



Суточное мониторирование и клиническое измерение артериального давления в комплексной оценке эффективности 12-недельной терапии тройной фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид/периндоприл у пациентов с артериальной гипертензией в реальной клинической практике

Горбунов В. М.¹, Карпов Ю. А.², Платонова Е. В.¹, Кошеляевская Я. Н.¹ от имени группы исследователей программы ТРИКОЛОР[#]

Цель. Комплексно изучить эффективность и безопасность влияния тройной фиксированной комбинации (ТФК) амлодипин/индапамид/периндоприл на суточный профиль артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) I-II ст. в реальной клинической практике.

Материал и методы. Данные 54 пациентов с парными данными по суточному мониторированию АД (СМАД) включили в субанализ исследования ТРИКОЛОР (номер ClinicalTrials.gov — NCT03722524). Рассчитывали средние величины суточного, дневного и ночного АД исходно и через 12 нед. наблюдения; определяли долю пациентов с ночной АГ ($\geq 120/70$ мм рт.ст.) и ночной гипотонией ($< 100/60$ и $< 90/50$ мм рт.ст.) исходно и через 12 нед. лечения ТФК амлодипин/индапамид/периндоприл. По степени ночного снижения АД (1-среднее систолическое артериальное давление (срСАД)день/срСАДночь $\times 100$) выделяли больных с физиологическим (10-20%, dipper (D)), недостаточным (0-10%, reduced dipper (RD)), выраженным ($> 20\%$, extreme dipper (ED)) и отсутствием ночного снижения АД ($> 0\%$, non-dipper (ND)) исходно и через 12 нед. лечения. Анализировали индекс сглаживания (ИС) как отношение среднего почасового снижения САД к его среднему стандартному отклонению в парных СМАД. Для оценки фенотипов АД использовали референсные значения $< 130/80$ и $< 140/90$ мм рт.ст. для СМАД и клинического АД, соответственно. Выделяли контролируемую АГ (КАГ), неконтролируемую (неКАГ), эффект белого халата (ЭБХ) и скрытую неэффективность лечения (СНЛ).

Результаты. Среди 1247 пациентов, включенных в наблюдательное исследование ТРИКОЛОР, были отобраны 54 пациента с валидными парными СМАД (46% мужчин, средний возраст 57,7 (12,1) лет, среднее клиническое АД 150,4 (16,6)/93,3 (10,7) мм рт.ст., длительность течения АГ 8,3 (7,5) лет). Исходно средний уровень для суточного, дневного и ночного АД составил 141,1 (15,4)/85,9 (9,9), 144,2 (15,5)/88,8 (10,5) и 132,6 (18,0)/78,1 (9,9) мм рт.ст., соответственно. Через 12 нед. наблюдения средний уровень суточного, дневного и ночного АД составил 123,1 (10,5)/75,6 (8,5), 125,7 (10,9)/77,9 (8,7) и 115,4 (10,2)/68,6 (8,8) мм рт.ст., соответственно ($p < 0,001$). Через 12 нед. наблюдения доля пациентов с ночной АГ снизилась с 64,8% до 25,0% (в 2,6 раза) ($p < 0,001$). Доля пациентов с профилями ND и ED снизилась с 16,7% и 7,4% до 5,8% и 0%, соответственно ($p = 0,048$); доля пациентов с профилями RD и D возросла с 42,6% и 33,3% до 57,7% и 36,5%, соответственно ($p = 0,048$). ИС на фоне ТФК в течение суток в половине случаев был выше 0,73. Доля больных с неКАГ по данным двух методов снизилась с 81,6% до 4,4%, ЭБХ с 12,2% до 0%; частота КАГ возросла с 4,1% до 57,8%, СНЛ с 2,0% до 37,8%.

Заключение. По данным СМАД 12-недельная терапия ТФК амлодипин/индапамид/периндоприл приводила к достоверному снижению средних значений 24-часовых, дневных и ночных величин АД, обеспечивала равномерность антигипертензивного эффекта. Комплексный анализ двух методов (на основании офисного измерения АД и по данным СМАД) выявил пациентов, нуждающихся в дальнейшей титрации ТФК.

Ключевые слова: суточное мониторирование артериального давления, тройная фиксированная комбинация, амлодипин/индапамид/периндоприл, оценка эффективности терапии, ночная АГ, суточный ритм АД.

Отношения и деятельность. Данное исследование проведено при поддержке компании "Сервье". Авторы Карпов Ю. А. и Горбунов В. М. сообщили о том, что являлись национальными координаторами в данном исследовании.

Благодарности. Авторы выражают признательность всем исследователям, принимавшим участие в исследовании ТРИКОЛОР.

ID исследования: NCT03722524 (ClinicalTrials.gov).

#Рабочая группа субанализа исследования ТРИКОЛОР: **Москва/Московская область:** Иванова С. В., Шупенина Е. В., Комиссаренко И. А., Мурашко С. С., Андреева Г. Ф., Исайкина О. Ю., Федорова Е. Ю.; **Санкт-Петербург:** Збышевская Е. В., Звартау Н. Э., Ионов М. В.; **Ростов-на-Дону:** Дробота Н. В.

¹ГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Горбунов В. М.* — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-5195-8997, Карпов Ю. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, ORCID: 0000-0003-1480-0458, Платонова Е. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-3506-6168, Кошеляевская Я. Н. — программист лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-5187-6190.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Vgorbunov@gnicpm.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИС — индекс сглаживания, КАГ — контролируемая артериальная гипертензия, неКАГ — неконтролируемая артериальная гипертензия, оАД — офисное артериальное давление, ОР — отношение рисков, РФ — Российская Федерация, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СНЛ — скрытая неэффективность лечения, СНС — степень ночного снижения, ТФК — тройная фиксированная комбинация, ЭБХ — эффект белого халата, D — dipper, ED — extreme dipper, ND — non-dipper, RD — reduced dipper.

