ISSN 1560-4071 (print) ISSN 2618-7620 (online)

Оценка эффективности тройной фиксированной комбинации у пациентов с недостаточным контролем артериального давления

Збышевская Е.В.¹, Гумерова В.Е.¹, Эринчек В.П.², Логунова Н.А.³

Цель. Оценить в условиях реальной клинической практики антигипертензивную эффективность, суточный контроль артериального давления (АД), переносимость и влияние на показатели артериальной жесткости тройной фиксированной комбинации (ФК) амлодипина/индапамида/периндоприла по данным офисного измерения АД и с помощью суточного мониторирования АД (СМАД) у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ) на фоне предшествующей терапии.

Материал и методы. Спланировано исследование, в котором участвовали 78 амбулаторных пациентов старше 18 лет, обоих полов с эссенциальной АГ. Основным критерием включения явилась АГ с недостаточным контролем АД, на фоне предшествующей комбинированной терапии с использованием амлодипина, индапамида и периндоприла в составе свободных или ФК антигипертензивных препаратов. Всем включенным в исследование пациентам назначалась тройная ФК амлодипина/индапамида/периндоприла (Трипликсам), в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата. Оценка состояния пациента производилась в ходе четырех визитов наблюдения: визит 1 — визит включения, визит 2 — через 4 нед., визит 3 — через 12 нед., визит 4 — через 24 нед. наблюдения. На каждом из визитов оценивали достижение целевого уровня АД <140/90 мм рт.ст. и уровня АД <130/80 мм рт.ст., а также суточный профиль АД. Также проводилась оценка динамики снижения уровня АД, достижения целевых значений АД, суточного профиля АД, влияния терапин на показатели артериальной жесткости по данным СМАД.

Результаты. В анализируемой группе пациентов исходное офисное АД составило 160,8±10,3/91,5±8,1 мм рт.ст. Через 24 нед. наблюдения отмечалось значимое снижение АД до 121,3±3,5/73,6±4,2 мм рт.ст. (р<0,001). По данным СМАД средние значения дневного АД значимо (р<0,001) снизились с 153,9±9,04/8,38±9,18 до 120,3±4,7/73,4±4,7 мм рт.ст. через 24 нед. терапии ФК амлодипин/индапамид/периндоприл. Аналогичные закономерности выявлены и для средних значений ночного АД. Целевого уровня АД <140/90 мм рт.ст. через 4 нед. наблюдения достигли большинство (87,2%) пациентов, а к 12 нед. наблюдения доля пациентов, достигших целевого уровня АД, составила 100%. Заключение. У пациентов с АГ с предшествующей многокомпонентной неэффективной антигипертензивной терапией тройная ФК амлодипина/индапамида/периндоприла (Трипликсам) обеспечивала высокую антигипертензивную эффективность, хорошую переносимость и приверженность к терапии, а также продемонстрировала дополнительную органопротекцию.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, тройная фиксированная комбинация, амлодипин/индапамид/периндоприла аргинин.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургское бюджетное учреждение здравоохранения "Городская Покровская больница", Санкт-Петербург; ³Компания Сервье, Москва, Россия.

Збышевская Е. В.* — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского, ORCID: 0000-0002-2565-3548, Гумерова В. Е. — ассистент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского, ORCID: 0000-0003-2805-3748, Эринчек В. П. — к.м.н., врач-кардиолог, ORCID: нет, Логунова Н. А. — медицинский менеджер, Департамент по операционной деятельности, ORCID: 0000-0001-5683-5902.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): E.Zbyshevskaya@szgmu.ru

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АЖ — артериальная жесткость, БАБ — β -адреноблокаторы, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДАДа — диастолическое артериальное давление в аорте, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, ПДа — пульсовое давление в аорте, САД — систолическое артериальное давление, САДа — систолическое артериальное давление в аорте, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССО — сердечно-сосудистое осложнение, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФК — фиксированная комбинация, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЦУ — целевой уровень.

Рукопись получена 21.12.2021 Рецензия получена 06.01.2022 Принята к публикации 10.01.2022



Для цитирования: Збышевская Е. В., Гумерова В. Е., Эринчек В. П., Логунова Н. А. Оценка эффективности тройной фиксированной комбинации у пациентов с недостаточным контролем артериального давления. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(1):4821. doi:10.15829/1560-4071-2022-4821

Effectiveness of triple fixed-dose combination in patients with inadequate blood pressure control

Zbyshevskaya E. V.1, Gumerova V. E.1, Erinchek V. P.2, Logunova N. A.3

Aim. In routine clinical practice, to evaluate the antihypertensive efficacy, 24-hour blood pressure (BP) control, tolerability and effect on arterial stiffness of the triple fixed-dose combination (FDC) of amlodipine/indapamide/perindopril according to office and 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM) in patients with uncontrolled hypertension (HTN) using previous therapy.

Material and methods. The study included 78 both sex outpatients over 18 years of age with essential HTN. The main inclusion criterion was HTN with inadequate BP control against the background of previous combination therapy including amlodipine, indapamide and perindopril as part of free- or fixed-dose combinations of antihypertensive drugs. All patients were prescribed triple FDC of amlodipine/indapamide/perindopril (Triplixam) in accordance with the medication instructions. The patient's condition was assessed during four follow-up visits: visit 1 — inclusion visit, visit 2 — after 4 weeks, visit 3 — after 12 weeks, visit 4 — after 24 weeks.

At each visit, achievement of the target BP levels <140/90 mm Hg and <130/80 mm Hg was assessed, as well as the 24-hour BP profile. The dynamics of BP decrease, achievement of target BP values, 24-hour BP profile, and the effect of therapy on arterial stiffness according to ABPM were also assessed.

