентом до включения в программу. Максимальная доза чаще всего назначалась пациентам, принимавшим более 3 препаратов, минимальная – пациентам, принимавшим 2 препарата и менее (табл. 2).

У большинства пациентов доза трипликсама в ходе исследования оставалась стабильной. К моменту завершения программы дозу 5/1,25/5 мг получали 32,7%, дозу 10/1,25/5 мг — 7,5%, дозу 5/2,5/10 мг — 33,9% и дозу 10/2,5/10 мг — 26% пациентов. У небольшого числа пациентов отмечались некоторые изменения дозы: в основном повышение к визиту 2 и снижение к заключительному визиту.

В ходе исследования получали другую АГТ 50,6% пациентов: бета-блокаторы (ББ) – 44,7%, моксонидин – 7,1%, диуретики – 2,9%, БКК (верапамил) – 0,3%, ингибитор АПФ (каптоприл при повышении АД) – 1,3%.

β-Адреноблокаторы достоверно чаще назначались пациентам с исходно более высоким САД, исходно принимающим ББ или получающим 3 препарата и более, с анамнезом ИБС, ХСН, в отсутствие СД и с исходной ЧСС >90 уд/мин.

Динамика клинического АД в ходе исследования

Анализ эффективности проведен в группе из 1568 пациентов в связи с досрочным выбытием 31 человека. Динамика клинического АД и ЧСС по визитам представлена в табл. 3. Уже через 2 нед после начала терапии трипликсамом отмечено достоверное снижение АД.

Абсолютное снижение САД в течение 3 мес приема трипликсама составило 37,9 мм рт. ст., ДАД — 17,9 мм рт. ст. Кроме того, отмечалось статистически значимое снижение ЧСС по мере снижения АД: с $75,7\pm9,6$ до $67,1\pm5,7$ уд/мин у пациентов, получавших β-адреноблокаторы, и с $73,7\pm8,9$ до $69,0\pm5,7$ уд/мин у не получавших их. У пациентов, получавших только трипликсам, выраженность снижения АД не отличалась от таковой у пациентов, получавших дополнительную АГТ: на $25,2\pm7,3/11,6\pm7,2$ и $25,4\pm7,5/12,0\pm7,3$ мм рт. ст.

Таблица 3. Динамика АД и ЧСС на фоне приема трипликсама $(n=1568)^*$

Показатель	Исходно	2 нед	1 мес	3 мес
САД, мм рт. ст.	165,5±15,3	142,6±13,5	132,8±10,9	127,6±8,5
ДАД, мм рт. ст.	96,2±9,7	85,3±8,2	80,6±7,2	78,3±6,4
ЧСС, уд/мин	74,6±9,3	70,8±6,9	69,2±6,3	68,1±5,8

 Δ анные представлены в виде M \pm SD. * – p<0,01 для каждого последующего значения по сравнению с предыдущим и исходным. Δ A Δ – диастолическое артериальное давление; CA Δ – систолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.



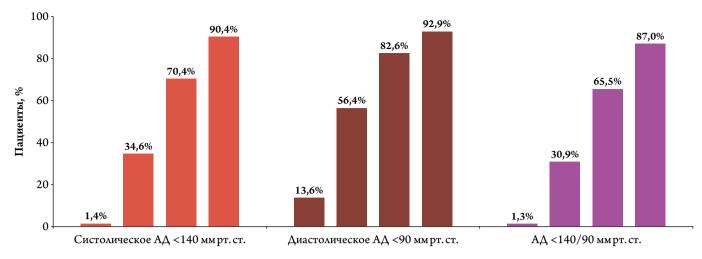


Рис. 4. Доля пациентов, достигших целевого артериального давления от визита 1 к визиту 4 на фоне приема трипликсама.

 $A\Delta$ – артериальное давление; каждые 4 столбца диаграммы в каждой категории соответствуют визитам в клинику (с первого по четвертый соответственно). Рисунок отображает процент пациентов, достигших целевого систолического $A\Delta$ <140 мм рт. ст., диастолического $A\Delta$ <90 мм рт. ст. или $A\Delta$ <140/90 мм рт. ст. на первом, втором, третьем и четвертом визитах.

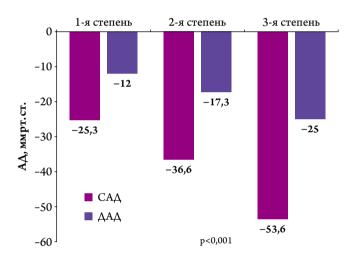


Рис. 5. Выраженность снижения $A\Delta$ в зависимости от уровня $A\Delta$ при включении в программу.