Рукопись получена 29.04.2021

Рецензия получена 10.05.2021

Принята к публикации 17.05.2021



Для цитирования: Горбунов В. М., Карпов Ю. А., Платонова Е. В., Кошеляевская Я. Н. от имени группы исследователей программы ТРИКОЛОР. Суточное мониторирование и клиническое измерение артериального давления в комплексной оценке эффективности 12-недельной терапии тройной фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид/периндоприл у пациентов с артериальной гипертензией в реальной клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4498. doi:10.15829/1560-4071-2021-4498

Twenty-four-hour and office blood pressure measurement in a comprehensive assessment of the effectiveness of 12-week therapy with a triple fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril in hypertensive patients in actual clinical practice

Gorbunov V. M.¹, Karpov Yu. A.², Platonova E. V.¹, Koshelyaevskaya Ya. N.¹ on behalf of the research group of the TRICOLOR program[#]

Aim. To study the efficacy and safety of the triple fixed-dose combination (FDC) of amlodipine/indapamide/perindopril on blood pressure (BP) profile in patients with grade I-II hypertension (HTN) in actual clinical practice.

Material and methods. Data from 54 patients with paired 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM) data were included in the TRICOLOR subanalysis (ClinicalTrials.gov study ID — NCT03722524). The mean 24-hour, daytime, and nighttime BP were calculated at baseline and after 12-week follow-up. We determined the proportion of patients with nocturnal HTN ($\geq 120/70$ mm Hg) and nocturnal hypotension ($< 100/60$ and $< 90/50$ mm Hg) initially and after 12 weeks of triple FDC therapy. Patients with nocturnal BP decrease included dippers (D; 10-20%), reduced dippers (RD; 0-10%) and extreme dippers (ED; $> 20\%$), as well as those without nocturnal BP decrease ($> 0\%$, non-dipper (ND)). The smoothness index (SI) was analyzed as the ratio of the mean hourly SBP fall to its mean standard deviation in paired ABPM. To assess the BP phenotypes, two methods were used with reference values of $< 130/80$ and $< 140/90$ mm Hg for ABPM and office BP, respectively. Controlled hypertension (CHT), uncontrolled hypertension (UHT), white coat hypertension (WHT) and masked ineffectiveness of antihypertensive therapy were distinguished.

Results. Among 1247 participants of the TRICOLOR study, 54 patients with valid paired ABPM were selected (men, 46%; mean age, 57,7 [12,1] years; mean office BP, 150,4 [16,6]/93,3 [10,7] mm Hg; HTN duration, 8,3 [7,5] years). Initially, the mean 24-hour, daytime and nighttime BP was 141,1 [15,4]/85,9 [9,9], 144,2 [15,5]/88,8 [10,5] and 132,6 [18,0]/78,1 [9,9] mm Hg, respectively. After 12-week follow-up, the mean 24-hour, daytime and nighttime BP was 123,1 [10,5]/75,6 [8,5], 125,7 [10,9]/77,9 [8,7] and 115,4 [10,2]/68,6 [8,8] mm Hg, respectively ($p < 0,001$). After 12-week follow-up, the proportion of patients with nocturnal hypertension decreased from 64,8% to 25,0% (2,6 times) ($p < 0,001$). The proportion of NDs and EDs decreased from 16,7% and 7,4% to 5,8% and 0%, respectively ($p = 0,048$); the proportion of patients with RD and D patterns increased from 42,6% and 33,3 to 57,7% and 36,5%, respectively ($p = 0,048$). With triple FDC therapy, the SI during the day was higher than 0,73 in half of the cases. According to the two methods, the proportion of patients with UHT decreased from 81,6% to 4,4%, WHT from 12,2% to 0%. The prevalence of CHT increased from 4,1% to 57,8%, while masked ineffectiveness of antihypertensive therapy — from 2,0% to 37,8%.

Conclusion. Twelve-week FDC therapy of amlodipine/indapamide/perindopril led to a significant fall in the mean 24-hour, daytime and nighttime BP values. Comprehensive analysis of two techniques (24-hour and office BP measurement) identified patients requiring further triple FGC titration.

Keywords: 24-hour blood pressure monitoring, triple fixed-dose combination, amlodipine/indapamide/perindopril, therapy effectiveness assessment, nocturnal hypertension, circadian rhythm of blood pressure.

Relationships and Activities. This study was supported by Servier. Authors Karpov Yu. A. and Gorbunov V. M. were national research coordinators.

Acknowledgments. The authors are grateful to all researchers who took part in the TRICOLOR study.

Trial ID: NCT03722524 (ClinicalTrials.gov).

[#]Working group of TRICOLOR study subanalysis: **Moscow/Moscow Oblast:** Ivanova S. V., Shupenina E. V., Komissarenko I. A., Murashko S. S., Andreeva G. F., Isaykina O. Yu., Fedorova E. Yu.; **St. Petersburg:** Zbyshevskaya E. V., Zvartau N. E., Ionov M. V.; **Rostov-on-Don:** Drobotya N. V.

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow;

²National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Gorbunov V. M.* ORCID: 0000-0001-5195-8997, Karpov Yu. A. ORCID: 0000-0003-1480-0458, Platonova E. V. ORCID: 0000-0003-3506-6168, Koshelyaevskaya Ya. N. ORCID: 0000-0001-5187-6190.