Results. In the analyzed group of patients, the initial office BP was 160,8±10,3/91,5±8,1 mm Hg. After 24 weeks, there was a significant BP decrease to 121,3±3,5/73,6±4,2 mm Hg (p<0,001). According to ABPM, an average daytime BP significantly (p<0,001) decreased from 153,9±9,04/8,38±9,18 to 120,3±4,7/73,4±4,7 mm Hg after 24 weeks of amlodipine/indapamide/perindopril FDC therapy. Similar patterns were also found for the average values of nighttime BP. Target BP <140/90 mm Hg after 4 weeks reached the majority (87,2%) of patients, and after 12 weeks, the proportion of patients who reached the target BP was 100%.

Conclusion. In hypertensive patients with previous ineffective multiagent therapy, the triple FDC of amlodipine/indapamide/perindopril (Triplixam) provided high antihypertensive efficacy, good tolerability and adherence to therapy, and also demonstrated additional organ protection.

Keywords: hypertension, triple fixed-dose combination, amlodipine/indapamide/perindopril arginine.

Relationships and Activities: none.

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg; ²Pokrov-skaya City Hospital, St. Petersburg; ³Servier Company, Moscow, Russia.

Zbyshevskaya E. V.* ORCID: 0000-0002-2565-3548, Gumerova V.E. ORCID: 0000-0003-2805-3748, Erinchek V.P. ORCID: none, Logunova N.A. ORCID: 0000-0001-5683-5902.

*Corresponding author: E.Zbyshevskaya@szgmu.ru

Received: 21.12.2021 Revision Received: 06.01.2022 Accepted: 10.01.2022

For citation: Zbyshevskaya E. V., Gumerova V. E., Erinchek V. P., Logunova N. A. Effectiveness of triple fixed-dose combination in patients with inadequate blood pressure control. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1):4821. doi:10.15829/1560-4071-2022-4821

Артериальная гипертензия (АГ) остается ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Распространенность АГ в России составляет ~44% по данным ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), и ожидается рост данного показателя в будущем [1]. Общепризнанно, что АГ является основным фактором риска развития инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности, хронической почечной недостаточности и смерти от ССЗ [2, 3]. Не вызывает сомнения факт прямой взаимосвязи между уровнем артериального давления (АД) и риском развития последующих сердечно-сосудистых осложнений (ССО): чем выше АД, тем больше вероятность возникновения ССО и смерти. Поэтому основной задачей в лечении пациентов с АГ считают снижение АД до целевых цифр. К сожалению, лишь около четверти всех пациентов, страдающих АГ, достигают целевых показателей АД [1, 2].

Большинству пациентов для достижения контроля АД требуется комбинированная терапия. Одна из стратегий повышения эффективности терапии — назначение фиксированной комбинации (ФК) антигипертензивных препаратов [4-6].

К основным преимуществам ФК относится то, что они позволяют существенно повысить приверженность пациента к лечению, увеличить частоту достижения целевого АД и эффективность его контроля на данном уровне [1-3]. В свою очередь, должный контроль АД имеет основополагающее значение для поддержания оптимальной органопротекции, снижения риска развития ССО и улучшения прогноза для пациента.

Антигипертензивная эффективность, положительное влияние на метаболические показатели и хорошая переносимость тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина продемонстрирована в ряде зарубежных (PETRA, PAINT, PIANIST, TRIUMF) [7-11] и российских (ТРИКОЛОР, ДОКАЗАТЕЛЬСТВО, ТРИО) [11-13] наблюдательных исследований.

Хотя измерение АД на приеме у врача (офисное АД) остается "золотым стандартом" скринингового обследования, диагностики и лечения пациентов с АГ, в настоящее время общепризнано, что измерение АД вне лечебного учреждения, в т.ч. методом суточного мониторирования АД (СМАД), является важным дополнением к стандартному методу измерения АД. Исследования с использованием СМАД показали значительно более тесную взаимосвязь данного метода измерения АД с поражением органов-мишеней по сравнению с клиническим измерением АД, а также превзошли его по влиянию на прогноз сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности [14]. Результаты измерения АД методом СМАД позволяют гораздо точнее прогнозировать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с АГ, более объективно оценивать эффективность антигипертензивной терапии (АГТ).

Один из насущных вопросов, обладают ли антигипертензивные препараты (АГП) дополнительными свойствами, оказывающими положительное влияние на сердечно-сосудистый прогноз, помимо снижения АД, и каким способом можно оценить данный эффект. Наибольшее значение имеет определение интегральных показателей сердечно-сосудистого риска (ССР), которые отражают реализованное воздействие отрицательных факторов на организм человека в течение жизни, и могут быть представлены в количественном выражении. В последние годы несколько независимых исследований показали, что АГ ведет к ремоделированию сосудистой стенки, развитию эластофиброза и артериосклероза, возрастанию артериальной жесткости (АЖ) [15].

В настоящее время увеличение жесткости артериальной стенки начинают относить к независимым предикторам развития сердечно-сосудистых катастроф и самостоятельным факторам высокого ССР. Значительно усилился интерес к оценке параметров АЖ при помощи СМАД, основанного на контурном

анализе пульсовой волны. При помощи данного метода можно определить не только скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) в аорте, но и суррогатные маркеры АЖ: систолическое АД (САД) в аорте (САДа), диастолическое АД (ДАД) в аорте (ДАДа), пульсовое давление в аорте (ПДа) [16].

Материал и методы

В условиях реальной клинической практики в Российской Федерации проведена наблюдательная открытая неконтролируемая программа определения эффективности контроля АД у пациентов с АГ с предшествующей неэффективной АГТ. В программе приняли участие терапевты и кардиологи первичного звена.

