

## Фиксированная тройная комбинация амлодипин/индапамид/периндоприла аргинин — рациональный и безопасный выбор для контроля артериального давления в реальной клинической практике (результаты наблюдательной программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО)

Кобалава Ж. Д., Толкачева В. В., Троицкая Е. А., Колесникова И. А., Маркова М. А.

**Цель.** Проанализировать эффективность и переносимость амлодипина/индапамид/периндоприла аргинина (Трипликсам) в подгруппе из 790 человек популяции российской наблюдательной программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО, которым он был назначен без других антигипертензивных препаратов.

**Материал и методы.** В анализ включено 790 пациентов с артериальной гипертензией (37,9% мужчины, средний возраст  $60,0 \pm 10,2$  лет). Препарат был назначен в одной из четырех возможных дозировок на 3 мес. Первичная цель: динамика клинического и амбулаторного артериального давления (АД) при самоконтроле от визита 1 к визиту 4 и частота достижения целевого клинического АД  $< 140/90$  мм рт.ст. через 3 мес.

**Результаты.** Через 3 мес. клиническое систолическое АД (САД) снизилось с  $163,4 \pm 14,0$  до  $127,2 \pm 7,8$  мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) — с  $95,7 \pm 9,5$  до  $78,3 \pm 6,2$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ). Амбулаторное утреннее САД снизилось с  $145,9 \pm 12,3$  до  $128,3 \pm 7,8$  мм рт.ст., ДАД — с  $86,2 \pm 7,7$  до  $78,4 \pm 5,6$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ). Частота достижения клинического АД  $< 140/90$  мм рт.ст. через 3 мес. составила 88,4%, амбулаторного АД  $< 135/85$  мм рт.ст. — 73%.

**Заключение.** Назначение Трипликсама без дополнительной терапии сопровождается снижением клинического АД на  $36/17$  мм рт.ст. и быстрым достижением контроля АД у большинства больных. Подтверждены хорошая переносимость и высокая безопасность препарата.

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

**Отношения и деятельность.** Статья опубликована при поддержке фармацевтической компании "Сервье" (Франция).

ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия.

Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева

Медицинского института, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Толкачева В. В. — д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева Медицинского института, ORCID: 0000-0001-6847-8797, Троицкая Е. А.\* — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева Медицинского института, ORCID: 0000-0003-1756-7583, Колесникова И. А. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева Медицинского института, ORCID: 0000-0003-3243-1721, Маркова М. А. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева Медицинского института, ORCID: 0000-0001-6409-4075.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): trelen@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АК — антагонист кальция, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, НЯ — нежелательные явления, САД — систолическое артериальное давление, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, NYHA — New York Heart Association.

Рукопись получена 24.03.2020

Рецензия получена 16.04.2020

Принята к публикации 23.04.2020



**Для цитирования:** Кобалава Ж. Д., Толкачева В. В., Троицкая Е. А., Колесникова И. А., Маркова М. А. Фиксированная тройная комбинация амлодипин/индапамид/периндоприла аргинин — рациональный и безопасный выбор для контроля артериального давления в реальной клинической практике (результаты наблюдательной программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО). *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3805. doi:10.15829/1560-4071-2020-3805

## Fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril arginine — a rational and safe choice for blood pressure control in actual clinical setting: data of an observational program DOKAZATEL`STVO

Kobalava J. D., Tolkacheva V. V., Troitskaya E. A., Kolesnikova I. A., Markova M. A.

**Aim.** To analyze the efficacy and tolerability of amlodipine/indapamide/perindopril arginine (Triplixam) in a subgroup of 790 people participating in the Russian observational program DOKAZATEL`STVO without use of other antihypertensive agents.

**Material and methods.** The analysis included 790 patients with hypertension (HTN) (men — 37,9%, mean age —  $60,0 \pm 10,2$  years). The drug was administrated in one of 4 recommended dosages for 3 months. We assessed the dynamics of office and home blood pressure (BP) from visit 1 to visit 4 and the frequency of achieving the target BP  $< 140/90$  mm Hg in 3 months.

**Results.** After 3 months, office systolic BP (SBP) decreased from  $163,4 \pm 14,0$  to  $127,2 \pm 7,8$  mm Hg, diastolic BP (DBP) — from  $95,7 \pm 9,5$  to  $78,3 \pm 6,2$  mm Hg ( $p < 0,001$ ). Home SBP in the morning decreased from  $145,9 \pm 12,3$  to  $128,3 \pm 7,8$  mm Hg, DBP — from  $86,2 \pm 7,7$  to  $78,4 \pm 5,6$  mm Hg ( $p < 0,001$ ). After 3 months, target

office BP ( $< 140/90$  mm Hg) was achieved in 88,4% of subjects, home BP ( $< 135/85$  mm Hg) — 73%.

**Conclusion.** The administration of Triplixam without additional antihypertensive agents results in a significant BP decrease by  $36/17$  mm Hg and rapid achievement of BP control in most patients. The combination is safe and well tolerated.