*Corresponding author:

Vgorbunov@gnicpm.ru

Received: 29.04.2021 **Revision Received:** 10.05.2021 **Accepted:** 17.05.2021

For citation: Gorbunov V. M., Karpov Yu. A., Platonova E. V., Koshelyaevskaya Ya. N. on behalf of the research group of the TRICOLOR program. Twenty-four-hour and office blood pressure measurement in a comprehensive assessment of the effectiveness of 12-week therapy with a triple fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril in hypertensive patients in actual clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4498. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4498

Медикаментозный контроль артериальной гипертензии (АГ) остается нерешенной проблемой здравоохранения, несмотря на технический прогресс измерительной техники, доступность эффективных и безопасных препаратов [1]. По данным исследования ЭССЕ, в Российской Федерации (РФ) на популяционном уровне среди больных 55-64 лет, получающих антигипертензивную терапию, эффективно лечатся лишь 31,8% пациентов с АГ [2]. При оценке контроля лечения АГ двумя методами — на основании офисного измерения артериального давления (АД) (оАД) и по данным суточного мониторирования АД (СМАД) — частота скрытой неэффективности лечения (СНЛ) составляет, по разным данным, 19-51% [3-5]. Несмотря на то, что пока-

зания к применению СМАД в последние годы расширяются, даже в развитых странах использование этого метода всё еще остается на уровне рекомендации в специальных случаях [1]. Согласно последним Европейским рекомендациям по ведению пациентов с АГ и Российским рекомендациях “АГ у взрослых” [6, 7] тройные фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов (ТФК) рекомендованы как приоритетный подход при лечении АГ [6]. Достижение целевого клинического уровня АД в не менее чем 70% случаев по данным наблюдательных программ [8] связывают с повышением приверженности к лечению со стороны пациентов и сокращением доли врачебной инертности [6]. Результаты клинических исследований с использованием СМАД

показывают, что ночной уровень АД по сравнению с дневным является лучшим предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости [9-15]. Влияние фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов на суточный профиль АД нуждаются в подробном изучении [1, 8, 16-20]. Интересом данной публикации является более подробная комплексная оценка эффекта ТФК на суточный профиль АД на фоне назначенной терапии амлодипином/индапамидом/периндоприлом.

Цель исследования: комплексно изучить эффективность и безопасность применения ТФК амлодипин/индапамид/периндоприл и ее влияние на суточный профиль АД у пациентов с АГ I-II ст. в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы

Субанализ выполнен в рамках многоцентрового наблюдательного неконтролируемого открытого исследования ТРИКОЛОР (Применение Тройных фиксированных комбинаций в лечении артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии) (номер ClinicalTrials.gov — NCT03722524). Протокол исследования был одобрен Межвузовским комитетом по этике (протокол № 08-18 от 20.09.18). Исследование проводилось на базе 304 клинических центров в 89 городах России. В программе приняли участие терапевты и кардиологи амбулаторного звена.

Основной целью программы ТРИКОЛОР было оценить антигипертензивную эффективность и переносимость терапии ТФК амлодипин/индапамид/периндоприл, а также приверженность пациентов с АГ этой терапии в условиях реальной клинической практики.

С этой целью в исследование было включено 1247 пациентов с АГ. Пациент включался в программу при условии, что врач принимал решение о коррекции терапии, направленной на улучшение контроля АД, назначив до включения в исследование ТФК амлодипина/индапамида/периндоприла. Назначение данной ТФК во время программы осуществлялось по решению врача, согласно инструкции по медицинскому применению данной фиксированной комбинации. Обязательным условием включения пациентов в исследование было наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Общая продолжительность наблюдения пациентов в исследовании составила 12 нед., в течение которых осуществлялось 3 визита после визита включения — через 2 нед., через 4 и 12 нед. Все пациенты, включенные в исследование, принимали ТФК амлодипина/индапамида/периндоприла.

Через 12 нед. наблюдения отмечено статистически значимое снижение уровня систолического

АД (САД) и диастолического АД (ДАД) — на 33,5 и 14,3 мм рт.ст., соответственно ($p < 0,001$). Целевого уровня АД $< 140/90$ мм рт.ст., в соответствии с рекомендациями РМОАГ/ВНОК по лечению АГ (2010г), через 12 нед. наблюдения достигло подавляющее большинство (93,4%) пациентов. Через 12 нед. наблюдения доля пациентов с хорошей приверженностью лечению увеличилась с 18,8% до 49,0%, а доля пациентов с низкой приверженностью, наоборот, снизилась с 46,3% до 5,1% [21].

Из 1247 пациентов, включенных в наблюдательное исследование ТРИКОЛОР [20], были отобраны данные 54 пациентов с парными СМАД.

На каждом из четырех визитов врач выполнял три последовательных измерения оАД на правой руке после 5 мин отдыха пациента в положении сидя с минутным интервалом между измерениями.

Для комплексного анализа контроля лечения использовали результаты только тех пациентов, у которых для каждого СМАД были соответствующие данные трех последовательных измерений оАД.

СМАД проводили на первом и четвертом визите наблюдения. Наличие не менее 20 дневных и 7 ночных измерений, соответственно [15], выполненных исходно и через 12 нед. наблюдения, считали критериями валидности данных СМАД. Рассчитывали средние величины суточного, дневного (07:00-23:00) и ночного (23:00-07:00) АД исходно и через 12 нед. наблюдения. Сравнивали исходный и результирующий уровень ночного АД, выявляя долю пациентов с нормальным ночным уровнем АД ($< 120/70$ мм рт.ст.), с ночной АГ (≥ 120 и/или ≥ 70 мм рт.ст.), с ночной гипотонией (по двум референсным уровням < 100 и/или 60 мм рт.ст. и < 90 и/или 50 мм рт.ст.) [6]. Степень ночного снижения рассчитывали по формуле $(1 - \text{среднее дневное АД} / \text{среднее ночное АД}) \times 100$ исходно и через 12 нед. Выделяли пациентов с физиологическим (10-20%, dipper, D), недостаточным (0-10%, reduced dipper, RD), выраженным ($> 20\%$, extreme dipper, ED) и отсутствием ночного снижения ($< 0\%$, non-dipper, ND) от среднего дневного уровня АД, в соответствии с Европейским практическим руководством по СМАД 2014г [16]. Для оценки равномерности антигипертензивного эффекта ТФК использовали индекс сглаживания (ИС), рассчитанный как отношение среднего почасового снижения САД к его усредненному стандартному отклонению (только при условии не менее одного измерения в час в каждом из парных результатов СМАД) [21].