Первичной конечной точкой исследования являлась оценка эффективности терапии тройной ΦK амлодипин/индапамид/периндоприл в отношении АД у пациентов с $A\Gamma$ в условиях реальной клинической практики.

Вторичными конечными точками исследования являлись: оценка суточного профиля АД, скорость достижения целевых уровней (ЦУ) АД, оценка дополнительного антигипертензивного органопротективного эффекта на основании параметров сосудистой жесткости.

Согласно критериям включения, в исследовании приняли участие пациенты старше 18 лет с эссенциальной АГ, у которых зафиксирована недостаточная эффективность проводимой ранее АГТ (клиническое АД >140/90 мм рт.ст.). Пациент включался в программу при условии, что врач принимал решение о коррекции терапии, направленной на улучшение контроля АД, путем отмены неэффективной предшествующей АГТ, за исключением β-адреноблокаторов (БАБ), назначенных по показанию ишемической болезни сердца. Доза БАБ должна была быть неизменной на протяжении всего периода исследования. По решению врача пациентам назначалась тройная ФК амлодипина/индапамида/периндоприла, в соответствии с инструкцией по применению препарата. Доза препарата определялась в зависимости от уровня АД и количества принимаемых препаратов.

В исследование не включали пациентов, удовлетворяющих котя бы одному из следующих критериев исключения: симптоматические формы АГ; клиническое АД ≥180/110 мм рт.ст. на фоне лечения; инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия или нарушение мозгового кровообращения давностью <1 года; хроническая сердечная недостаточность III-IV функциональных классов; сахарный диабет 1 типа или декомпенсация сахарного диабета 2 типа; заболевания с выраженными нарушениями функции внутренних органов (например, печеночная недостаточность, почечная недостаточность и др.); наличие

противопоказаний или отмеченной ранее непереносимости дигидропиридиновых антагонистов кальция (в т.ч. амлодипина) и/или индапамида, и/или ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (и $\Lambda\Pi\Phi$) (в т.ч. периндоприла), и/или их Φ K.

В ходе исследования было предусмотрено 4 визита пациента к врачу: визит 1 — визит включения и начала терапии; визит 2 — первый контрольный визит через 4 нед.; визит 3 — второй контрольный визит через 3 мес. после начала терапии, визит 4 — заключительный визит через 6 мес. после начала терапии. Следовательно, общий период наблюдения составил 6 мес. Доза ФК амлодипин/индапамид/периндоприл определялась врачом.

На визите включения оценивалось соответствие пациента критериям включения/невключения, проводился сбор анамнеза, оценка факторов ССР, измерение массы тела и роста с расчетом индекса массы тела (ИМТ), измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), оценка предшествующей терапии, оценка сопутствующей терапии (статины, антиагреганты), оценка лабораторных показателей (липидный спектр, глюкоза в сыворотке крови, сывороточный креатинин, мочевая кислота, уровень калия). Динамика лабораторных показателей оценивалась на 3-ем и 4-ом визитах наблюдения.

Всем пациентам, включенным в исследование, на каждом визите проводилось СМАД с оценкой параметров сосудистой жесткости при помощи валидированного монитора АД BPLab с функцией Vasotens 24 (ООО "Петр Телегин", Россия).

В соответствии с рекомендациями Российского медицинского общества (РМОАГ)/ВНОК по лечению АГ (2010, 4-я версия) [4] протоколом исследования было запланировано достижение клинического АД <140/90 мм рт.ст. у всех больных, включенных в программу. В связи с изменением ЦУ АД в рекомендациях European Society of Cardiology (ESC)/ European Society of Hypertension (ESH) 2018 [6], дополнительно был сделан расчет по достижению АД <130/80 мм рт.ст. Дополнительные критерии оценки эффективности АГТ ФК амлодипина/индапамида/ периндоприла включали параметры центрального артериального давления (центральное САДа, центральное ДАДа) и параметры АЖ (СРПВ в аорте, индекс аугментации, индекс ригидности артерий, амбулаторный индекс ригидности артерий), а также оценку индекса эффективности субэндокардиального кровотока.

Статистический анализ данных проводился с помощью методов описательной статистики. Для описания количественных переменных использовались следующие статистические характеристики: количество наблюдений (N), среднее арифметическое (М), стандартное отклонение (SD), 95% доверительный интервал (ДИ) для среднего (95% ДИ), медиана



в условия стационара с назони два три постояния митрое состояния пичен и урония капия в куслев. Оужа сация». Атросилерос у тациентов с назоначеное ордания и нарастатичествем могителого органования в невыем статичествем могителого органования в нарастатичествем и пределатичествем и нарастатичествем и пределатичествем и нарастатичествем и нарастатичествем и нарастатичествем и нарастатичествем обторущем у пациентов с техногом у тациентов с учение нарастатичествем с осторожненогом об уфикциональный какае по классофикции NYTA) лечение начинать с более накожа для и пад контролен врема. Митральный стемох ответствем достоя и под контролен в под контро



