



Клиническая эффективность фиксированной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл у пациентов с метаболическими нарушениями: результаты *post hoc* анализов исследования ТРИКОЛОР

Карпов Ю.А.¹, Логунова Н.А.², Квасников Б.Б.², Хомицкая Ю.В.²

Цель. Описание антигипертензивной эффективности терапии тройной фиксированной комбинации (ФК) амлодипин/индапамид/периндоприл и оценка предикторов ее клинической эффективности у пациентов в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) и наличия или отсутствия сахарного диабета (СД) 2 типа.

Материал и методы. Исследование ТРИКОЛОР (NCT03722524) — наблюдательное проспективное исследование (n=1247), продемонстрировавшее высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость тройной ФК амлодипин/индапамид/периндоприл. В подгрупповой анализ в зависимости от ИМТ были включены данные 1144 пациентов. Во втором подгрупповом анализе 1128 пациентов были стратифицированы в зависимости от сопутствующего СД 2 типа.

Результаты. У пациентов с избыточной массой тела (избМТ)/ожирением и СД отмечалась хорошая антигипертензивная эффективность ФК амлодипин/индапамид/периндоприл, сопоставимая по степени снижения артериального давления (АД) с группами сравнения (пациенты с нормальным ИМТ и пациенты без СД). При этом пациенты с нормальным ИМТ по сравнению с пациентами с избыточной массой тела и ожирением имели значимо более низкие значения систолического АД (САД) (через 4 и 12 нед.) и диастолического АД (ДАД) (через 2 и 12 нед.). В подгруппах в зависимости от статуса СД не было отмечено значимых различий по снижению уровня САД и ДАД на всех точках наблюдения. К 12 нед. наблюдения снижение АД в группе пациентов с нормальным ИМТ составило 32,9 (10,5)/15,3 (8,6) мм рт.ст., в группе с избыточной массой тела — 33,2 (11,3)/14,2 (8,5) мм рт.ст., в группе с ожирением — 33,9 (12,3)/14,1 (8,8) мм рт.ст. ($p > 0,05$ для сравнений между группами).

Целевого уровня (ЦУ) АД $< 140/90$ мм рт.ст. уже через 2 нед. терапии достигли большее количество пациентов с нормальным ИМТ, по сравнению с группой с избыточной массой тела (50,8% vs 37,2%, $p = 0,009$). К 12 нед. наблюдения подавляющее большинство пациентов, вне зависимости от ИМТ и статуса СД, достигли ЦУ АД $< 140/90$ мм рт.ст., что демонстрирует хороший и быстрый ответ на терапию тройной ФК.

Заключение. Таким образом, данные проведенных дополнительных анализов исследования ТРИКОЛОР демонстрируют высокую антигипертензивную эффективность ФК амлодипин/индапамид/периндоприл, вне зависимости от наличия у пациентов с АГ СД, а также избыточной массы тела или ожирения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, индекс массы тела, избыточная масса тела, ожирение, сахарный диабет, тройная фиксированная комбинация, амлодипин/индапамид/периндоприл.

Отношения и деятельность. Данное исследование и подгрупповые анализы финансировались компанией "Сервье". Автор Карпов Ю.А. сообщил о том, что являлся национальным координатором в данном исследовании. Авторы Логунова Н.А., Квасников Б.Б., Хомицкая Ю.В. сообщили, что являются сотрудниками компании "Сервье".

ID исследования: NCT03722524.

¹ФБГУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова Минздрава России, Москва; ²Компания "Сервье", Москва, Россия.