При совместном использовании двух методов измерения АД выделяли контролируемую АГ (КАГ) — среднее оАД $< 140/90$ мм рт.ст. и среднесуточное АД $< 130/80$ мм рт.ст., неконтролируемую АГ (неКАГ) — среднее оАД $\geq 140/90$ мм рт.ст. и среднесуточное АД $\geq 130/80$ мм рт.ст., эффект белого халата (ЭБХ) на ле-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель, M (SD)	Женщины, n=30	Мужчины, n=26	Всего, n=54
Возраст, лет	60,4 (10,1)	52,2 (13,2)	57,7 (12,1)
Рост, см	163,0 (5,2)	179,8 (6,7)	170,8 (10,3)
Вес, кг	78,4 (15,1)	96,7 (13,6)	86,9 (17,0)
ОТ, см	91,4 (10,0)	104,6 (11,9)	97,4 (12,7)
ИМТ, кг/м ²	30,1 (4,9)	29,9 (3,3)	30,1 (4,9)
АГ в анамнезе, лет	8,3 (7,5)		
Ср оАД, мм рт.ст.	150,5 (16,6)/93,4 (10,7)		

Примечание: данные представлены в виде среднего и его стандартного отклонения (M (SD)).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ср. оАД — среднее офисное артериальное давление, полученное из трех последовательных измерений, выполненных на приеме врача, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии.

Таблица 2

Динамика результатов повторных СМАД на фоне ТФК

Визит 1 (n=53)	M (SD)	Визит 4 (n=52)	M (SD)	Разница В4 vs В1 (95% ДИ)	
24 часовые	САД	141,1 (15,4)	САД	123,1 (10,5)	-18,3 (-22,0)-(-14,6)*
	ДАД	85,9 (9,9)	ДАД	75,6 (8,5)	-10,0 (-12,6)-(-7,4)*
	ЧСС	72,8 (8,9)	ЧСС	70,3 (6,0)	-1,7 (-5,1)-(-1,8)
Дневные	САД	144,2 (15,5)	САД	125,7 (10,9)	-18,5 (-22,3)-(-14,7)*
	ДАД	88,8 (10,5)	ДАД	77,9 (8,7)	-10,3 (-13,2)-(-7,5)*
	ЧСС	75,4 (9,1)	ЧСС	73,2 (6,9)	-1,5 (-5,5)-(-2,5)
Ночные	САД	132,6 (18,0)	САД	115,4 (10,2)	-17,7 (-22,5)-(-12,9)*
	ДАД	78,1 (9,9)	ДАД	68,6 (8,8)	-9,3 (-12,2)-(-6,3)*
	ЧСС	64,0 (9,1)	ЧСС	61,3 (6,4)	-0,8 (-3,7)-(-2)

Примечания: данные представлены в виде среднего и его стандартного отклонения (M (SD)). * — p<0,001.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

чении — среднее оАД $\geq 140/90$ мм рт.ст. и среднесуточное АД $< 130/80$ мм рт.ст. и СНЛ АГ — среднее оАД $< 140/90$ мм рт.ст. и среднесуточное АД $\geq 130/80$ мм рт.ст.

Анализ выполнен с использованием MS Excel 2013. Данные представлены как среднее и его стандартное отклонение (M (SD)). Для определения значимости различий использовали парный t-тест Стьюдента. Статистически достоверным считали уровень $p < 0,05$.

Результаты

Для анализа использовали данные парных СМАД 54 пациентов. Среднее число дневных измерений составило 45,0 (12,7), ночных — 16,3 (5,0). Таким образом, в базовый анализ включено 54 файла СМАД, выполненных на первом визите, и 52 файла СМАД, проведенных на четвертом визите. Клинико-демографические данные 54 пациентов представлены в таблице 1.

Результаты СМАД без учета данных клинических измерений АД и терапии исходно и через 12 нед. приведены в таблице 2.

За 12 нед. терапии ТФК амлодипин/индапамид/периндоприл отмечалось статистически значимое снижение среднесуточных, среднедневных и средне-

Таблица 3

12-недельная динамика контроля ночного АД на фоне лечения ТФК (%)

Ночной фенотип АД	Исходно (n=47)	12 нед. (n=45)
Нормальное ночное АД	18	49
Ночная САД/ДАД АГ	65	22
Ночная изолированная САД АГ	7	7
Ночная изолированная ДАД АГ	10	22

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

ночных величин ($p < 0,001$). Динамики средних величин частоты сердечных сокращений за этот период не отмечалось.

В виду важности контроля ночного АД была проанализирована динамика средних величин для выявления ночной АГ (САД > 120 и/или ДАД > 70 мм рт.ст.). В анализ вошли данные СМАД 47 пациентов с наличием оАД. Зарегистрировано сокращение доли пациентов с ночной систоло-диастолической АГ почти в 3 раза и увеличение в 2,7 раз доли лиц

Таблица 4

12-недельная динамика распределения пациентов в зависимости от степени ночного снижения АД на фоне лечения ТФК амлодипин/индапамид/периндоприл

Фенотип СНС АД	Исходно (n=54)	12 нед. (n=52)	Значение p
Dipper	18 (33,3%)	19 (36,5%)	0,048
Non-dipper	9 (16,7%)	3 (5,8%)	
Reduced dipper	23 (42,6%)	30 (57,7%)	
Extreme dipper	4 (7,4%)	0 (0%)	

Примечание: non-dipper — отсутствие ночного снижения АД относительно дневного уровня (<0%), reduced dipper — недостаточное снижение ночного АД относительно дневного уровня (0-10%), dipper — физиологическое снижение ночного АД относительно дневного уровня (10-20%), extreme dipper — чрезмерное ночное снижение АД относительно дневного уровня (>20%).