Здесь и на рис. 6: $A\Delta$ – артериальное давление; $\Delta A\Delta$ – диастолическое $A\Delta$; $CA\Delta$ – систолическое $A\Delta$.

для АГ 1-й степени, на $35,2\pm9,0/17,3\pm8,2$ и $36,4\pm9,4/17,3\pm8,1$ мм рт. ст. для АГ 2-й степени и на $52,7\pm15,3/25,1\pm10,6$ и $53,5\pm15,3/25,0\pm10,8$ мм рт. ст. для АГ 3-й степени. Уже через 2 нед после начала приема трипликсама целевого АД <140/90 мм рт. ст. достигли почти $\frac{1}{3}$ пациентов, через 1 мес – более 50% пациентов, через 3 мес – более 85% (рис. 4). Примечательно, что к концу исследования 25,4% пациентов достигли уровня клинического АД <130/80 мм рт. ст.

Следует отметить, что среди 774 пациентов, которым трипликсам был назначен без дополнительной терапии, у 684 (88,4%) был достигнут целевой уровень АД. Среди пациентов, принимавших дополнительные антигипертензивные препараты (n=794), цели достигли 85,6%. Анализ эффективности трипликсама в зави-

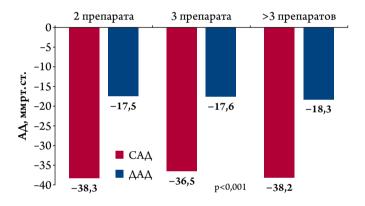


Рис. 6. Снижение АД в зависимости от количества антигипертензивных препаратов при включении в программу.

симости от уровня АД при включении и количества исходно принимаемых препаратов продемонстрировал его высокую эффективность во всех диапазонах (рис. 5, 6).

Через 3 мес лечения целевого АД достигли 97,1% больных с исходной 1-й степенью повышения АД, 88,8% – со 2-й и 73,5% – с 3-й. Количество препаратов, принимаемых до назначения трипликсама, также не влияло на частоту достижения целевого АД: 87,1% для двухкомпонентной терапии, 85,9% – для трехкомпонентной и 86,8% для пациентов, получавших более 3 препаратов разных групп. Динамика АД в зависимости от групп препаратов, принимаемых до начала программы, представлена в таблице 4. Следует отметить, что даже среди пациентов, исходно принимавших комбинацию ингибитора АПФ, БКК и диуретика, назначение трипликсама без дополнительной терапии привело к снижению АД на 32,4±12,2/16,0±10,1 мм рт. ст. Примечательно, что уже через 2 нед



Таблица 4. Динамика клинического АД в зависимости от исходной терапии

Группы пациентов	N	Снижение САД	Снижение ДАД
иАПФ+диуретик	177	37,5±12,4 (36)	17,7±9,7 (18)
иАПФ+БКК	124	37,4±13,4 (35)	16,6±9,3 (18)
БРА+диуретик	102	40,7±15,3 (40)	19,8±9,9 (20)
БРА+БКК	60	40,0±16,6 (40)	17,2±8,4 (20)
иАПФ+БКК+диуретик	166	33,0±12,1 (32)	15,7±9,5 (15)
БРА+БКК+диуретик	67	35,4±16,0 (34)	18,1±11,7 (20)

БКК – блокатор кальциевых каналов; БРА – блокатор рецепторов к ангиотензину II; иАП Φ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, СА Δ – систолическое А Δ , ДА Δ – диастолическое А Δ .

Таблица 5. Динамика амбулаторного АД на фоне применения трипликсама (n=420)

Показатель	2 нед	1 мес	3 мес
САД утро, мм рт. ст.	146,8±13,0	134,4±10,5*	128,6±9,0**
САД вечер, мм рт. ст.	145,2±12,8	134,6±10,0*	129,2±8,5**
ДАД утро, мм рт. ст.	86,4±7,8	80,8±6,5*	78,2±5,6**
ДАД вечер, мм рт. ст.	85,6±7,6	80,7±6,4*	78,3±5,6**

Данные представлены в виде $M\pm SD$. * – p<0,001 по сравнению с визитом через 2 нед; ** – p<0,001 по сравнению с визитом через 1 мес. $\Delta A\Delta$ – диастолическое артериальное давление; $CA\Delta$ – систолическое артериальное давление.