**Key words:** hypertension, triple antihypertensive therapy, fixed-dose combination, amlodipine/indapamide/perindopril arginine, Triplixam.

**Relationships and Activities.** The paper was supported by the pharmaceutical company Servier (France).

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia.

Kobalava J. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Tolkacheva V. V. ORCID: 0000-0001-6847-8797, Troitskaya E. A.\* ORCID: 0000-0003-1756-7583, Kolesnikova I. A. ORCID: 0000-0003-3243-1721, Markova M. A. ORCID: 0000-0001-6409-4075.

\*Corresponding author: trelen@yandex.ru

**For citation:** Kobalava J. D., Tolkacheva V. V., Troitskaya E. A., Kolesnikova I. A., Markova M. A. Fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril arginine — a rational and safe choice for blood pressure control in actual clinical setting: data of an observational program DOKAZATEL'STVO. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3805. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3805

**Received:** 24.03.2020 **Revision Received:** 16.04.2020 **Accepted:** 23.04.2020

Достижение целевого артериального давления (АД) — важнейший компонент стратегии снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) [1, 2]. В соответствии с последними версиями рекомендаций по лечению АГ, комбинированная терапия является оптимальной стартовой стратегией у пациентов с АГ, а назначение тройной комбинации у многих может стать вторым шагом, необходимым для достижения целевого АД [1-3]. Разнонаправленные механизмы действия антигипертензивных препаратов (АГП), входящих в состав фиксированных комбинаций, позволяют влиять на разные патогенетические механизмы АГ и тем самым обеспечивают более выраженное снижение АД и сердечно-сосудистого риска [4]. Комбинация блокатора ренин-ангиотензиновой системы с дигидропиридиновым антагонистом кальция (АК) и диуретиком является рациональной за счет синергизма антигипертензивного эффекта и взаимного уменьшения некоторых побочных эффектов отдельных классов препаратов. Триплексам (оригинальная комбинация “Servier”) — фиксированная комбинация амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина — препаратов, обладающих доказанной эффективностью в отношении жестких конечных точек [5-12]. Эффективность тройной комбинации подтверждена в ряде постмаркетинговых исследований: PAINТ, PIANIST, PETRA, ТРИУМФ (антигипертензивная эффективность [13-16]), ADVANCE-CCB (снижение риска общей смертности при добавлении амлодипина к фиксированной комбинации периндоприла аргинин/индапамид [12]). В исследовании PAINТ также продемонстрированы благоприятные эффекты комбинации на метаболические параметры [13].

Программа ДОКАЗАТЕЛЬСТВО, в которой приняли участие 1599 пациентов, была организована с целью изучения антигипертензивной эффективности и безопасности Триплексам и изменения приверженности к лечению при его назначении пациентам с АГ в реальной клинической практике. Протокол и результаты исследования были опубликованы ранее [17]. Примечательно, что до включения в исследование 98,7% пациентов получали недостаточно эффективную антигипертензивную терапию (АГТ), при этом треть получала трехкомпонентные комбинации. Введение Триплексам в терапевтический режим привело к достижению целевого АД у 87% пациентов. При этом у 49,4% препарат был назначен без другой АГТ [17]. Эти факторы послужили предпо-

сылкой для данного дополнительного анализа, целью которого было оценить эффективность и переносимость Триплексам в группе пациентов, которым он был назначен без дополнительных АГП в качестве замены ранее неэффективной терапии.

### Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Протокол программы Доказательство опубликован ранее [17]. Напомним, что в исследование включались пациенты с первичной АГ, которым Триплексам мог быть назначен, если врач решал заменить эффективную свободную тройную комбинацию соответствующих препаратов на фиксированную. Не включали пациентов с вторичной АГ, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III-IV функционального класса (NYHA), другими тяжелыми сопутствующими заболеваниями, имеющих противопоказания или анамнез непереносимости любого компонента препарата, беременных. Дозу препарата 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.

Целевым уровнем АД считали значения <140/<90 мм рт.ст. для клинического и <135/<85 мм рт.ст. для амбулаторного. Дополнительно оценивали достижение более жесткого целевого уровня клинического АД <130/<80 мм рт.ст. Клиническое АД измеряли в ходе визита с помощью аускультативного или осциллометрического метода и полуавтоматического сфигмоманометра в соответствии с рекомендациями [1, 2], выполняли не менее двух измерений АД с интервалом 1-2 мин, в индивидуальные регистрационные карты записывали среднее значение. Всем пациентам было рекомендовано проводить самоконтроль АД за 6 дней до визита к врачу утром до приема АГП и вечером перед сном. АД измерялось не менее 2 раз на выбранной при первом визите руке после 3-5 мин отдыха в положении сидя. Результаты измерения заносились в выданный дневник самоконтроля АД.