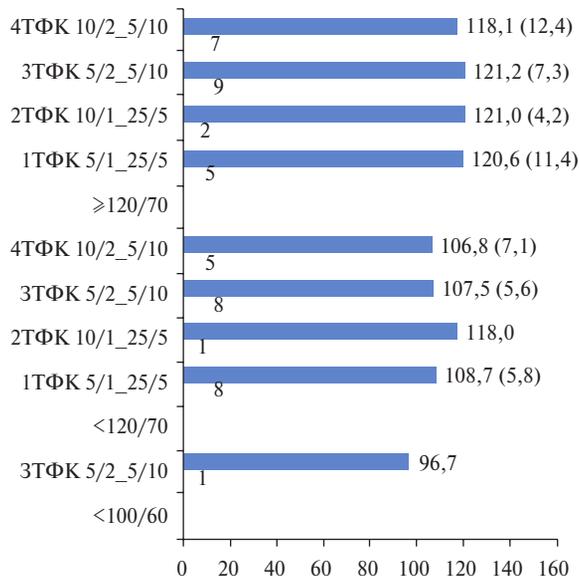
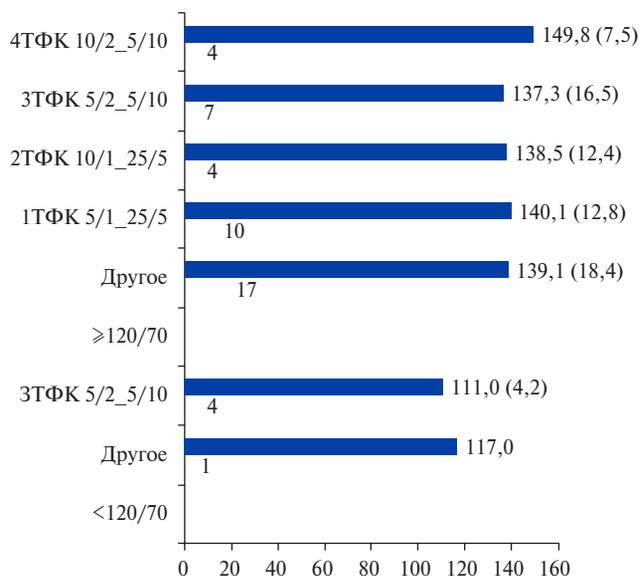
Сокращения: АД — артериальное давление, СНС — степень ночного снижения.

Таблица 5

Эффективность и безопасность применения ТФК в течение 12 нед. в отношении ночного АД

Показатели среднего ночного АД	Исходно		12 нед.		
	<120/70 мм рт.ст.	Ночная АГ	<100/60 мм рт.ст.	<120/70 мм рт.ст.	Ночная АГ
Пациенты, n (%)	5 (11)	42 (89)	1 (2)	21 (47)	23 (51)
САД, мм рт.ст	112,2 (4,5)	140,0 (15,3)	96,7 (-)	108,8 (5,6)	120,1 (9,4)
ДАД, мм рт.ст	66,4 (3,8)	81,1 (8,7)	52,5 (-)	62,0 (4,3)	74,5 (5,5)

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



■ СрСАДночь_исходно M(SD)
 ■ СрСАДночь_12 нед. M(SD)

Рис. 1. Сравнение 12-недельной динамики среднего ночного САД при использовании различных доз ТФК амлодипина/индапамида/периндоприла, подобранных на основании данных клинического АД.

Сокращения: САД — систолическое артериальное давление, ТФК — тройная фиксированная комбинация.

с нормальным ночным АД. Доля лиц с ночной изолированной систолической АГ осталась неизменной. Число больных с ночной изолированной диастолической АГ увеличилось в 2,2 раза (табл. 3).

При оценке влияния терапии на степень ночного снижения АД отмечено значимое увеличение доли па-

циентов с нормальным (D) и недостаточным снижением АД (RD) (p=0,048). Доли пациентов с чрезмерным снижением (ED) и отсутствием ночного снижения АД (ND) значительно сократились (p=0,048) (табл. 4).

Отмечено значимое уменьшение числа пациентов с ночной АГ с 64,8% до 25,0%, что сопровождалось

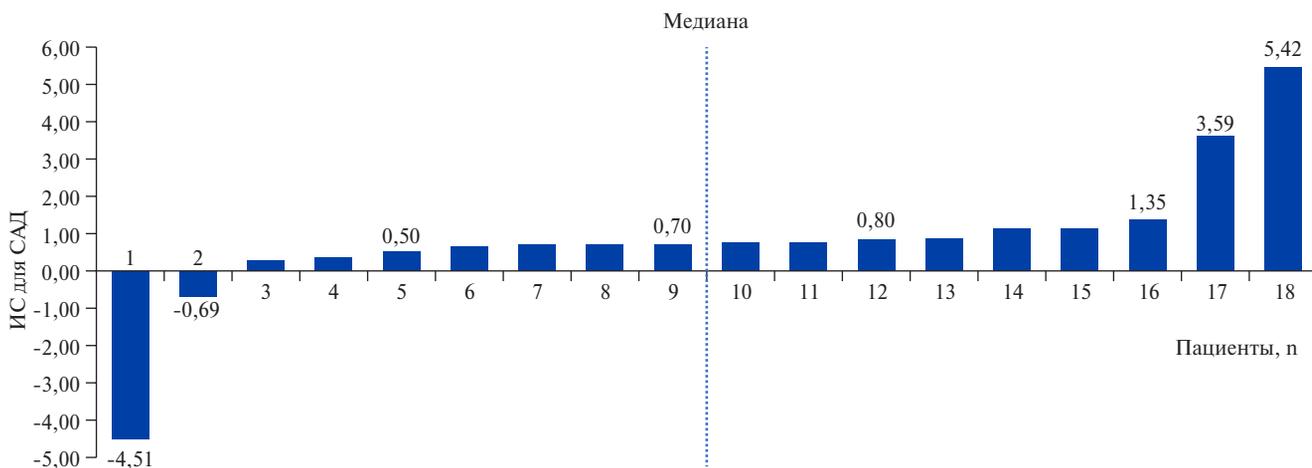


Рис. 2. Равномерность антигипертензивного эффекта ТФК после 12 нед. лечения.
Примечание: пунктиром указана его медиана, величина которой отражает наиболее точно равномерность эффекта в среднем.
Сокращения: ИС — индекс сглаживания, САД — систолическое артериальное давление.