лечения на терапию ответили 1513 (96,5%) пациентов, а к завершающему визиту их было 1567 (99,9%), т.е. из 1568 человек, завершивших исследование, не ответил на лечение лишь один.

Динамика амбулаторного АД в ходе исследования

Из 1568 пациентов, завершивших исследование, у 420 удалось получить дневники самоконтроля АД, заполненные в соответствии с протоколом. В этой группе была проанализирована эффективность трипликсама в отношении амбулаторного АД (табл. 5). Отмечено достоверное снижение САД и ДАД от визита к визиту. Целевого АД <135/85 мм рт. ст. к визиту 2 достигли 11,2%, к визиту 3 – 43,1%, а к визиту 4 – 68,1% пациентов. Кроме того, у всех пациентов отмечалось достоверное снижение ЧСС к последнему визиту $(67,9\pm5,2$ и $71,4\pm6,7$ уд/мин утром и $69,1\pm5,3$ и $72,2\pm6,4$ уд/мин вечером соответственно; р<0,001).

Трипликсам и приверженность к лечению

Применение трипликсама сопровождалось достоверным повышением средней оценки анкеты приверженности через 3 мес с 2.9 ± 1.6 до 5.1 ± 1.0 балла. При этом число пациентов с хорошей приверженностью, набравших 6 и 5 баллов, увеличилось с 6.9 до 38% и с 10 до 36.6% соответственно, а число пациентов без приверженности, набравших ≤ 3 баллов, сократилось с 65.8 до 6.1% (р<0.001). Средний балл оценки эффективности лечения врачами составил 9.7 ± 0.9 , 88.3% врачей были полностью удовлетворены результатами лечения и поставили максимальную оценку. Для пациентов средняя оценка эффективности составила 9.7 ± 0.9 балла,

а полностью удовлетворены лечением были 50,2% пациентов. Следует отметить, что 38,8% пациентов не оценивали эффективность.

Переносимость и нежелательные явления

Терапия трипликсамом хорошо переносилась пациентами. Из 1599 пациентов, которым был назначен препарат, выбыл 31 (1,9%), из них в связи с нежелательными явлениями (НЯ) – 5. Среди остальных причин выбывания были отказ (n=5), несоблюдение режима приема препарата (n=2), финансовые причины (n=5). В 14 случаях причина прекращения участия в исследовании не указана. В общей сложности НЯ зафиксированы у 8 пациентов. Отмечено 2 серьезных НЯ – госпитализация с желудочно-кишечным кровотечением и проведение аортокоронарного шунтирования (АКШ). Оба пациента досрочно выбыли из исследования. В обоих случаях причинно-следственная связь с приемом трипликсама не прослеживается. Пациент с АКШ, очевидно, был включен в исследование по ошибке, так как о запланированной операции должно было быть известно заранее. Из несерьезных НЯ наиболее частыми были отеки нижних конечностей (табл. 6). При этом

Таблица 6. Нежелательные явления при назначении трипликсама

Нежелательное явление	Абс. число
Отеки голеней	3
Артериальная гипотония	1
Слабость	1
Головокружение	2
Головная боль	2
Тахикардия	1



Таблица 7. Влияние трипликсама на основные биохимические показатели

Параметр	Число больных	Исходно	Через 3 мес	p
ОХС, ммоль/л	822	5,9±1,2	5,0±0,9	<0,001*
XC $\Lambda H\Pi$, ммоль/л	530	3,3±1,0	2,6±0,8	<0,001*
$T\Gamma$, ммоль $/$ л	531	1,9±1,2	1,6±0,6	<0,001*
$XC \Lambda B\Pi$, ммоль $/\Lambda$	430	1,3±0,6	1,5±0,5	<0,001*
Глюкоза, ммоль/л	723	5,7±1,1	5,4±0,9	<0,001*
HbA _{1c} , %	209	5,8±1,1	5,6±0,9	<0,001*
Натрий, ммоль/л	217	140,2±6,2	139,7±5,5	0,096
Калий, ммоль/л	283	4,4±0,5	4,4±0,5	0,22
Креатинин, мкмоль/л	595	88,0±15,8	84,8±14,1	<0,001*
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	303	71,3±20,0	75,3±19,0	<0,001*
Мочевая кислота, мкмоль $/$ л	347	314,6±94,2	295,8±84,2	<0,001*

XC $\Lambda B\Pi$ – холестерин липопротеинов высокой плотности; XC $\Lambda H\Pi$ – холестерин липопротеинов низкой плотности; OXC – общий холестерин; $CK\Phi$ – скорость клубочковой фильтрации; $T\Gamma$ – триглицериды; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин.