Таблица 1 Основные характеристики исследуемой группы пациентов

Демографические характеристики	Женщины, n=47	Мужчины, n=31	Всего, N=78	Р
Возраст, лет, среднее (SD)	64,3±12,9	58,0±10,9	61,8±12,4	0,028
Масса тела, кг, среднее (SD)	78,1±12,7	96,9±18,7	86,6±17,8	<0,0001*
ИМТ, кг/м², среднее (SD)	30,1±4,0	30,8±5,2	30,4±4,5	0,526
• 25-30 кг/м², n (%)	19 (61,3%)	12 (38,7%)	31 (39,7%)	0,972
• 30 кг/м², n (%)	23 (59,0%)	16 (41,0%)	39 (49,6%)	
Клинические характеристики				
Степень АГ				
I	28 (60,87%)	18 (39,13%)	46 (58,9%)	0,433
II	19 (59,37%)	13 (43,33%)	32 (41,02%)	
III	0	0	0	0,443
САД, мм рт.ст., среднее (SD)	161,6±11,0	159,8±9,2	160,9±10,3	0,443
ДАД, мм рт.ст., среднее (SD)			91,6±8,5	
ЧСС, уд./мин, среднее (SD)	72,9±8,5	72,8±8,1	72,9±8,3	0,947
Длительность АГ, лет, среднее (Q1; Q3)	14 (5; 24)	8 (4; 15)	9,5 (5; 18)	0,059
Факторы риска, п (%)				
СД	11 (91,7%)	1 (8,3%)	12 (15,3%)	0,016
ХБП	7 (70,0%)	3 (30,0%)	10 (12,8)	0,500
OHMK	10 (76,9%)	3 (23,1%)	13 (16,6%)	0,225
ИБС	12 (57,1%)	9 (42,9%)	21 (26,9%)	0,800
Курение	3 (27,3%)	8 (72,7%)	11 (14,1%)	0,021*
Онкологические заболевания	6 (100,0%)	0 (0,0%)	6 (7,7%)	0,076
Наследственность	45 (60,0%)	30 (40,0%)	75 (96,1%)	1,0
Гиперлипидемия	43 (60,6%)	28 (39,4%)	71 (91%)	1,0
Возраст (для мужчин >55 лет, для женщин >65 лет)	14 (45,2%)	17 (54,8%)	31 (39,74%)	0,819
ГЛЖ по данным ЭхоКГ				
ИММ ЛЖ, среднее (Q1; Q3), г/м ²	110 (98; 123)	120 (110; 130)	112 (108; 127)	0,008*
ФВ ЛЖ, среднее (SD)	67,3±6,2	67,6±6,7	67,4±6,4	0,821
Сопутствующая терапия				
Статины, п (%)	15 (48,4%)	16 (51,6%)	31 (39,7%)	0,648
ATT, n (%)			42 (53,8%)	0,420

Примечание: * — значимые различия.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АТТ — антитромбоцитарная терапия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография, SD — стандартное отклонение.

(Ме), межквартильный размах (IQR), минимальное (Міп) и максимальное значение в выборке (Мах). Описание бинарных качественных признаков было представлено в виде долей в процентах и абсолютного числа наблюдений, а также 95% ДИ для доли (расчет по методу Уилсона).

Результаты

В программу было включено 78 амбулаторных пациентов в возрасте от 18 до 79 лет, обоих полов с эссенциальной $A\Gamma$, соответствующих критериям включения и не имеющих критериев исключения.

Средний возраст пациентов — участников программы, составил 61.8 ± 12.4 лет. В анализируемой группе в целом преобладали женщины, 47 пациентов (с АГ давностью 14 (5; 24) лет, преимуществен-

но II степень АГ (69% участников)), более половины включенных в исследование пациентов имели дополнительные факторы ССР и признаки поражения органов-мишеней (табл. 1). Среди включенных в исследование преобладали пациенты с избыточной массой тела (ИМТ 25-30 кг/м²) или ожирением (ИМТ >30 кг/м²) — 39,7% и 49,6%, соответственно.

Исходно среднее САД составило $160,9\pm10,3$ мм рт.ст., среднее ДАД $91,6\pm8,5$ мм рт.ст., средняя ЧСС — $72,9\pm8,3$ уд./мин. Средняя длительность АГ у участников исследования составила 9,5 (5; 18) лет.

Поражение органов-мишеней в виде гипертрофии левого желудочка по данным эхокардиографии отмечено у значимого большинства пациентов (98%), с сохранением систолической функции левого желудочка.

Из важнейших сопутствующих ССЗ у пациентов рассматриваемой популяции была ишемическая болезнь сердца — у 21 (26,9%). Инсульт в анамнезе отмечен у 13 (16,6%).

До включения в исследование ФК пациенты принимали АГТ, из них два АГП (в виде свободных или ФК) принимали 12 (15,3%) пациентов, три и более АГП — 66 (84,6%). Основу АГТ в большинстве случаев составляли свободные комбинации препаратов 56 (71,8%), использование ФК АГП наблюдалось в 32,1% случаев.

Чаще всего ранее пациенты лечились блокаторами рецепторов ангиотензина $II/иA\Pi\Phi$, диуретиками и/или антагонистами кальция (табл. 2). Из иАПФ чаще других назначался периндоприл, из блокаторов рецепторов ангиотензина II — лозартан, из антагонистов кальция — амлодипин, из диуретиков — гидрохлортиазид и индапамид, из БАБ — бисопролол. Сопутствующая медикаментозная терапия включала в себя статины у 31 (39,7%) пациента и антиагрегантную терапию в 42 (53,8%) случаев.

На первом визите ФК амлодипина/индапамида/периндоприла назначена в дозе 5/1,25/5 мг 27 (34,6%) пациентам, 29 (37,17%) — в дозе 5/2,5/10 мг, 22 (28,2%) — в дозе 10/2,5/10 мг.

Все пациенты рассматриваемой популяции завершили исследование в срок в соответствии с протоколом.