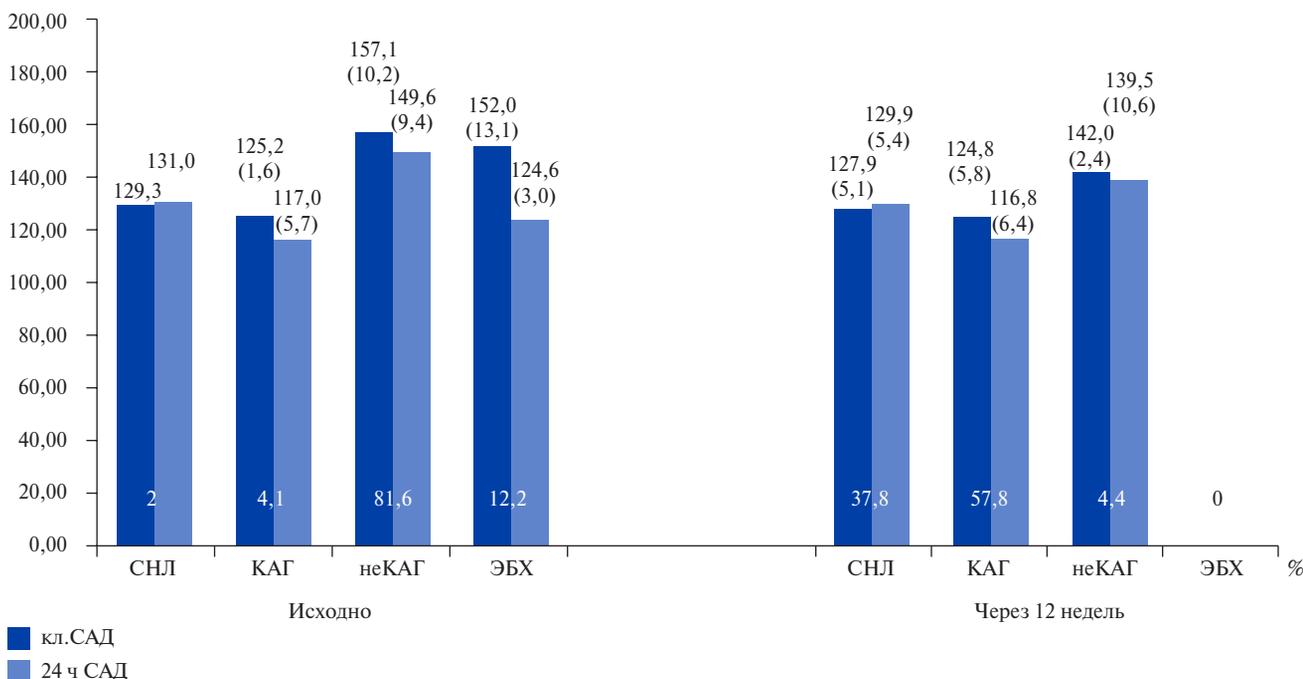


Рис. 3. Роль совместного анализа двух методов измерения АД в оценке эффективности ТФК у пациентов с АГ I-II ст. (n=47).
Примечание: данные исходных результатов измерений и через 12 нед. представлены как среднее САД и его стандартное отклонение М (SD).
Сокращения: КАГ — контролируемая артериальная гипертензия, кл.САД — клиническое систолическое артериальное давление, неКАГ — неконтролируемая артериальная гипертензия, СНЛ — скрытая неэффективность лечения, ЭБХ — эффект белого халата.

снижением САД на 16,4 мм рт.ст. и ДАД на 5,4 мм рт.ст. У пациентов с исходно нормальным средним ночным уровнем достоверной динамики АД не отмечено. Лишь у 1 пациента через 12 нед. регистрировали ночную гипотонию (<100/60 мм рт.ст.), при этом случаев с АД <90/50 мм рт.ст. выявлено не было (табл. 5).

Изучение влияния ТФК на уровень ночного АД при использовании подобранных практикующими врачами доз препарата показало, что в половине слу-

чаев пациенты нуждались в дальнейшей титрации доз. В то же время у всех пациентов с ночной АГ через 12 нед. терапии по сравнению с исходным уровнем ночного АД отмечалось снижение этого показателя более чем на 10 мм рт.ст. (рис. 1).

Для оценки равномерности снижения АД на протяжении суток были отобраны 18 парных СМАД. Средний ИС составил 0,80. Медиана ИС была 0,73, что указывало на достаточно гомогенный [21, 22] суточный антигипертензивный эффект ТФК (рис. 2).

Совместный анализ данных 24 ч СМАД и офисных измерений показал увеличение доли пациентов с КАГ с 4,0% до 57,8% и сокращение пациентов с ранее неКАГ с 81,6 до 4,4%. В группе неКАГ было выявлено снижение на 32,0 и 32,8 мм рт.ст. величин клинического и 24-часового АД, соответственно. Доля больных с СНЛ возросла с 2,0% до 37,8%, но в то же время исходный и результирующий средний уровень САД в этой группе остался фактически на прежнем уровне. В группе с КАГ средний уровень САД также существенно не отличался от исходного уровня для обоих методов. Интересно, что через 12 нед. не было зарегистрировано ни одного пациента с ЭБХ на лечении (рис. 3).

Обсуждение

Европейское практическое руководство по СМАД [16] подчеркивает, что согласно популяционным данным [23, 24], усредненное дневное АД обладает преимуществом над клиническим АД в предсказании исходов у пациентов с АГ. Результаты исследования продемонстрировали положительное влияние ТФК на суточный профиль АД у пациентов с АГ I-II ст. в условиях реальной клинической практики. Полученный результат согласуется с результатами лечения ТФК в исследовании PAINТ [25], продемонстрировавшими снижение исходного уровня СМАД с 138,7/77,5 мм рт.ст. до 125,5/70,4 мм рт.ст. через 4 мес., и данными исследования PIANIST [26] с динамикой среднесуточных результатов АД с 147,4/82,1 мм рт.ст. до 122,6/72,8 мм рт.ст. через 4 мес. терапии.