Таблица 1

## Характеристика пациентов, включенных в дополнительный анализ программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО (n=790)

Параметр	Значение в общей группе наблюдения (n=1599)	Значение в группе дополнительного анализа (n=790)
Мужчины, n (%)	621 (38,9)	299 (37,9)
Возраст, лет, M±SD	61,6±10	60,0±10,2
<50 лет, %	11,2	14,6
50-59 лет, %	28,5	33,0
60-69 лет, %	38,3	35,1
70-79 лет, %	17,3	13,7
≥80 лет, %	3,2	2,7
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M±SD	29,5±4,7	28,6±4,5
ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup> , %	40,7	37,0
Абдоминальное ожирение, n (%)	637 (39,8)	283 (35,8)
Курение, n (%)	324 (20,3)	177 (22,4)
Дислипидемия, n (%)	1068 (66,8)	470 (59,5)
Сахарный диабет, n (%)	307 (19,2)	104 (13,2)
Длительность АГ, лет, Me (IQR)	9,4 (0,4;47,4)	8,1 (0,4;47,4)
ИБС, n (%)	636 (39,8)	217 (27,5)
Инсульт/ТИА в анамнезе, n (%)	141 (8,9)	55 (7,0)
ХСН, n (%)	290 (18,1)	80 (10,1)
ЗПА, n (%)	132 (8,3)	41 (5,2)
Заболевания почек, n (%)	110 (6,9)	47 (6,0)

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертония, ЗПА — заболевание периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, М — среднее, Me — медиана, IQR — межквартильный интервал, SD — стандартное отклонение.

Основными критериями эффективности лечения являлись динамика клинического и амбулаторного систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) от визита 1 к визиту 4 и частота достижения целевого АД. В ходе исследования регистрировалась частота нежелательных явлений (НЯ).

Статистическая обработка выполнена с использованием методов описательной статистики. Исходные характеристики анализировались в выборке пациентов, начавших лечение; оценка эффективности терапии — в выборке пациентов выполнивших протокол. Для сравнения изменения всех изучаемых параметров использовали t-критерий Стьюдента в случае нормального распределения данных и непараметрический критерий Вилкоксона в случае ненормального распределения. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

**Характеристика группы наблюдения.** В дополнительный анализ включили данные 790 пациентов с АГ, которым Трипликсам был назначен без дополнительной терапии. Сравнение этой группы с общей популяцией исследования позволяет заключить, что эти пациенты несколько реже страдали дислипидемией, сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца (ИБС), ХСН, цереброваскулярной болезнью. При этом пол, возраст, длительность АГ и частота ожирения между этими подгруппами существенно не отличались (табл. 1).

Как и группа наблюдения в целом, пациенты, включенные в дополнительный анализ, характеризовались преимущественно повышением АД 2 степени (56,2% vs 55,4% в общей группе наблюдения), несколько реже встречалась АГ 3 степени (19,6% vs 23,3%) и несколько чаще — АГ 1 степени (23,0% vs 20,0%). У 1,1% АД на момент включения находилось в пределах целевых значений.

**АГТ до и в ходе исследования.** Перед включением АГТ получали 97,5% больных: монотерапию — 147 (18,6%) пациентов, комбинированную — 623 (78,9%). Наиболее часто назначаемыми классами АГП были ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (62,0%), диуретики (56,0%) и АК (46,1%). Комбинированная терапия была представлена у 47,9% больных двухкомпонентными комбинациями; на долю трехкомпонентных комбинаций приходилось 27,7%, четырехкомпонентных — 3,2%, пятикомпонентных — 0,1%. Фиксированные комбинации получали лишь 109 (13,8%) больных.

Распределение исходного количества препаратов в зависимости от степени АГ представлено на рисунке 1.

У 48,9% пациентов исследуемая комбинация была назначена в максимальных и субмаксимальных дозах: дозу 5/2,5/10 мг получали 32,9% пациентов, дозу 10/2,5/10 мг — 16,0%, что несколько меньше, чем в общей группе (33,7% и 23%, соответственно). На момент окончания исследования дозу 5/1,25/5 мг получали 39,8% пациентов, 10/1,25/5 мг — 8,2%, 5/2,5/10 мг —