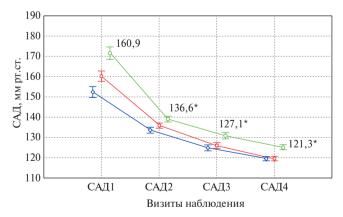
Динамика АД за период исследования на фоне лечения Трипликсамом

За период наблюдения, начиная со 2-го визита, в изученной когорте отмечалось значимое снижение уровня клинического САД и ДАД, по сравнению с исходным уровнем (рис. 1). При этом во всех группах на каждом последующем визите по сравне-

Таблица 2 Группы АГП, принимаемых на этапе включения в исследование

Группа АГП	Абс. число (n)	%
Ингибиторы АПФ	29	37,1
Зофеноприл	2	2,6
Лизиноприл	2	2,6
Периндоприл	17	21,7
Рамиприл	2	2,6
Эналаприл	6	7,7
БРА	47	51,2
Азилсартан	9	10,3
Валсартан	11	14,1
Ирбесартан	4	5,1
Кандесартан	1	1,3
Лозартан	22	28,2
AK	50	64,1
Амлодипин	37	47,4
Лерканидипин	11	14,1
Нифедипин	2	2,6
Диуретики	51	65,3
Гидрохлортиазид	22	28,2
Индапамид	17	21,8
Хлорталидон	3	3,8
Петлевые диуретики	9	11,5
БАБ	39	50,0
Бисопролол	22	27,9
Карведилол	3	3,8
Метопролола сукцинат	6	7,7
Метопролола тартарат	3	3,8
Небиволол	5	6,4
Агонисты имидазолиновых рецепторов	51	65,3
Фиксированные комбинации	25	32,1
Свободные комбинации	56	71,8

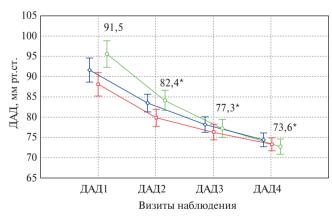
Сокращения: $A\Gamma\Pi$ — антигипертензивные препараты, AK — антагонисты кальция, $A\Pi\Phi$ — ангиотензинпревращающий фермент, BAB — β -адреноблокаторы, BPA — блокаторы ангиотензина II.





— Доза Трипликсама 5/2,5/10 мг

— Доза Трипликсама 10/2,5/10 мг



— Доза Трипликсама 5/1,25/5 мг

— Доза Трипликсама 5/2,5/10 мг

Доза Трипликсама 10/2,5/10 мг

Рис. 1. Динамика САД и ДАД на визитах наблюдения.

Примечание: * — различия достоверны (р<0,001) для каждого последующего визита, Группа 1 — доза Трипликсама 5/1,25/5 мг, Группа 2 — доза Трипликсама 5/2,5/10 мг, Группа 3 — доза Трипликсама 10/2,5/10 мг.

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

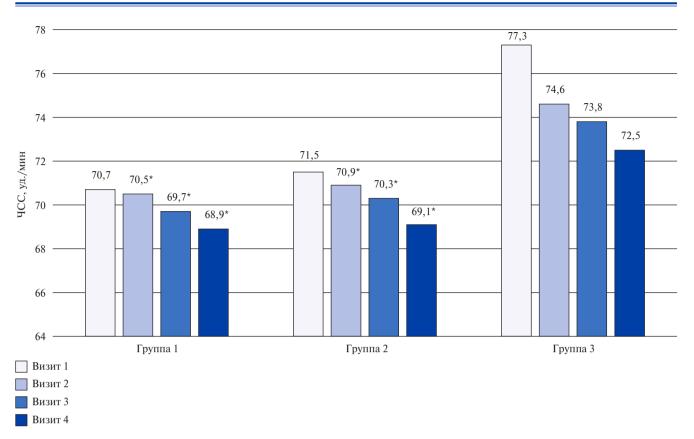


Рис. 2. Динамика ЧСС на визитах наблюдения по группам.

Примечание: * — значимые различия (p<0,001) для каждого последующего визита, Группа 1 — доза Трипликсама 5/1,25/5 мг, Группа 2 — доза Трипликсама 5/2,5/10 мг, Группа 3 — доза Трипликсама 10/2,5/10 мг.

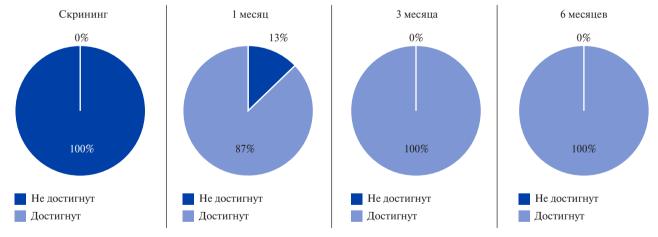


Рис. 3. Достижение ЦУ АД <140/90 мм рт.ст.

нию с предыдущим отмечались значимые (p<0,001) различия в уровне САД: в ходе исследования (к визитам 2, 3, 4) САД значимо снижалось по сравнению с визитом включения на 24,3 мм рт.ст. через 4 нед. наблюдения, на 33,8 мм рт.ст. — через 12 нед. наблюдения и на 39,6 мм рт.ст. — через 6 мес. Аналогичная динамика отмечалась и в отношении ДАД (рис. 1).

В ходе исследования ДАД значимо снижалось по сравнению с визитом включения: на 9,1 мм рт.ст. — через 4 нед. наблюдения, на 14,1 мм рт.ст. — через 12 нед. наблюдения и на завершающем визите — на 17,9 мм рт.ст. Лечение Трипликсамом сопровождалось статистически значимым (p<0,001) уменьшением ЧСС по мере снижения АД во всех группах (рис. 2).

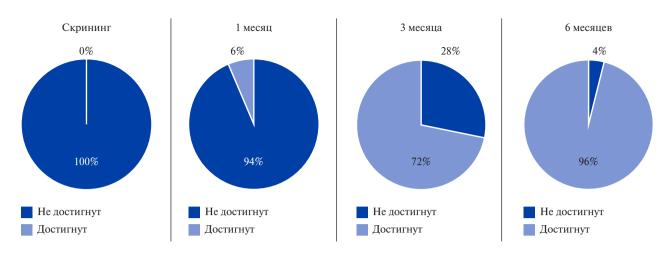


Рис. 4. Достижение ЦУ АД <130/80 мм рт.ст.