Карпов Ю.А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, ORCID: 0000-0003-1480-0458, Логунова Н.А.* — к.м.н., медицинский менеджер, ORCID: 0000-0001-5683-5902, Квасников Б.Б. — к.м.н., менеджер медицинской группы, ORCID: 0000-0002-0806-7061, Хомицкая Ю.В. — к.м.н., медицинский директор, ORCID: 0000-0002-3228-2714.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
natalya.logunova@servier.com

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, избыМТ — избыточная масса тела, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КПМ — кардиоваскулярно-почечно-метаболический синдром, КР — коэффициент регрессии, МТ — масса тела, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОШ — отношение шансов, РФ — Российская Федерация, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФК — фиксированная комбинация, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦУ — целевой уровень, АНА — Американская кардиологическая ассоциация, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 22.05.2024

Рецензия получена 11.06.2024

Принята к публикации 28.06.2024



Для цитирования: Карпов Ю.А., Логунова Н.А., Квасников Б.Б., Хомицкая Ю.В. Клиническая эффективность фиксированной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл у пациентов с метаболическими нарушениями: результаты *post hoc* анализов исследования ТРИКОЛОР. Российский кардиологический журнал. 2024;29(7):5997

compared with patients with overweight and obesity, had significantly lower systolic BP (SBP) (after 4 and 12 weeks) and diastolic BP (DBP) (after 2 and 12 weeks). In the subgroups, depending on the diabetes status, there were no significant differences in the decrease in SBP and DBP levels at all follow-up points. By the 12th week, BP decrease in the group of patients with normal BMI was 32,9 (10,5)/15,3 (8,6) mm Hg, in the group with overweight — 33,2 (11,3)/14,2 (8,5) mm Hg, in the obesity group — 33,9 (12,3)/14,1 (8,8) mm Hg ($p>0,05$ for intergroup comparison). Target BP <140/90 mm Hg already after 2 weeks of therapy achieved a higher number of patients with a normal BMI compared to overweight group (50,8% vs 37,2%, $p=0,009$). By the 12th week, the vast majority of patients, regardless of BMI and diabetes status, achieved a target BP <140/90 mm Hg, which demonstrates a good and rapid response to triple fixed-dose therapy.

Conclusion. Thus, additional analyzes of the TRICOLOR study demonstrate the high antihypertensive effectiveness of amlodipine/indapamide/perindopril in hypertensive patients, regardless of the presence of diabetes, overweight or obesity.

Keywords: hypertension, body mass index, overweight, obesity, diabetes, triple fixed-dose combination, amlodipine/indapamide/perindopril.

Relationships and Activities. This study and subgroup analyzes were funded by Servier. Author Karpov Yu. A. reported being the country coordinator for this study.

Authors Logunova N. A., Kvasnikov B. B., Khomitskaya Yu. V. reported that they were employees of the Servier company.

Trial ID: NCT03722524.

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²Servier company, Moscow, Russia.

Karpov Yu. A. ORCID: 0000-0003-1480-0458, Logunova N. A. * ORCID: 0000-0001-5683-5902, Kvasnikov B. B. ORCID: 0000-0002-0806-7061, Khomitskaya Yu. V. ORCID: 0000-0002-3228-2714.

*Corresponding author: natalya.logunova@servier.com

Received: 22.05.2024 **Revision Received:** 11.06.2024 **Accepted:** 28.06.2024

For citation: Karpov Yu. A., Logunova N. A., Kvasnikov B. B., Khomitskaya Yu. V. Clinical effectiveness of amlodipine/indapamide/perindopril fixed-dose combination in patients with metabolic disorders: results of *post hoc* analyzes of the TRICOLOR study. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(7):5997. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5997. EDN GCUWDD

Ключевые моменты

- На протяжении последних десятилетий параллельно с увеличением распространённости артериальной гипертензии (АГ) наблюдается прогрессивный рост распространённости избыточной массы тела (избМТ)/ожирения и сахарного диабета (СД). Имеются убедительные данные о взаимосвязи между индексом массы тела и риском сердечно-сосудистых событий.
- Признается важность вопроса раннего начала антигипертензивной терапии, в т.ч., у лиц с избыточной массой тела/ожирением и сопутствующим СД.
- Данные проведенных субанализов исследования ТРИКОЛОР у пациентов с избыточной массой тела/ожирением и СД демонстрируют высокую антигипертензивную эффективность фиксированной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл, размер клинической эффективности которой не зависел от наличия у пациентов с АГ СД, а также избыточной массы тела или ожирения.

Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой значительное бремя для населения в целом за счет существенного вклада в высокую сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность во всем мире. Распространённость АГ во всем мире выросла с 594 млн в 1975г до 1,13 млрд в 2015г [1]. По данным исследования ЭССЕ-РФ3 (2020–2022гг), проведенного в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), распространённость АГ в Российской Федерации (РФ) также остаётся высокой и составляет 53,9%, и только 44,0% (48,2% жен-

Key messages

- Over the past decades, alongside with the increase in the hypertension (HTN) prevalence, there has been a progressive increase in the prevalence of overweight/obesity and diabetes. There is strong evidence of a relationship between body mass index and the risk of cardiovascular events.
- The importance of early initiation of antihypertensive therapy is recognized, including in persons with overweight/obesity and concomitant diabetes.
- Data from subanalyses of the TRICOLOR study in patients with overweight/obesity and diabetes demonstrate the high antihypertensive effectiveness of amlodipine/indapamide/perindopril in patients with hypertension, the clinical effectiveness of which did not depend on the presence of diabetes, overweight or obesity.

щины и 37,4% мужчины) достигают целевого уровня (ЦУ) артериального давления (АД) <140/90 мм рт.ст. [2]. На протяжении последних десятилетий параллельно с увеличением распространённости АГ наблюдается прогрессивный рост распространённости ожирения — более чем в 3 раза у мужчин и более чем в 2 раза у женщин [3]. По данным того же эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ3 (2020–2022гг), в период пандемии COVID-19 около четверти мужчин (25,4%) и женщин (25,9%) имели нормальную массу тела (МТ), треть женщин (33,7%) и 44% мужчин — избыточную МТ (избМТ) [4]. Распространённость в РФ ожирения среди мужчин и женщин, по этим же данным, составляет 30,0% и 39,5%, соответственно [4].

Ожирение и избыточный вес являются установленными независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая инсульт, сахарный диабет (СД) и ряд других заболеваний. Кроме того, это также факторы риска развития АГ [5]. Даже выделяют термин "obesity-related hypertension", т.е. АГ, связанная с ожирением [6]. Среди пациентов с избыточным весом/ожирением распространенность АГ составляет ~50% и увеличивается с возрастанием индекса МТ (ИМТ) [7]. С другой стороны, почти 70% пациентов с АГ имеют избыточный вес, причем >30% страдают ожирением [8].

Имеются убедительные данные о взаимосвязи между ИМТ и риском ССЗ. Показано, что у лиц с ИМТ ≥ 25 кг/м² увеличение на каждые 5 кг/м² ассоциировано с повышением риска ССЗ на 40% [9], а при увеличении ИМТ на каждые 3 кг/м² риск АГ увеличивается у мужчин на 50% и на 57% у женщин [10]. У лиц с избыточным весом или ожирением риск развития АГ в 3-4 раза выше по сравнению с людьми с нормальным ИМТ в общей популяции [11].

Очевидна взаимосвязь между АГ и СД. С одной стороны, АГ ухудшает течение сопутствующего СД, с другой — пациенты с СД имеют в 3 раза более высокую распространенность АГ, чем у здоровых [7]. СД оказывает негативное влияние на течение АГ, увеличивая потребность в более интенсивной антигипертензивной терапии (АГТ), что сопровождается трудностями в достижении целевых значений АД и увеличивает риск развития ранних сердечно-сосудистых осложнений и поражения органов-мишеней. Сочетание АГ и СД связано с 6-кратным увеличением риска сердечно-сосудистых событий по сравнению со здоровыми людьми [12]. АГ у пациентов с СД связана с повышением на 57% риска любого ССЗ и на 72% — риска смерти от всех причин после поправки на демографические и клинические переменные [13].