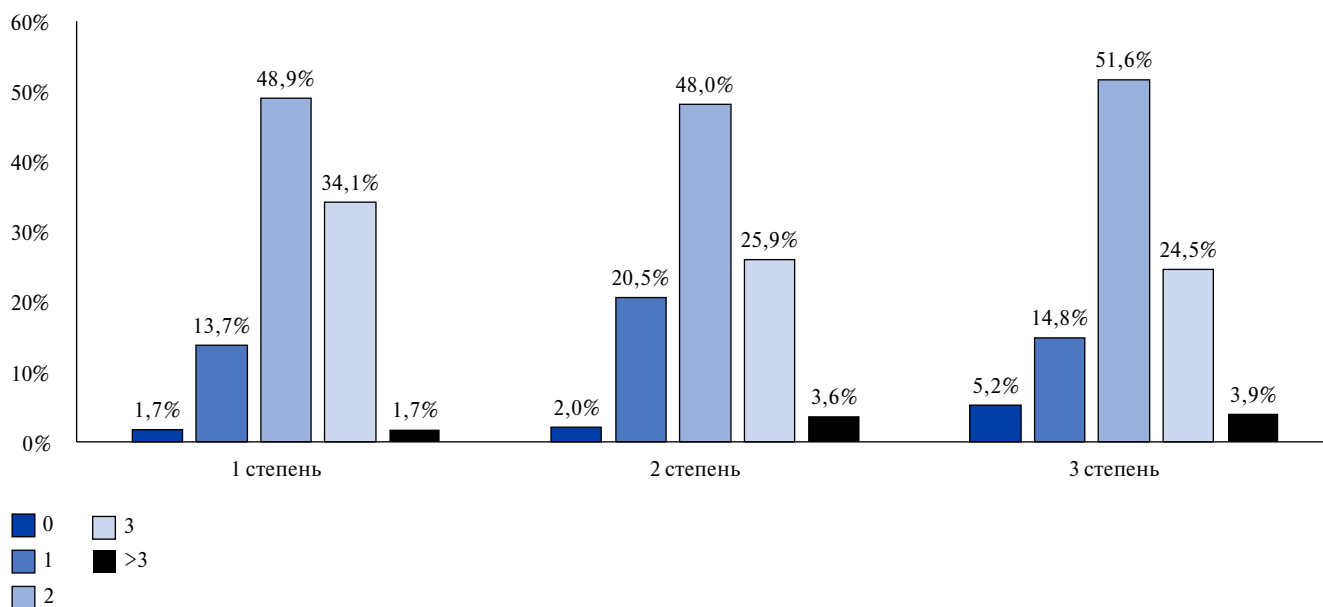


Рис. 1. Исходное количество АГП в зависимости от степени АГ.

Сокращения: АГП — антигипертензивные препараты, АГ — артериальная гипертензия.

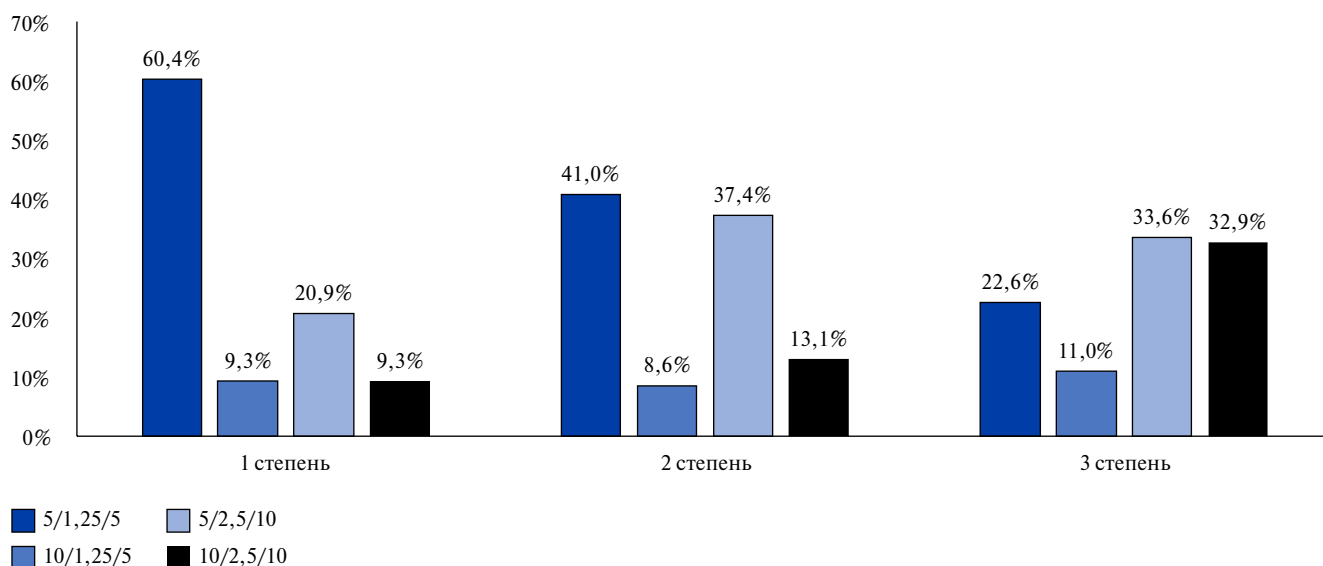


Рис. 2. Распределение по дозам Трипликсама в зависимости от степени АГ.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия.

33,2% и 10/2,5/10 мг — 18,7%. В общей группе минимальная доза Трипликсама назначалась несколько реже (у 32,7%), по частоте назначения остальных вариантов доз препарата исследуемая группа была сопоставима с общей популяцией исследования. На рисунке 2 представлено распределение по дозам Трипликсама в зависимости от исходной степени АГ.