3 пациента завершили программу в соответствии с протоколом, несмотря на НЯ. Сведения о динамике отдельных биохимических параметров имелись не у всех пациентов. Назначение трипликсама сопровождалось достоверным улучшением ряда метаболических параметров, функции почек и не влияло на уровень электролитов в крови (табл. 7).

Обсуждение

Программа ДОКАЗАТЕЛЬСТВО была организована для оценки антигипертензивной эффективности и безопасности фиксированной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприла аргинин (трипликсам, оригинальный препарат «Servier») и ее влияния на приверженность пациентов к лечению. Замысел исследования обосновывался необходимостью продемонстрировать возможности современной АГТ с использованием трехкомпонентной фиксированной комбинации у широкого круга больных АГ, получающих различные схемы лечения. По своей организации программа ДОКАЗАТЕЛЬСТВО относится к исследованиям клинической практики, т.е. выполняется врачами, не имеющими специальной подготовки. Регистрационная карта была дополнена специальными опросниками по оценке эффективности лечения и приверженности.

Популяция пациентов, включенных в программу ДОКАЗАТЕЛЬСТВО, преимущественно представлена лицами в возрасте от 50 до 69 лет, почти $\frac{2}{3}$ – женщины с преобладанием АГ 2-й и 3-й степени и наличием факторов риска. Характеристика популяции сходна с другими отечественными и зарубежными исследованиями клинической практики [21–28] и отражает состав амбулаторных пациентов терапевтического и кардиологического профиля. В протоколе исследования не было заложено ограничений по исходному уровню АД и получаемой АГТ, что привело к включению пациентов с контролируемой АГ (1,3%) или не получающих

терапию (1,8%). Тем не менее большинство пациентов характеризовалось отсутствием контроля АД, а 87,4% получали 2 антигипертензивных препарата и более. В целом ингибиторы АПФ, диуретики и БКК были лидерами по назначению. Анализ лечения до включения продемонстрировал низкую частоту использования фиксированных комбинаций (14,3%), что отчасти можно объяснить подходом к заполнению ИРК: врачам предлагалось указывать не название препарата, а все его составляющие отдельно. Можно предположить, что многие забывали при этом отметить, что препарат входит в состав фиксированной комбинации. Среди указанных фиксированных комбинаций лидировало сочетание БРА и тиазидных диуретиков (6,2%); на втором месте была комбинация ингибитора АПФ с диуретиком (4,8%). На долю комбинаций ингибитора АПФ, БКК и диуретика пришлось 18%, а комбинированный препарат периндоприла аргинина с амлодипином и индапамидом получали 4,8%. Кроме того, можно отметить достаточно высокую частоту назначения β -адреноблокаторов (38,1%).

Большинству пациентов трипликсам был назначен в качестве замены двух- и трехкомпонентной терапии, при этом каждому второму врачи назначали его без дополнительных препаратов. Диапазон дозировок препарата позволил врачам эффективно подбирать дозы отдельных компонентов, при этом почти ²/₃ пациентов были назначены максимальные и субмаксимальные дозы трипликсама. Большинству не потребовалось изменение дозы в ходе исследования или назначение дополнительных препаратов.

Прием трипликсама сопровождался быстрым развитием антигипертензивного эффекта: основное снижение САД/ДАД на 22,9/10,9 мм рт. ст. отмечено уже через 2 нед с достижением целевого АД почти у $\frac{1}{3}$ больных. В дальнейшем отмечалось постепенное нарастание антигипертензивного эффекта: через 3 мес АД снизи-



лось на 38/18 мм рт. ст., а целевого АД достигли почти 90% больных. При этом антигипертензивный эффект практически не зависел от количества исходно принимаемых препаратов и отмечался в том числе у пациентов, ранее получавших ингибитор АПФ в комбинации с БКК и диуретиком. Сопоставимый антигипертензивный эффект трипликсама в клинической практике был ранее отмечен в украинской программе ТРИУМФ с включением 1213 пациентов с неконтролируемой АГ [28]. Кроме того, схожая эффективность комбинации перинаргинин/индапамид/амлодипин отмечена в трех зарубежных исследованиях с похожим дизайном [24–26]. Важно подчеркнуть, что препарат был эффективен во всем диапазоне исходного АД: цель достигнута у 74% пациентов с исходным $A\Delta > 180/110$ мм рт. ст. Анализ изменений амбулаторного АД подтвердил высокую эффективность препарата (целевое АД достигнуто у 3 больных), а равномерное снижение АД в утренние и вечерние часы свидетельствует о стабильности антигипертензивного эффекта.