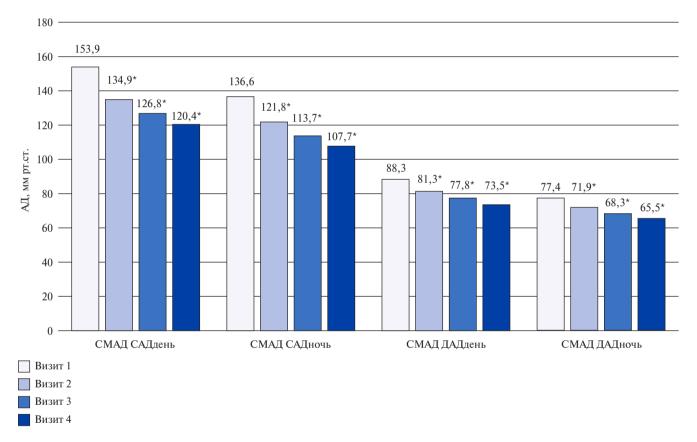


Рис. 5. Динамика показателей СМАД на фоне терапии Трипликсамом.

Примечание: * — значимые различия (p<0,001) для каждого последующего визита.

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления.

Уже на 2-ом визите 87% пациентов рассматриваемой выборки достигли ЦУ АД <140/90 мм рт.ст., к 12 нед. наблюдения во всей группе наблюдаемых пациентов зафиксировано 100% достижение ЦУ АД (рис. 3). В связи с изменением ЦУ АД в целях дополнительного снижения ССР для пациентов с хорошей переносимостью лечения в рекомендаци-

ях ESC/ESH 2018 [5], дополнительно оценивалось достижение уровня клинического АД <130/80 мм рт.ст. (рис. 4). На визите 2 (через 4 нед.) более жесткого ЦУ АД достигли лишь 6% пациентов, на визите 3 — уже 72% пациентов, на завершающем визите подавляющее большинство пациентов (96%) достигли оптимального уровня АД.

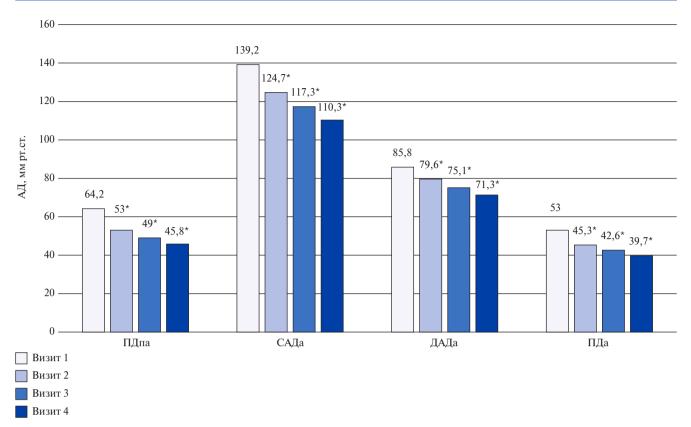
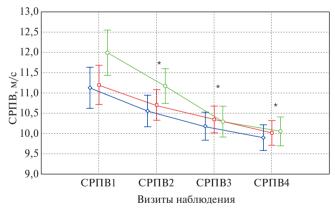


Рис. 6. Динамика показателей АЖ на фоне терапии Трипликсамом.

Примечание: * — значимые различия (p<0,001) для каждого последующего визита.

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАДа — диастолическое артериальное давление в аорте, ПДа — пульсовое давление в аорте, ПДа — пульсовое давление в аорте, ПДа — систолическое артериальное давление в аорте.



Доза Трипликсама 5/1,25/5 мг

Рис. 7. Динамика СРПВ на терапии Трипликсамом на визитах.

Примечание: * — значимые различия (p<0,001) для каждого последующего визита, Группа 1 — доза Трипликсама 5/1,25/5 мг, Группа 2 — доза Трипликсама 5/2,5/10 мг, Группа 3 — доза Трипликсама 10/2,5/10 мг.

Сокращения: СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, СРПВ 1 — визит 1, СРПВ 2 — визит 2, СРПВ 3 — визит 3, СРПВ 4 — визит 4.

На каждом визите нами были проанализированы показатели СМАД в каждой группе пациентов. Динамика этих показателей продемонстрирована на

Таблица 3

Влияние терапии ФК

амлодипин/индапамид/периндоприл

на биохимические показатели

Показатель	Визит	Значение Р		
	1-й	3-й	4-й	
ХС, ммоль/л	5,57±0,95	4,9±0,76	4,3±0,71	<0,001* <0,001**
ЛНП, ммоль/л	3,5±0,76	2,9±0,63	2,4±0,64	<0,001* <0,001**
ЛВП, ммоль/л	1,34±0,27	1,33±0,26	1,3±0,29	0,062 0,84
ТГ, ммоль/л	1,7±0,92	1,5±0,49	1,5±0,69	0,072 0,91
Глюкоза, ммоль/л	5,45±0,87	5,43±0,68	5,4±0,66	0,051 0,073
Креатинин, мкмоль/л	83,06±14,8	83,1±12,4	82,3±12,9	0,98 0,96
Калий, ммоль/л	4,22±0,31	4,10±0,51	4,2±0,24	0,08 0,076
МК, мкмоль/л	305,4±55,5	308,3±54,34	307,3±54,1	0,051 0,069

Примечание: * — значимые различия (p<0,001) между 1-ым и 3-им визитами, ** — значимые различия (p<0,001) между 3-им и 4-ым визитами.

Сокращения: ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МК — мочевая кислота, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

[—] Доза Трипликсама 5/2,5/10 мг

[—] Доза Трипликсама 10/2,5/10 мг

рисунке 5. И среднедневные, и средненочные значения как САД, так и ДАД статистически значимо уменьшаются на каждом последующем визите по сравнению с предыдущим (p<0,001).