**Динамика клинического АД в ходе исследования.** Анализ эффективности проведен в группе из 774 пациентов в связи с преждевременным выбытием 16 человек (см. ниже). Динамика клинического АД и частота сердечных сокращений (ЧСС) по визитам представлена в таблице 2. Уже через 2 нед. после

начала терапии Трипликсомом отмечено достоверное снижение АД. Абсолютное снижение САД в течение 3 мес. приема препарата составило 36,2 мм рт.ст., ДАД — 17,4 мм рт.ст., что полностью сопоставимо с динамикой АД в общей группе (снижение на 37,9 и 17,9 мм рт.ст., соответственно).

К заключительному визиту частота достижения целевого клинического АД <140/90 мм рт.ст. составила 88,4%. Интересно, что на втором и третьем визите частота достижения целевого АД в исследуемой подгруппе была несколько выше, чем в общей группе, и достоверно выше, чем в группе принимавших дополнительные препараты (табл. 3).

Таблица 2

Динамика клинического АД и ЧСС на фоне назначения Трипликсама (n=774)\*

Показатель	Исходно	2 нед.	1 мес.	3 мес.
САД, мм рт.ст., M±SD	163,4±14,0	140,9±12,7	131,9±9,9	127,2±7,8
ДАД, мм рт.ст., M±SD	95,7±9,5	84,8±8,0	80,1±6,8	78,3±6,2
ЧСС, уд./мин, M±SD	73,5±8,8	70,9±6,3	69,7±6,1	68,8±5,6

Примечание: \* —  $p < 0,01$  для каждого последующего значения по сравнению с предыдущим и исходным.

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 3

Частота достижения целевого АД в зависимости от анализируемой группы

Визит	Группа без дополнительной АГТ (n=774)	Группа с дополнительной АГТ (n=794)	Общая группа (n=1568)
2 недели	35,1%	26,7%*	30,9%
1 месяц	69,9%	61,2%*	65,5%
3 месяца	88,4%	85,6%	87%

Примечание: \* —  $p < 0,001$  при сравнении с группой без дополнительной терапии.

Сокращение: АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление.

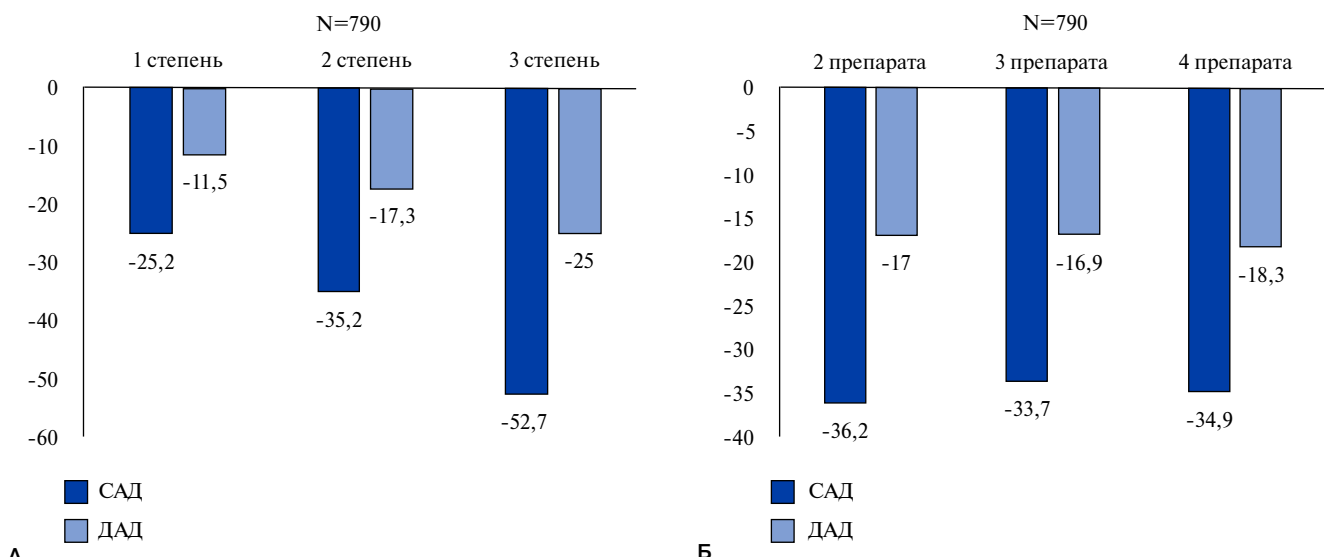


Рис. 3 (А, Б). Эффективность Трипликсама в зависимости от исходного уровня АД и количества принимаемых препаратов. А. Снижение систолического и диастолического АД в зависимости от исходной степени. Б. Снижение систолического и диастолического АД в зависимости от исходного количества АГП.

Примечание:  $p < 0,001$  при сравнении АД на завершающем визите с исходным значением.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

Экстраполируя данный результат на общую популяцию исследования, среди 1364 пациентов, достигших целевого АД, 684 (50,1%) принимали только Трипликсам без других АГП. Интересно, что к концу исследования 186 (24%) пациентов достигли уровня клинического АД  $< 130/80$  мм рт.ст. Эффективность Трипликсама не зависела от уровня АД при включении и количества исходно принимаемых препаратов (рис. 3А и 3Б).