Поэтому, признавая наличие сложной взаимосвязи между метаболическими, ССЗ и почечными заболеваниями, Американская кардиологическая ассоциация (АНА) недавно представила концепцию нового комбинированного заболевания и ввела понятие "кардиоваскулярно-почечно-метаболический синдром" (КПМ), подчеркивая тесные связи и взаимодействие между этими тремя областями здоровья (ССЗ, хроническая болезнь почек (ХБП) и СД 2 типа). Эта принципиально новая концепция представляет собой не только углубленный анализ потенциальных механизмов, участвующих в КПМ, но и обосновывает патогенетически единые подходы для эффективного лечения этого сложного синдрома [14]. Преимущества в лечении таких пациентов имеют препараты, оказывающие не только прямой антигипертензивный эффект, но и обладающие доказанными органопротективными свойствами в со-

четании с метаболической нейтральностью и безопасностью при длительном использовании. В частности, эксперты АНА при лечении КПМ у пациентов с СД отдают предпочтение ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента или блокаторам ангиотензиновых рецепторов [14].

Не вызывает сомнения, что наличие метаболических нарушений может оказывать влияние на эффективность АГТ и достижение ЦУ АД, поэтому было решено на основании данных наблюдательного исследования ТРИКОЛОР оценить антигипертензивную эффективность тройной фиксированной комбинации (ФК) амлодипин/индапамид/периндоприл, а также определить возможные предикторы эффективности терапии у пациентов в зависимости от ИМТ, а также наличия или отсутствия СД 2 типа. Полученные результаты и являются предметом данной публикации.

Материал и методы

Исследование ТРИКОЛОР (NCT03722524) (Применение Тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии — возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии) является наблюдательным проспективным исследованием, проведенным на большой выборке амбулаторных пациентов (n=1247) с АГ, первичной конечной точкой которого являлось изменение уровня АД через 3 мес. наблюдения [15].

В ранее опубликованной статье по основным результатам исследования ТРИКОЛОР были подробно описаны материалы и методы этого исследования [15].

Все включенные в исследование пациенты принимали ФК амлодипин/индапамид/периндоприл 1 раз в день в трех различных дозировках (5/1,25/5 мг, 5/2,5/10 мг и 10/2,5/10 мг). За 12 нед. наблюдения показана хорошая антигипертензивная эффективность и хорошая переносимость тройной ФК амлодипин/индапамид/периндоприл. К концу наблюдения отмечалось значимое снижение уровня систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) — на 33,5 и 14,3 мм рт.ст., соответственно (p<0,001). Через 3 мес. наблюдения ЦУ АД <140/90 мм рт.ст. достигли подавляющее большинство (93,4%) пациентов, а более жесткого ЦУ АД $\leq 130/80$ мм рт.ст. — 67,8% пациентов [15].

В ходе проведения этих двух подгрупповых анализов — в зависимости от ИМТ и наличия/отсутствия СД 2 типа — для описания основных исходных характеристик в указанной популяции использовались методы описательной статистики. Для описания количественных переменных рассчитывались следующие статистические характеристики: количество наблюдений (N), среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), 95% доверительный интервал