В последнее время особое внимание сосредоточено на ночном периоде суточного профиля АД. Оценка эффективности антигипертензивной терапии ночью актуальна в связи с большим прогностическим значением результатов АД, полученных в это время суток, по сравнению с дневным периодом [24, 27]. Этот факт был обоснованием для проведения подробного анализа ночного уровня АД. Применение ТФК амлодипина/индапамида/периндоприла в течение 12 нед. обеспечивало не только сокращение частоты ночной АГ среди пациентов, но и снижение усредненного уровня ночного АД. Через 12 нед. лечения ТФК среди пациентов с сохранившейся ночной АГ было отмечено снижение этого показателя на 10 мм рт.ст. и более по отношению к исходному уровню.

Представляются интересными недавно опубликованные данные многоцентрового контролируемого проспективного исследования Nuygia Chronotherapy trial (n=19084) у пациентов с АГ по сравнению ночного (перед сном, n=9552) и утреннего (сразу после пробуждения, n=9532) приема антигипертензивных препаратов на сердечно-сосудистые исходы. Медиана наблюдения составила 6,3 года. Пациенты

с ночным приемом антигипертензивных препаратов по сравнению с утренним приемом показали значительно более низкое соотношение рисков (с поправкой на значимые показатели — возраст, пол, сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек, курение, холестерин липопротеидов высокой плотности, среднее ночное САД, относительное снижение САД во время сна и предыдущее сердечно-сосудистое событие) по частоте событий первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, реваскуляризация коронарных артерий, сердечная недостаточность, инсульт) — отношение рисков (ОР) 0,55, 95% ДИ 0,50-0,61, $p<0,001$) и частоте каждого из ее отдельных компонентов ($p<0,001$ во всех случаях), т.е. смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 0,44, 95% ДИ 0,34-0,56), инфаркта миокарда (ОР 0,66 95% ДИ 0,52-0,84), коронарной реваскуляризации (ОР 0,60, 95% ДИ 0,47-0,75), сердечной недостаточности (ОР 0,58, 95% ДИ 0,49-0,70) и инсульта (ОР 0,51, 95% ДИ 0,41-0,63) [28].

Однако полученные результаты относятся к пациентам, обязательно прошедшим СМАД, в ходе которого были исключены лица со снижением суточного АД в ночные часы. В настоящее время в клинических рекомендациях нет подхода по времени назначения антигипертензивных препаратов пациентам.

Показатель степени ночного снижения (СНС) АД считают плохо воспроизводимым [27]. Он уступает в этом отношении усредненным ночным величинам АД, хуже коррелируя с повреждением органов-мишеней [27, 29, 30]. Тем не менее, продемонстрированная в нашем исследовании положительная динамика СНС АД за счет увеличения доли пациентов с нормализацией этого показателя и сокращения доли больных с наиболее нежелательными ее вариантами заслуживает внимания. Самый неблагоприятный из них с СНС $>20\%$ не был зарегистрирован через 12 нед. применения ТФК ни у одного пациента.

Поскольку анализ динамики средних величин выявил ожидаемый антигипертензивный эффект ТФК, продемонстрированный ранее в клинических исследованиях [8], мы изучили равномерность этого эффекта. Оценка ИС вызывает интерес при изучении эффективности лечения ТФК, т.к. известно, что этот показатель коррелирует с регрессией массы миокарда левого желудочка на фоне монотерапии [27] и дает независимую от динамики средних величин информацию об антигипертензивном эффекте [23]. Его считают равномерным, если ИС $>0,7$ [22, 23, 29]. В клиническом исследовании REASON с применением двойной фиксированной комбинации индапамида/периндоприла было продемонстрировано ее преимущество над использованием монотерапии ателололом во влиянии на ИС для САД (1,45 vs 0,98; $p<0,02$) [19]. В нашей программе средний ИС составил 0,80. Однако его относительно низкие значения

могли быть связаны с тем, что исходные СМАД выполняли на фоне уже назначенной комбинированной антигипертензивной терапии [20]. У 9 из 18 пациентов отмечена высокая равномерность антигипертензивного эффекта с максимальным значением ИС = 5,4.

Совместный анализ двух методов измерения АД позволил оценить объективный контроль АД на фоне лечения ТФК амлодипина/индапамида/периндоприла у 57% пациентов. Доля СНЛ в нашем исследовании совпадает с данными других авторов [3-5]. По мнению ряда экспертов [16, 18], у пациентов этой группы ночную АД регистрируют чаще, чем при других фенотипах АД. Анализ динамики ночного АД и используемых врачами дозировок ТФК амлодипина/индапамида/периндоприла показал, что СМАД позволяет выявить пациентов, объективно нуждающихся в дальнейшей титрации доз изучавшегося комбинированного препарата.

Заключение

Наши результаты показали, что по данным СМАД 12-недельная терапия ТФК амлодипин/индапамид/периндоприл приводила к статистически значимому снижению не только средних значений 24-часовых, дневных и ночных величин АД, но и обеспечи-

вала равномерность антигипертензивного эффекта за сутки, а также почти трехкратное увеличение числа пациентов с контролируемым ночным АД. Сокращение частоты неблагоприятных вариантов степени ночного снижения АД можно рассматривать как дополнительное подтверждение положительного влияния ТФК на наиболее уязвимый для контроля уровня АД период суток. Комплексный анализ двух методов измерения АД выявил возросшую долю пациентов, объективно нуждающихся в дальнейшей титрации ФТК.

Благодарности. Авторы выражают признательность всем исследователям, принимавшим участие в исследовании ТРИКОЛОР.

Отношения и деятельность. Данное исследование проведено при поддержке компании “Сервье”. Авторы Карпов Ю.А. и Горбунов В.М. сообщили о том, что являлись национальными координаторами в данном исследовании.

Рабочая группа субанализа исследования ТРИКОЛОР: **Москва/Московская область:** Иванова С.В., Шупенина Е.В., Комиссаренко И.А., Мурашко С.С., Андреева Г.Ф., Исайкина О.Ю., Федорова Е.Ю.; **Санкт-Петербург:** Збышевская Е.В., Звартау Н.Э., Ионов М.В.; **Ростов-на-Дону:** Дроботя Н.В.