После публикации результатов исследования SPRINT [29] и выхода в 2017 г. новых американских рекомендаций по лечению АГ [30] большой интерес представляют возможности фиксированных комбинаций в отношении достижения жесткого контроля АД с уровнем <130/80 мм рт. ст. Примечательно, что применение трипликсама сопровождалось достижением этих значений у каждого четвертого пациента.

Information about the author: RUDN University, Moscow Russia

Kobalava Zhanna D. – MD, PhD, professor. E-mail: zkobalava@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V. et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention 2014;13 (6):4–11. Russian (Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014;13 (6):4–11). DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
- 2. Prugger C., Keil U., Wellmann J. et al. Blood pressure control and knowledge of target blood pressure in coronary patients across Europe: results from the EUROASPIRE III survey. J Hypertens 2011;29 (8):1641–1648. DOI: 10.1097/HJH. 0b013e328348efa7
- 3. Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380 (9859):2095–2128. DOI: 10.1016/S0140-6736 (12) 61728-0.
- 4. Wald D.S., Law M., Morris J.K. et al. Combination Therapy Versus Monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis

Достижение целевого АД в ходе исследования сопровождалось небольшим, но достоверным снижением ЧСС, независимо от приема β -адреноблокаторов. Таким образом, несмотря на то что частота приема β -адреноблокаторов в ходе исследования увеличилась с 38,7 до 44,7%, можно предполагать, что отчасти снижение ЧСС стало следствием снижения АД.

Лечение трипликсамом хорошо переносилось пациентами и сопровождалось значительным повышением приверженности к лечению. Можно отметить крайне низкую частоту развития отеков, несмотря на то что каждый пятый пациент получал максимальные дозы амлодипина в составе комбинации.

Заключение

Оптимизация терапевтического режима с использованием фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина – трипликсама приводит к снижению клинического артериального давления на 38/18 мм рт. ст. и позволяет быстро достичь контроля артериальной гипертонии у большинства больных, способствуя значительному повышению приверженности к антигипертензивной терапии. Высокая эффективность во всем диапазоне повышения артериального давления, благоприятные метаболические свойства, хорошая переносимость и безопасность трипликсама открывают новые горизонты в лечении больных артериальной гипертонией.

- on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med 2009;122 (3):290–300. DOI: 10.1016/j. amjmed. 2008.09.038
- Corrao G., Parodi A., Zambon A. et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. J Hypertens 2010;28 (7):1584– 1590. DOI: 10.1097/HJH. 0b013e328339f9fa
- 6. Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension 2010;55 (2):399–407. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA. 109.139816
- Chalmers J., Arima H., Harrap S. et al. Global survey of current practice in management of hypertension as reported by societies affiliated with the International Society of Hypertension. J Hypertens 2013;31 (5):1043–1048. DOI: 10.1097/HJH. 0b013e32835f7eef.
- 8. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013;31 (7):1281–1357. DOI: 10.1097/01. hjh. 0000431740.32696. cc