Таблица 1

**Основные исходные демографические и клинические характеристики
популяции пациентов в зависимости от ИМТ (n=1144)**

Характеристики	Нормальный ИМТ, группа 1 (n=201)	избМТ, группа 2 (n=501)	Ожирение, группа 3 (n=442)	Значение p, группа 1 vs 2	Значение p, группа 1 vs 3	Значение p, группа 2 vs 3
Демографические характеристики						
Возраст — лет, среднее (SD)	56,3 (12,3)	59,9 (10,1)	59,9 (9,9)	0,0008	0,0006	1,0000
Мужчины, n (%)	85 (42,3)	222 (44,3)	144 (32,6)	1,0000	0,0598	0,0015
Масса тела — кг, среднее (SD)	67,5 (8,0)	79,7 (9,1)	94,5 (12,3)	<0,0001	<0,0001	<0,0001
ИМТ — кг/м ² , среднее (SD)	23,2 (1,4)	27,5 (1,4)	33,7 (3,5)	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Клинические характеристики						
Степень АГ — n (%)						
— 1 степень	88 (43,8)	192 (38,3)	143 (32,4)	0,1996	0,0086	0,1263
— 2 степень	94 (46,8)	268 (53,5)	268 (60,6)	0,4563	0,0413	0,1393
— Длительность АГ — лет, среднее (SD)	8,8 (7,4)	10,3 (7,0)	11,6 (7,4)	0,0033	<0,0001	0,0217
Курение, n (%)						
— Курят в настоящее время	56 (27,9)	113 (22,6)	87 (19,7)	0,5182	0,3533	0,5182
— Курили в прошлом	25 (12,4)	76 (15,2)	59 (13,3)	NA	NA	NA
ИБС, n (%)	33 (16,4)	132 (26,3)	121 (27,4)	0,0107	0,0107	1,0000
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	12 (6,0)	39 (7,8)	29 (6,6)	1,0000	1,0000	1,0000
ХСН I-II ФК по NYHA, n (%)	37 (18,4)	151 (30,1)	189 (42,8)	0,0025	<0,0001	0,0005
Инсульт/ТИА в анамнезе, n (%)	7 (3,5)	22 (4,4)	24 (5,4)	1,0000	1,0000	1,0000
Гипертрофия левого желудочка, n (%)	140 (69,7)	395 (78,8)	368 (83,3)	0,0046	<0,0001	0,1663
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	13 (6,5)	69 (13,8)	124 (28,1)	0,0102	<0,0001	<0,0001
Сахарный диабет, n (%)	12 (6,0)	40 (8,0)	60 (13,6)	0,7925	0,0232	0,0232
Дислипидемия, n (%)	91 (45,3)	312 (62,3)	326 (73,8)	<0,0001	<0,0001	0,0003
ХБП (протеинурия), n (%)	12 (6,0)	19 (3,8)	29 (6,6)	0,9733	1,0000	0,2761
САД — мм рт.ст., среднее (SD)	157,1 (10,5)	158,6 (11,1)	159,5 (11,6)	0,3016	0,0133	0,3016
ДАД — мм рт.ст., среднее (SD)	90,6 (7,57)	91,3 (7,7)	91,6 (8,1)	0,8313	0,3016	1,0000
ЧСС — уд./мин, среднее (SD)	73,7 (7,57)	73,5 (8,27)	74,7 (9,2)	1,0000	1,0000	0,3016

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, избМТ — избыточная масса тела, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

для среднего (95% ДИ), медиана (Me). Описание качественных признаков было представлено в виде долей в процентах и абсолютного числа наблюдений, а также 95% ДИ для доли