Было оценено влияние терапии амлодипина/индапамида/периндоприла на показатели АЖ по данным СМАД (рис. 6). Центральное давление в аорте как САДа, так и ДАДа, статистически значимо снижалось на протяжении всего периода наблюдения. К 4-ому визиту среднее значение САДа составило $110,3\pm6,09$ мм рт.ст., а ДАДа — $71,3\pm5,09$ мм рт.ст. В исследуемой группе пациентов также отмечалось достижение нормальных значений как ПДа $39,7\pm9,42$ мм рт.ст., так и на плечевой артерии — $45,8\pm6,25$ мм рт.ст.

На визите включения в исследование при анализе исходных данных СРПВ составила $11,39\pm1,32$ м/с. В течение всего периода наблюдения отмечалось статистически значимое снижение СРПВ во всех группах терапии, вне зависимости от дозировки получаемого препарата (рис. 7), и к концу исследования СРПВ составила $9,98\pm0,91$ м/с.

Оценка безопасности и переносимости АГТ

При оценке безопасности и переносимости АГТ были проанализированы данные всех пациентов, начавших лечение. В ходе исследования зарегистрировано несколько различных событий безопасности у 2 (2,5%) пациентов. Нежелательные явления/особые ситуации послужили основанием для отмены у 1 пациента (кашель) и снижением дозировки АГП у 1 пациента (отеки лодыжек).

Влияние терапии амлодипина/индапамида/периндоприла на ряд биохимических показателей представлено в таблице 3. Так, содержание в плазме крови холестерина, липопротеидов низкой плотности статистически значимо снижается на фоне терапии с применением Трипликсама. Положительные изменения липидного спектра крови могут быть обусловлены получаемой сопутствующей липидснижающей терапией. Так, на момент включения в программу 39,7% пациентов получали статины. Не отмечалось значимых различий в содержании в крови глюкозы, калия, мочевой кислоты и на фоне терапии ФК амлодипин/индапамид/периндоприл, что свидетельствует об отсутствии негативного метаболического влияния на фоне терапии ФК амлодипина/ индапамида/периндоприла.

Обсуждение

Основной задачей данного исследования являлось изучение эффективности и переносимости тройной терапии ФК амлодипина/индапамида/периндоприла у пациентов с неэффективной предшествующей АГТ.

Популяция пациентов, включенных в исследование, преимущественно представлена лицами в воз-

расте от 40 до 79 лет, с преобладанием АГ 1 и 2 степени и наличием множественных факторов риска.

Характеристика выборки больных соответствовала подобным отечественным и зарубежным исследованиям с комбинированной двойной и тройной терапией [7-13]. Исходный средний уровень САД и ДАД на момент включения пациентов в программу свидетельствовал об отсутствии эффективного контроля АД, несмотря на то, что на момент включения в программу пациенты уже получали 3 и более групп препаратов. Анализ предшествующей терапии показал низкую частоту (31%) использования ФК.

Назначение пациентам с АГ тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла, уже начиная со 2-го визита, приводило к значимому снижению САД и ДАД. Среднее абсолютное снижение САД в течение 24 нед. приема Трипликсама составило 39,6 мм рт.ст., ДАД — 17,9 мм рт.ст., что согласуется с данными, полученными в других исследованиях с тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла [11]. При этом необходимо подчеркнуть, что эффективность терапии нарастала от визита к визиту, но не было зафиксировано ни одного случая артериальной гипотензии с клинической симптоматикой.

ФК амлодипина/индапамида/периндоприла показала достаточно высокую антигипертензивную активность: уже к 12 нед. наблюдения ЦУ АД <140/90 мм рт.ст. достигли 100% пациентов, ЦУ АД <130/80 мм рт.ст. -72%, а к концу 24 нед. у всех пациентов отмечался оптимальный ЦУ АД <130/80 мм рт.ст., что согласуется с полученными данными в других российских программах [11-13]. Так, в российской наблюдательной программе ТРИКОЛОР применение ФК амлодипина/индапамида/периндоприла через 12 нед. терапии сопровождалось достижением уровня АД <140/90 мм рт.ст. у 93,4% пациентов, а ЦУ AД < 130/80 мм рт.ст. — у 67,8%. Такая высокая частота достижения ЦУ АД на тройной АГТ согласуется с позицией Европейских и Российских рекомендаций по ведению пациентов с АГ по ранней интенсификации терапии [5, 6].

Достижение целевого АД в ходе исследования сопровождалось небольшим, но достоверным снижением ЧСС, независимо от приема БАБ. Таким образом, можно предполагать, что отчасти снижение ЧСС стало следствием снижения АД.

Анализ изменений СМАД подтвердил высокую эффективность препарата Трипликсам в нашем исследовании. По данным СМАД среднедневное АД значимо снизилось с 153,9±9,04/8,38±9,18 до 120,3±4,7/73,4±4,7 мм рт.ст. через 24 нед. терапии Трипликсамом. Аналогичные закономерности выявлены и для средненочных значений АД. Равномерное снижение АД от визита к визиту в дневные и ночные

часы свидетельствует о стабильности антигипертензивного эффекта.