Частота достижения целевого АД не зависела от исходного уровня АД, количества исходно принимаемых препаратов и назначенной дозы Три-

пликсама (рис. 4), хотя у пациентов с АГ 1 степени отмечалась тенденция к более частому достижению целевого АД по сравнению с пациентами с АГ 2 и 3 степени. Аналогичные результаты наблюдались и в общей группе наблюдения [17].

**Динамика амбулаторного АД в ходе исследования.** Дневники самоконтроля АД, заполненные в соответствии с протоколом, удалось получить у 200 пациентов из 774. В этой группе была проанализирована эффективность комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина в отношении амбулаторного АД (табл. 4). Отмечено достоверное снижение САД и ДАД

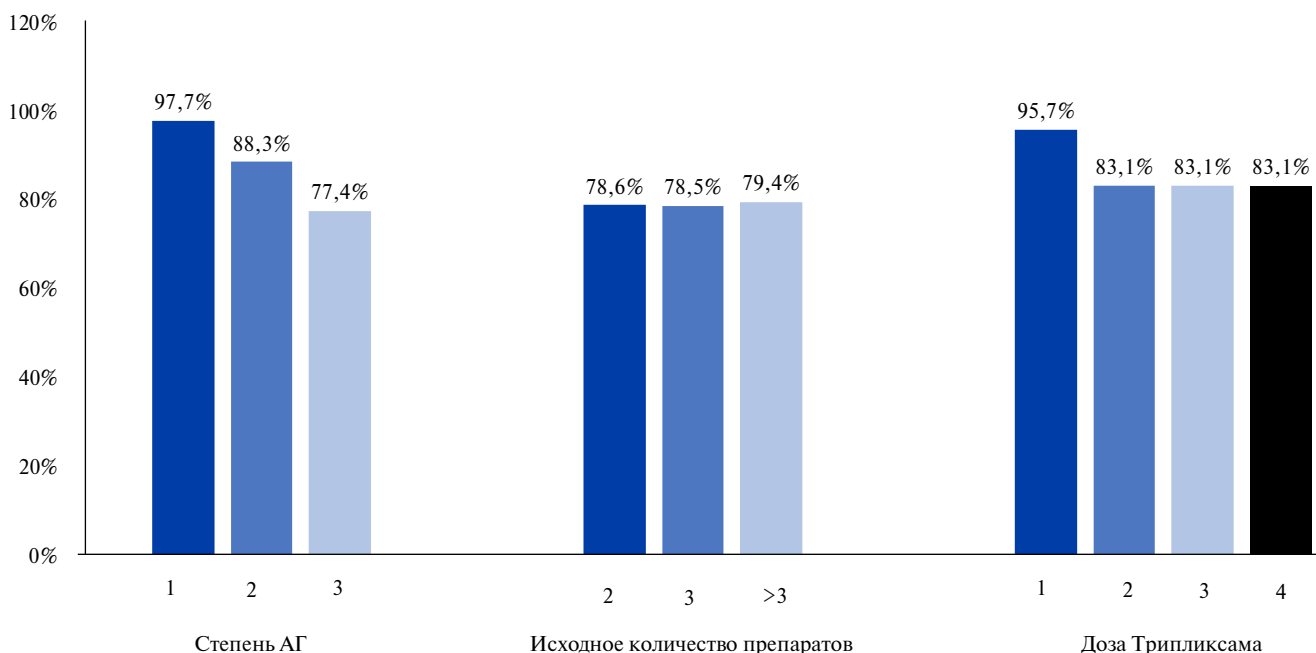


Рис. 4. Частота достижения целевого АД в разных подгруппах (n=790).

Примечание:  $p > 0,05$  при сравнении частот в каждой категории. Доза 1 — 5/1,25/5 мг, доза 2 — 10/1,25/5 мг, доза 3 — 5/2,5/10 мг и доза 4 — 10/2,5/10 мг.

Сокращение: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление.

Таблица 4

Динамика амбулаторного АД  
на фоне назначения Трипликсама

Показатель	2 нед.	1 мес.	3 мес.
САД утром, мм рт.ст.	145,9±12,3	133,3±9,7*	128,3±7,8**
САД вечером, мм рт.ст.	144,7±12,2	133,8±9,6*	129,0±7,3**
ДАД утром, мм рт.ст.	86,2±7,7	80,4±6,4*	78,4±5,6**
ДАД вечером, мм рт.ст.	85,6±7,4	80,6±6,4*	78,5±5,2**

Примечания: данные представлены в виде:  $M \pm SD$ . \* —  $p < 0,001$  по сравнению с визитом через 2 недели, \*\* —  $p < 0,001$  по сравнению с визитом через 1 мес.

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

Таблица 5

Достижение целевого амбулаторного АД  
в зависимости от дозы Трипликсама

Доза амлодипина/индапамида/ периндоприла аргинин, мг	2 нед.	1 мес.	3 мес.
5/1,25/5 (n=79)	16,5%	63,3%	84,8%
10/1,25/5 (n=13)	0%	23,1%	69,2%
5/2,5/10 (n=71)	14,1%	43,7%	66,2%
10/2,5/10 (n=37)	2,7%	35,1%	62,2%

Сокращения: АД — артериальное давление.