Литература/References

- Parati G, Lombardi C, Pengo M, et al. Current challenges for hypertension management: From better hypertension diagnosis to improved patients' adherence and blood pressure control. *Int J Cardiol.* 2021;331:262-9. doi:10.1016/j.ijcard.2021.01.070.
- Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. by the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. по материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2014;13(4):4-14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
- Obara T, Ohkubo T, Kikuya M, et al. J-HOME Study Group. Prevalence of masked uncontrolled and treated white-coat hypertension defined according to the average of morning and evening home blood pressure value: from the Japan Home versus Office Measurement Evaluation Study. *Blood Press Monit.* 2005;10(6):311-6. doi:10.1097/00126097-200512000-00005.
- Platonova E, Deev A, Gorbunov V, et al. EP000322 Comparative evaluation of prevalence of hypertensive phenotypes by using home and office blood pressure measurements in treated and untreated subjects ≥ 55 ages. *International Journal of Cardiology.* 2009;137:S56. doi:10.1016/j.ijcard.2009.09.186.
- Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, et al. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. *Eur Heart J.* 2014;35(46):3304-12. doi:10.1093/eurheartj/ehu016.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. *Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Düsing R, Waeber B, Destro, M, et al. Triple-combination therapy in the treatment of hypertension: a review of the evidence. *J Hum Hypertens.* 2017;31:501-10. doi:10.1038/jhh.2017.5.
- Fagard RH, Celis H, Thijs L, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension.* 2008;51(1):55-61. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.100727.
- Fan H-Q, Li Y, Thijs L, et al. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J Hypertens.* 2010;28(10):2036-45. doi:10.1097/HJH.0b013e32833b49fe.
- Yano Y, Kario K. Nocturnal blood pressure and cardiovascular disease: a review of recent advances. *Hypertens Res.* 2012;35(7):695-701. doi:10.1038/hr.2012.26.
- Li Y, Wang JG. Isolated nocturnal hypertension: a disease masked in the dark. *Hypertension.* 2013;61(2):278-83. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00217.
- Yang WY, Melgarejo JD, Thijs L, et al. Association of office and ambulatory blood pressure with mortality and cardiovascular outcomes. *JAMA.* 2019;322(5):409-420. doi:10.1001/jama.2019.9811.
- Wang C, Li Y, Zhang J, et al. Prognostic effect of isolated nocturnal hypertension in chinese patients with nondialysis chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(10):e004198. doi:10.1161/JAHA.116.004198.
- Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, et al. Assessment and management of blood pressure variability. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(3):143-55. doi:10.1038/nrcardio.2013.1.
- Parati G, Stergiou G, O'Brien et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. *European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring.* *J Hypertens.* 2014;32(7):1359-66. doi:10.1097/HJH.0000000000000221.
- Mourad JJ, Amodeo C, de Champlains M, et al.; study coordinators, investigators. Blood pressure-lowering efficacy and safety of perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination in patients with uncontrolled essential hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *J Hypertens.* 2017;35(7):1481-95. doi:10.1097/HJH.0000000000001359.
- Kario K. *Essential manual of 24 Hour Blood Pressure Management: From morning to nocturnal hypertension.* John Wiley & Sons, Ltd. 2015. ISBN:9781119087243. doi:10.1002/9781119087281.
- Mallion JM, Chamontin B, Asmar R, et al.; REASON Project. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring efficacy of perindopril/indapamide first-line combination in hypertensive patients: the REASON study. *Am J Hypertens.* 2004;17(3):245-51. doi:10.1016/j.amjhyper.2003.11.001.
- Parati G, Schumacher H, Bilo G, et al. Evaluating 24-h antihypertensive efficacy by the smoothness index: A meta-analysis of an ambulatory blood pressure monitoring database. *J Hypertens.* 2010;28:2177-83. doi:10.1097/HJH.0b013e32833e1150.
- Karpov YuA, Gorbunov VM, Logunova NA. Triple fixed-dose combination in the treatment of hypertension: the results of the Russian observational study TRICOLOR. *Russian*

- Journal of Cardiology. 2020;25(10):4130. (In Russ.) Карпов Ю.А., Горбунов В.М., Логунова Н.А. Применение тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии — возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии: основные результаты Российского наблюдательного исследования ТРИКОЛОП. Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):4130. doi:10.15829/1560-4071-2020-4130.
22. Parati G, Omboni S, Rizzoni D, et al. The smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J Hypertens*. 1998;16(11):1685-91. doi:10.1097/00004872-199816110-00016.
 23. Gorbunov V, Oganov R, Deev A. Comparative informativeness of various methods of analyzing the results of daily blood pressure monitoring in assessing the effectiveness of antihypertensive therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2003;2(1):17-25. (In Russ.) Горбунов В., Оганов Р., Деев А. Сравнительная информативность различных способов анализа результатов суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003;2(1):17-25.
 24. Dolan E, Stanton A, Thijs L, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. The Dublin outcome study. *Hypertension*. 2005;46:156-61. doi:10.1161/01.HYP.0000170138.56903.7a.
 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):701-8. doi:10.1007/s40261-014-0223-0.
 26. 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. Erratum in: *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(3):239.
 27. Fujiwara T, Hoshida S, Tomitani N, et al. Clinical significance of nocturnal home blood pressure monitoring and nocturnal hypertension in asia *J Clin Hypertens*. 2021;00:1-10. doi:10.1111/jch.14218.
 28. Hermida RC, Crespo JJ, Dominguez-Sardiña M, et al., for the Hygia Project Investigators, Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *European Heart Journal*. 2020;41(48):4565-76. doi:10.1093/eurheartj/ehz754.
 29. Omboni S, Parati G, Palatini P, et al. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation. *J Hypertens*. 1998;16(6):733-8. doi:10.1097/00004872-199816060-00003.
 30. Wang C, Deng WJ, Gong WY, et al. Nocturnal hypertension correlates better with target organ damage in patients with chronic kidney disease than a nondipping pattern. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2015;17(10):792-801. doi:10.1111/jch.12589.