Таблица 2

Основные показатели эффективности в подгруппах пациентов в зависимости от ИМТ

Параметры	Нормальный ИМТ, группа 1 (n=201)	избМТ, группа 2 (n=501)	Ожирение, группа 3 (n=442)	Значение p, группа 1 vs 2	Значение p, группа 1 vs 3	Значение p, группа 2 vs 3
САД, мм рт.ст.						
Исходно (V1), среднее (SD)	157,1 (10,5)	158,6 (11,1)	159,5 (11,6)	0,117	0,006	0,117
Через 2 нед. (V2), среднее (SD)	138,2 (11,1)	140,1 (10,3)	139,5 (11,0)	0,090	0,219	0,879
Через 4 нед. (V3), среднее (SD)	129,3 (9,4)	131,3 (9,1)	131,3 (9,4)	0,029	0,029	1,000
Через 12 нед. (V4), среднее (SD)	123,9 (7,0)	125,6 (7,3)	125,6 (6,7)	0,019	0,014	1,000
ΔСАД, мм рт.ст.						
V2-V1, среднее (SD)	-18,8 (-11,3)	-18,5 (-10,2)	-20,0 (-12,1)	1,000	0,538	0,481
V3-V1, среднее (SD)	-27,7 (-11,3)	-27,4 (-11,4)	-28,4 (-12,4)	1,000	0,970	0,710
V4-V1, среднее (SD)	-32,9 (-10,5)	-33,2 (-11,6)	-33,9 (-12,3)	1,000	0,269	0,269
ДАД, мм рт.ст.						
Исходно (V1), среднее (SD)	90,6 (7,5)	91,3 (7,7)	91,6 (8,1)	0,553	0,314	0,706
Через 2 нед. (V2), среднее (SD)	81,7 (6,6)	83,4 (6,8)	83,3 (7,1)	0,0094	0,0094	1,000
Через 4 нед. (V3), среднее (SD)	78,6 (6,6)	79,4 (6,3)	79,6 (6,3)	0,192	0,063	0,597
Через 12 нед. (V4), среднее (SD)	75,4 (5,5)	77,3 (5,7)	77,5 (5,6)	0,0002	0,0001	1,000
ΔДАД, мм рт.ст.						
V2-V1, среднее (SD)	-9,0 (-7,7)	-8,0 (-7,5)	-8,3 (-7,7)	0,835	0,837	0,837
V3-V1, среднее (SD)	-12,1 (-9,0)	-12,1 (-8,2)	-12,0 (-8,1)	1,000	1,000	1,000
V4-V1, среднее (SD)	-15,3 (-8,6)	-14,2 (-8,5)	-14,1 (-8,8)	0,592	0,592	1,000
Достижение ЦУ АД <140/90 мм рт.ст., n (%)						
Через 2 нед. (V2)	98 (50,8)	183 (37,2)	187 (42,8)	0,009	0,173	0,173
Через 4 нед. (V3)	153 (79,3)	376 (75,7)	340 (78,0)	1,000	1,000	1,000
Через 12 нед. (V4)	182 (96,3)	467 (94,5)	421 (96,8)	1,000	1,000	0,729
Достижение ЦУ АД ≤130/80 мм рт.ст., n (%)						
Через 2 нед. (V2)	17 (8,8)	31 (6,3)	33 (7,6)	1,000	1,000	1,000
Через 4 нед. (V3)	54 (28,0)	109 (21,9)	92 (21,1)	0,315	0,315	1,000
Через 12 нед. (V4)	93 (49,2)	195 (39,5)	168 (38,6)	0,073	0,073	1,000

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ΔДАД — изменение диастолического артериального давления по сравнению с исходными значениями, избМТ — избыточная масса тела, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ΔСАД — изменение систолического артериального давления по сравнению с исходными значениями, ЦУ АД — целевой уровень артериального давления, V1 — визит 1 (включения), V2 — визит 2, V3 — визит 3, V4 — визит 4, SD — стандартное отклонение.

Результаты

Подгрупповой анализ данных в зависимости от исходного ИМТ

Таблица 3

**Взаимосвязь исходных характеристик и неприверженности терапии
к 12 нед.* с разделением на группы в зависимости от ИМТ с корректировкой
на величину ИМТ. Мультивариативный анализ**

Параметры	Группа	Отношение шансов (95% ДИ)	Значение p
Значимые предикторы неприверженности терапии к 12 нед.			
Большее значение ДАД (мм рт.ст.)	группа 1	0,89 (0,79; 0,99)	0,0388
Большее значение ЧСС (уд./мин)		1,14 (1,02; 1,28)	0,0270
Большее количество дополнительных препаратов		1,97 (0,96; 3,73)	0,0394
Старший возраст (лет)	группа 2	1,04 (1,00; 1,08)	0,0448
Степень АГ (1 ст.)		2,30 (1,08; 5,04)	0,0328
Наличие НТГ		2,84 (1,18; 6,41)	0,0145
Наличие ИМ		2,93 (1,03; 7,22)	0,0276
Наличие сахарного диабета		2,78 (0,98; 6,85)	0,0360