от визита к визиту. Целевого АД  $< 135/85$  мм рт.ст. к визиту 2 достигли 12%, к визиту 3 — 48,5%, а к визиту 4 — 73% пациентов. Кроме того, у всех пациентов отмечалось достоверное снижение ЧСС к последнему визиту ( $71,3 \pm 5,7$  и  $68,4 \pm 4,6$  уд./мин для утреннего и  $72,1 \pm 5,8$  и  $69,4 \pm 4,6$  уд./мин для вечернего,  $p < 0,001$ ).

Анализ эффективности комбинации в зависимости от уровня АД при включении продемонстрировал его высокую эффективность во всех диапазонах. Целевого АД  $< 135/85$  мм рт.ст. достигли 75,6%, 73,8% и 65,6% с АГ 1, 2 и 3 степени при включении, соответственно. Частота достижения также не зависела от количества исходно принимаемых препаратов (73,5% и 66,1% для 2 и 3 препаратов, соответственно) и назначенной дозы Трипликсама (табл. 5).

**Переносимость и НЯ.** Терапия фиксированной комбинацией амлодипина/индапамида и периндоприла аргинина хорошо переносилась пациентами. Из 790 пациентов, которым был назначен препарат, выбыли 19 (2,4%), из них в связи с НЯ — 2. Среди остальных причин выбывания были отказ пациента ( $n=3$ ), финансовые причины ( $n=3$ ). В 11 случаях причина прекращения участия в исследовании указана не была. В общей сложности НЯ зафиксированы у 3 пациентов: головная боль (1), отеки голеней (1) и эпизод гипотонии, слабость и головокружение через 1-2 ч после приема исследуемого препарата (1). В первых двух случаях НЯ послужили причиной преждевременного выбывания пациентов из исследования.



### Обсуждение

Идея программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО, выполненной в условиях реальной клинической практики, заключалась в демонстрации возможностей современной стратегии лечения АГ с использованием фиксированной трехкомпонентной комбинации АК, диуретика и ингибитора АПФ в отношении достижения целевого АД у широкого спектра больных, ранее получавших АГТ. Популяция пациентов, включенных в программу ДОКАЗАТЕЛЬСТВО, преимущественно представлена лицами в возрасте от 50 до 69 лет, почти 2/3 — это женщины с преобладанием АГ 2 и 3 степени и наличием факторов риска. Характеристика популяции сходна с другими отечественными и зарубежными исследованиями из реальной клинической практики [14, 15, 18–21] и отражает состав амбулаторных пациентов терапевтического и кардиологического профиля.

В рамках программы Трипликсам был назначен в общей сложности 1599 больным с АГ, причем 790 пациентов получали препарат без дополнительной АГТ. Среди этих 790 больных практически все (97,5%) были переведены на Трипликсам с предшествующей недостаточно эффективной терапии, причем треть из них ранее получала 3 и более препарата, у 90% в состав терапии входили блокаторы ренин-ангиотензиновой системы. Учитывая, что комбинированная терапия до включения в программу ДОКАЗАТЕЛЬСТВО преимущественно была представлена свободными комбинациями [17], данный выбор можно расценивать как сознательный рациональный подход врачей к изменению тактики ведения больных.

При сопоставлении всей популяции программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО с анализируемой подгруппой выявлено, что последние несколько реже страдали дислипидемией, сахарным диабетом, ИБС, ХСН, цереброваскулярной болезнью. То есть у них реже встречались заболевания, заведомо требующие назначения дополнительных препаратов (например, бета-блокаторов при перенесенном инфаркте миокарда) или состояния, ассоциированные с трудноконтролируемой или резистентной АГ, требующие четырехкомпонентной терапии.

Анализ группы пациентов, у которых Трипликсам был назначен без дополнительной терапии, подтвердил высокую антигипертензивную эффективность препарата и быстрое развитие эффекта: среднее снижение САД составило 36,2 мм рт.ст., ДАД — 17,4 мм рт.ст., причем у трети пациентов достижение целевого клинического АД зафиксировано уже через 2 нед. от начала лечения, а к моменту завершения исследования цели достигли 88% больных. Представляется важным отметить, что препарат был эффективен во всем диапазоне исходного АД (цель достигнута у 77,4% пациентов с исходным АД  $\geq 180$  и/или

110 мм рт.ст.) и независимо от ранее применявшегося состава АГТ.

Важной фармакологической особенностью препарата является его равномерная эффективность в течение суток, которая обусловлена различным временем достижения пиковых концентраций компонентов в крови. Анализ изменений амбулаторного АД подтвердил высокую эффективность препарата (цель достигнута у 73% больных), а равномерное снижение АД в утренние и вечерние часы свидетельствовало о стабильности антигипертензивного эффекта.