\int артериальная гипертония

- 9. Russian society of arterial hypertension/Russian society of cardiology. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian guidelines. Systemic Hypertension 2010;3:5–26. Russian (Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010;3:5–26).
- 10. Chazova I.E., Oshepkova E.V., Zhernakova Yu.V. Diagnostics and treatment of arterial hypertension (Clinical guidelines). Kardiologicheskij Vestnik 2015;10 (1):5–30. Russian (Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии (Клинические рекомендации). Кардиологический вестник 2015;10 (1):5–30).
- https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/first-look-at-the-new-2018-european-guidelines-for-the-treatment-of-high-blood-p
- 12. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation 2006;113 (9):1213–1225. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA. 105.595496
- 13. Rodriguez-Granillo G.A., Vos J., Bruining N. et al. Long-term effect of perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the perindopril's prospective effect on coronary atherosclerosis by angiography and intravascular ultrasound evaluation [PERSPECTIVE] study). Am J Cardiol 2007;100 (2):159–163. DOI: 10.1016/j.amjcard. 2007.02.073
- 14. Ceconi C., Fox K.M., Remme W.J. et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. Cardiovasc Res 2007;73 (1):237–246. DOI: 10.1016/j. cardiores. 2006.10.021
- 15. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. Circulation 2000;102 (13):1503– 1510.
- 16. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. 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 (ASCOT-BPLA): a multicenter randomized controlled trial. Lancet 2005;366 (948):895–906. DOI: 10.1016/S0140-6736 (05) 67185–1.
- 17. Leenen F. H., Nwachuku C. E., Black H. R. et al. Clinical events in high-risk hypertensive patients randomly assigned to calcium channel blocker versus angiotensin-converting enzyme inhibitor in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. Hypertension 2006;48 (3):374–384. DOI: 10.1161/01. HYP. 0000231662.77359. de
- 18. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001;358 (9287):1033–1041. DOI: 10.1016/S0140-6736 (01) 06178-5
- Bulpitt C.J., Beckett N.S., Cooke J. et al. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. J Hypertens 2003;21 (12):2409–2417. DOI: 10.1097/01. hjh. 0000084782.15238. a2
- 20. Chalmers J., Arima H., Woodward M. 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):259–264. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA. 113.02252

- 21. Lopatin Y.M., Kobalava Z.D., Kislyak O.A. et al. Ways of optimizing control of arterial hypertension. Main results of scientific program ARGUS-2. Clinical Pharmacology and Therapy 2007;16 (2):40–46. Russian (Лопатин Ю.М., Кобалава Ж.Д., Кисляк О.А. и др. Пути улучшения контроля артериальной гипертонии. Основные результаты российской научно-практической программы АРГУС-2. Клиническая фармакология и терапия 2007;16 (2):40–46).
- 22. Karpov Yu. A., Deev A. D. Uncontrolled Arterial Hypertension New Possibilities in Solving Problems of Increasing the Effectiveness of Treatment. Kardiologiya 2012;52 (2):29–35. Russian (Карпов Ю. А., Деев А. Д. от имени врачей участников программы «ПРОРЫВ». Неконтролируемая артериальная гипертония новые возможности в решении проблемы повышения эффективности лечения. Кардиология 2012;52 (2):29–35).
- 23. Kobalava Zh. D., Kotovskaya Yu. V., Lukyanova E. A. Combined Therapy of Arterial Hypertension With thse Fixed Combination of Perindopril Arginine/Amlodipine in Real Clinical Practice: the Organization and the Main Results of the Program CONSTANTA. Kardiologiya 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).
- 24. Tóth K., 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). Am J Cardiovasc Drugs 2014;14 (2):137–145. DOI: 10.1007/s40256-014-0067-2.
- 25. Páll D., Szántó I., Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. Clin Drug Investig 2014;34 (10):701–708. DOI: 10.1007/s40261-014-0223-0
- 26. Abraham G., Dezsi C. The Antihypertensive Efficacy of the Triple Fixed Combination of Perindopril, Indapamide, and Amlodipine: The Results of the PETRA Study. Adv Ther 2017;34 (7):1753– 1763. DOI: 10.1007/s12325-017-0572-1
- 27. Nedogoda S., Stojanov V. Single-Pill Combination of Perindo pril/Indapamide/Amlodipine in Patients with Uncontrolled Hypertension: A Randomized Controlled Trial. Cardiol Ther 2017;6 (1):91–104. DOI: 10.1007/s40119-017-0085-7
- 28. Lutay M. I., on behalf of the TRIUMF multicenter study group. Efficiency of the combined treatment of arterial hypertension in Ukraine: results of the TRIUMF multicenter study. 2016;4:17—28. Russian (Лутай М. И. от имени многоцентровой исследовательской группы TRIUMF. Эффективность комбинированного лечения артериальной гипертензии в Украине: результаты многоцентрового исследования TRIUMF 2016;4:17—28).
- 29. SPRINT Research Group, Wright J.T. Jr, Williamson J.D., Whelton P. K. et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med 2015;373 (22):2103–2116. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939
- 30. Whelton P. K., Carey R. M., Aronow W. S. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension 2018;71 (6):1269–1324. DOI: 10.1161/HYP. 0000000000000066

Поступила 10.05.18 (Received 10.05.18)