Примечание: * — вынесены только значимые предикторы неприверженности терапии. Группа 1 — пациенты с нормальным ИМТ, группа 2 — пациенты с избыточным ИМТ.
Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ИМ — инфаркт миокарда, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 4

**Взаимосвязь исходных характеристик и достижения ЦУ АД
к 12 нед.* с разделением на группы в зависимости от ИМТ с корректировкой
на величину ИМТ. Мультивариативный анализ**

Параметры	Группа (№)	Отношение шансов (95% ДИ)	Значение p
Значимые предикторы достижения ЦУ АД <140/90 мм рт.ст. к 12 нед.			
Старший возраст (лет)	группа 2	0,95 (0,91; 0,99)	0,0315
Большее значение САД (мм рт.ст.)	группа 1	0,80 (0,68; 0,91)	0,0022
Большая продолжительность АГ (лет)	группа 1	0,89 (0,82; 0,96)	0,0033
	группа 3	0,93 (0,88; 0,99)	0,0140
Наличие ИБС	группа 1	0,06 (0,01; 0,29)	0,0011
Значимые предикторы достижения ЦУ АД ≤130/80 мм рт.ст. к 12 нед.			
Мужской пол	группа 1	0,49 (0,27; 0,88)	0,0180
Старший возраст (лет)	группа 1	0,97 (0,94; 0,99)	0,0093
Большее значение САД (мм рт.ст.)	группа 1	0,96 (0,93; 0,99)	0,0123
Большее значение ДАД (мм рт.ст.)	группа 3	0,96 (0,94; 0,99)	0,0039
Степень АГ (2 ст.)	группа 1	0,20 (0,07; 0,50)	0,0010
	группа 2	0,47 (0,23; 0,95)	0,0380
	группа 3	0,33 (0,12; 0,81)	0,0186
Наличие ГЛЖ	группа 2	0,61 (0,38; 0,98)	0,0406
Наличие ИБС	группа 3	0,50 (0,31; 0,77)	0,0024
Наличие сахарного диабета	группа 3	0,52 (0,28; 0,93)	0,0318

Примечание: * — вынесены только значимые предикторы достижения ЦУ АД. Группа 1 — пациенты с нормальным ИМТ, группа 2 — пациенты с избыточным ИМТ, группа 3 — пациенты с ожирением.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, избыточным ИМТ — избыточная масса тела, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ЦУ АД — целевой уровень артериального давления.

дыдущим визитом, без значимых различий между подгруппами сравнения (табл. 2). Так, через 12 нед. наблюдения значимое снижение АД по сравнению с исходным уровнем составило: в группе пациентов с нормальным ИМТ — на 32,9 (10,5)/15,3 (8,6) мм рт.ст., у пациентов с избыточным ИМТ — на 33,2 (11,3)/14,2 (8,5) мм рт.ст., в группе с ожирением — на 33,9 (12,3)/14,1 (8,8) мм рт.ст. ($p < 0,0001$ для всех групп срав-

нения). При этом пациенты с нормальным ИМТ по сравнению с пациентами с избыточным ИМТ и ожирением уже через 4 нед. наблюдения имели значимо более низкий уровень САД: 129,3 (9,4) мм рт.ст. vs 131,3 (9,1) и 131,3 (9,4) мм рт.ст. ($p = 0$