Тройная терапия в лечении АГ позволяет достигать максимальной ангиопротекции, что позволяет снижать риск ССО АГ и тем самым улучшать прогноз. Действие иАПФ, в основном, связано с улучшением эндотелиальной дисфункции, блокаторы медленных кальциевых каналов снижают тонус и гипертрофию гладкой мускулатуры, а индапамид снижает выведение натрия и уменьшает степень натрий-водородного обмена, способствуя снижению жесткости сосудистой стенки. Имеются данные, что увеличение такого показателя АЖ, как СРПВ, на 1 м/с повышает на 15% риск сердечнососудистой смертности [14], а у пациентов с АГ возрастание СРПВ на 5 м/с связывают с уменьшением продолжительности жизни на 10 лет [15]. СРПВ предположительно является более сильным предиктором ССО, чем курение, уровень глюкозы крови, общий холестерин и другие факторы риска. Выявление повышенных значений параметров АЖ позволяет избежать недооценки риска развития

Одним из важных результатов исследования является положительное влияние ФК амлодипина/ индапамида/периндоприла на показатели сосудистой жесткости. Статистически значимое снижение в течение периода наблюдения центрального САД и ДАД в аорте, уменьшение значений ПДа, как на плечевой артерии, так и снижение СРПВ в аорте, отражают дополнительный органопротективный эффект АГТ препарата Трипликсам. Терапевтический регресс органных поражений, оцениваемый по изменениям показателей АЖ, от-

Литература/References

- Boytsov SA, Pogosova NV, Bubnova MG, et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):7-122. (In Russ.) Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, 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. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А. В., Константинов В. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J. 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;7(31):1281-357. doi:10.1097/01. hjh.0000431740.32696.cc.
- 4. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian guidelines of Russian society of arterial hypertension/Russian society of cardiology. Systemic Hypertension. 2010;3:5-26. (In Russ.) Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского общества по артериальной гипертонии/ Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010;3:5-26.
- 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

ражает потенциал снижения ССЗ и летальности и позволяет мониторировать эффективность используемых режимов лечения.

Лечение препаратом Трипликсам хорошо переносилось пациентами. Полученные данные по профилю безопасности соответствуют известному профилю безопасности препарата и характеристике включенных больных [11-13]. Можно отметить крайне низкую частоту развития отеков лодыжек, несмотря на то, что каждый третий пациент получал максимальные дозы амлодипина в составе комбинации.

В нашем исследовании изучаемая ФК амлодипина/индапамида/периндоприла показала хорошую метаболическую нейтральность при применении в течение 6 мес.

Заключение

Оптимизация АГТ с использованием ФК амлодипина/индапамида/периндоприла (Трипликсам) приводит к быстрому и стабильному, по данным СМАД, снижению клинического АД, позволяет быстро достичь ЦУ АД, положительно влияет на параметры АЖ, обладает метаболической нейтральностью, способствуя значительному повышению приверженности к АГТ.

Таким образом, терапия $A\Gamma$ ΦK , в частности, тройной ΦK амлодипина/индапамида/периндоприла (Трипликсам), является одним из наиболее перспективных направлений $A\Gamma T$ для улучшения контроля AJ и снижения риска CCO.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

- у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018;(39):3021-104. doi:10.1093/ eurheartj/ehy339.
- Ábrahám G, Dézsi CA. 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.
- 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.
- 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.
- Lutai MI, on behalf of the TRIUMF multicenter study group TRIUMF. The effectiveness
 of combined treatment of arterial hypertension in Ukraine: the results of the TRIUMF
 multicenter study. Ukrainian Journal of Cardiology. 2016;4:17-28.
- 11. Karpov YuA, Gorbunov VM, Logunova NA; on behalf of the TRICOLOR research team. 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. от имени группы исследователей исследования ТРИКОЛОР. Применение тройной фиксированной сомобинации в лечении артериальной гипертензии возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии: основные результаты Российского наблюдательного

- исследования ТРИКОЛОР. Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):4130. doi:10.15829/1560-4071-2020-4130.
- 12. Kobalava ZhD, Troitskaya EA, Tolkacheva VV. 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. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Тромцкая Е. А., Толкачева В. В. Комбинированная терапия артериальной гипертонии с использованием трехкомпонентной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина в клинической практике: организация и основные результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО. Кардиология. 2018;58(9):21-30. doi:10.18087/cardio.2018.910170.
- 13. Mareev VYu, Minina YuV, Begrambekova YuL, Levin AM. Therapeutic approaches to the Rational Use of triple combination therapy with a fixed combination of amlodipine, indapamide and perindopril arginine (TRIPLE COMBINATION) in patients with hypertension who do not control blood pressure on conventional treatment. (Description and main results of the TRIO program). Kardiologiia. 2020;60(5):62-73. (In Russ.) Мареев В.Ю., Минина Ю. В., Беграмбекова Ю.Л., Левин А.М. Терапевтические подходы к Рациональному Использованию тройной комбинированной терапии фик-
- сированной комбинацией амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина (ТРОЙНАЯ КОМБИНАЦИЯ) у больных АГ, не контролирующих АД на Обычном лечении. (Характеристика и основные результаты программы ТРИО). Кардиология. 2020;60(5):62-73. doi:10.18087/cardio.2020.5.n1149.
- 14. Nedogoda SV, Chalyabi TA. Arterial stiffness and pulse wave velocity: new risk factors for cardiovascular disease and targets for pharmacotherapy. Bolezni Serdtsa i Sosudov = Diseases of Heart and Vessels. 2006;4:21-32. (In Russ.) Недогода С.В., Чаляби Т.А. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и мишени для фармакотерапии. Болезни сердца и сосудов. 2006;4:21-32.
- Wang KL, Cheng HM, Chuang SY, et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? J Hypertens. 2009;27(3):461-7. doi:10.1097/hjh.0b013e3283220ea4.
- Korneva VA, Kuznetsova TY. Assessment of arterial wall stiffness by 24-hour blood pressure monitoring. Ter Arkh. 2016;88(9):119-24. (In Russ.) Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю. Оценка показателей жесткости артериальной стенки при суточном мониторировании артериального давления. Терапевтический архив. 2016;88(9):119-24. doi:10.17116/terarkh2016889119-124.