Клинически важно, что достижение контроля АД сопровождалось статистически значимым урежением ЧСС без дополнительного использования бета-блокаторов. Следует подчеркнуть, что сходная динамика ЧСС отмечалась в программе ПРОРЫВ [19]. Внимание к этому аспекту основано на данных крупных рандомизированных контролируемых исследований в области АГ (LIFE, VALUE и др.), свидетельствующих о том, что сохранение или появление тахикардии на фоне приема АГТ сопровождается ухудшением исходов [22].

Сопоставимые данные об эффективности Трипликсама в реальной практике получены в украинской программе ТРИУМФ с включением 1213 пациентов с неконтролируемой АГ [16]. Кроме того, сходная эффективность комбинации амлодипин/индапамид/периндоприла аргинин отмечена в трех зарубежных исследованиях с похожим дизайном [13–15].

Лечение Трипликсамом хорошо переносилось пациентами. В данном исследовании число нежелательных реакций было небольшим, при этом эпизод гипотонии был зарегистрирован только у 1 пациента. Можно отметить крайне низкую частоту развития отеков, несмотря на то, что каждый четвертый пациент получал максимальные дозы амлодипина в составе комбинации. Тактика лечения с применением фиксированных комбинаций позволяет не только быстро достичь целевых уровней АД, но и снизить частоту развития нежелательных реакций [23] и закономерно повысить приверженность к терапии.

### Заключение

Перевод пациентов с АГ на фиксированную комбинацию амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина (Трипликсам) — рациональная оптимизация терапевтического режима у больных с широким диапазоном исходного АД, позволяющая достигать целевого АД у 88% пациентов в реальной клинической практике, без назначения дополнительных АГП.

**Отношения и деятельность.** Статья опубликована при поддержке фармацевтической компании “Сервье” (Франция).

## Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
- Chazova IE, Zhernakova YuV, Arkhipov MV on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019;16(1):6-31. (In Russ.) Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Архипов М.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, 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. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:e127-e248. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.006.
- Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P, et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension*. 2013;61(2):309-18. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201566.
- Rodriguez-Granillo GA, 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):159-63. doi:10.1016/j.amjcard.2007.02.073.
- Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res*. 2007;73(1):237-46. doi:10.1016/j.cardiores.2006.10.021.
- Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation*. 2000;102(13):1503-10.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, 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 randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(948):895-906. doi:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
- Leenen FH, Nwachuku CE, Black HR, 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):374-84. doi:10.1161/01.HYP.0000231662.77359.de.
- 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.
- Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, et al. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens*. 2003;21(12):2409-17. doi:10.1097/01.hjh.0000084782.15238.a2.
- 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 Diamicon Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension*. 2014;63(2):259-64. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02252.
- 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):137-45. doi:10.1007/s40256-014-0067-2.
- 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):701-8. doi:10.1007/s40261-014-0223-0.
- Abraham G, Dezi 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):1753-63. doi:10.1007/s12325-017-0572-1.
- Lutay MI, Artemenko NG, Batanova IV, 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. (In Ukrainian) Лутай М.І., Артеменко Н.Г., Батанова І.В. від імені учасників дослідження ТРІУМФ. Ефективність комбінованої терапії артеріальної гіпертензії в Україні: результати багаточентрового дослідження ТРІУМФ. Український кардіологічний журнал 2016;4:17-28.
- Kobalava ZD, Troitskaya EA, Tolkacheva VV. Combined Therapy of Arterial Hypertension With a 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. *Kardiologiya*. 2018;58(9):21-30. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А., Толкачева В.В. Комбинированная терапия артериальной гипертензии 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.
- Lopatin YM, Kobalava ZD, Kislyak OA, et al. Ways of optimizing control of arterial hypertension. Main results of scientific program ARGUS-2. *Clinical Pharmacology and Therapy* 2007;16(2):40-6. (In Russ.) Лопатин Ю.М., Кобалава Ж.Д., Кисляк О.А. и др. Пути улучшения контроля артериальной гипертензии. Основные результаты российской научно-практической программы АРГУС-2. Клиническая фармакология и терапия 2007;16(2):40-6.
- Karpov YuA, Deev AD, on behalf of doctors participating in the "PRORYV" program. Uncontrolled Arterial Hypertension — New Possibilities in Solving Problems of Increasing the Effectiveness of Treatment. *Kardiologiya* 2012;52(2):29-35. (In Russ.) Карпов Ю.А., Деев А.Д. от имени врачей — участников программы "ПРОРЫВ". Неконтролируемая артериальная гипертензия — новые возможности в решении проблемы повышения эффективности лечения. Кардиология 2012;52:29-35.
- Kobalava ZD, Kotovskaya IuV, Lukyanova EA. 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 CONSTANT. *Kardiologiya*. 2013;6:25-34. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Лукьянова Е.А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. Кардиология. 2013;6:25-34.
- Nedogoda S, Stojanov V. Single-Pill Combination of Perindopril/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.
- Palatini P. Role of elevated heart rate in the development of cardiovascular disease in hypertension. *Hypertension* 2011;58:745-50. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173104.
- Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. 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.