Таблица 5

**Основные исходные демографические и клинические характеристики
популяции пациентов с наличием и отсутствием СД**

Характеристики	Пациенты без СД (n=1016)	Пациенты с СД (n=112)	Значение p для сравнения между группами
Демографические характеристики			
Возраст — лет, среднее (SD)	58,9 (10,56)	62,0 (8,90)	0,0110
Мужчины, n (%)	398 (39,2)	46 (41,1)	0,7600
Масса тела — кг, среднее (SD)	82,8 (13,98)	87,4 (16,49)	0,0037
Окружность талии — см, среднее (SD)	92,9 (12,67)	97,8 (13,70)	<0,0001
Индекс массы тела — кг/м ² , среднее (SD)	28,9 (4,51)	30,9 (5,45)	<0,0001
Клинические характеристики			
Степень АГ — n (%)			
— 1 степень	88 (8,7)	1 (0,9)	0,0013
— 2 степень	907 (89,3)	110 (98,2)	0,0012
— Длительность АГ — лет, среднее (SD)	10,1 (7,02)	13,7 (8,48)	<0,0001
Курение, n (%)			
— Курят в настоящее время	241 (23,7)	13 (11,6)	0,0027
— Курили в прошлом	144 (14,2)	16 (14,3)	1,0000
ИБС, n (%)	231 (22,7)	50 (44,6)	<0,0001
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	67 (6,6)	12 (10,7)	0,1094
ХСН I-II ФК по NYHA, n (%)	308 (30,3)	66 (58,9)	<0,0001
Инсульт/ТИА в анамнезе, n (%)	41 (4,0)	12 (10,7)	0,0025
Гипертрофия левого желудочка, n (%)	791 (77,9)	100 (89,3)	0,0018
Ранний анамнез сердечно-сосудистой патологии, n (%)	312 (30,7)	35 (31,2)	0,4210
Дислипидемия, n (%)	626 (61,6)	92 (82,1)	<0,0001
ХБП, n (%)	97 (9,5)	24 (21,4)	0,0023
Прием сахароснижающих препаратов	26 (2,6)	80 (71,4)	<0,0001
Прием гликлазида (среди принимающих сахароснижающие препараты)	2 (0,2)	20 (17,9)	<0,0001
САД — мм рт.ст., среднее (SD)	158,6 (11,19)	159,4 (11,33)	1,0000
ДАД — мм рт.ст., среднее (SD)	91,4 (7,84)	90,3 (7,89)	1,0000
ЧСС — уд./мин, среднее (SD)	74,0 (8,46)	74,8 (8,94)	1,0000

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

их сравнений, соответственно) (табл. 2). Что касается значимых различий в уровне ДАД в подгруппах, то пациенты с нормальным ИМТ уже через 2 нед. наблюдения имели значимо более низкий уровень ДАД по сравнению с пациентами с избМТ и ожирением: 81,7 (6,6) мм рт.ст. vs 83,4 (6,8) и 83,3 (7,1) мм рт.ст. ($p=0,009$ для обоих сравнений). К концу наблюдения сохранялась та же тенденция в сравниваемых выше подгруппах: 75,4 (5,5) мм рт.ст. vs 77,3 (5,7) и 77,5 (5,6) мм рт.ст. ($p=0,0001$ для обоих сравнений). При этом по величине снижения ДАД значимых различий между группами не отмечалось (табл. 2).

Если говорить про достижение ЦУ АД, то уже через 2 нед. наблюдения в группе с нормальным ИМТ, по сравнению с группой с избМТ, значимо больше пациентов достигли уровня АД <140/90 мм рт.ст. — 50,8% vs 37,2% ($p=0,009$) (табл. 2). При этом на более поздних сроках наблюдения (4 и 12 нед.) значимых различий между всеми тремя подгруппами по данно-

му параметру не достигнуто. Также не отмечено значимых различий между подгруппами сравнения в доле пациентов, достигших ЦУ АД $\leq 130/80$ мм рт.ст., на всех точках наблюдения (табл. 2). Важно отметить, что доля пациентов, достигших ЦУ АД, от визита к визиту возрастала в каждой из трех групп, достигая максимума к 12 нед., в то время как межгрупповых отличий в этом показателе к 12 нед. не наблюдалось.

В ходе регресси

Таблица 6

Основные показатели эффективности в популяции пациентов с наличием и отсутствием СД

Параметры	Пациенты без СД (n=1016)	Пациенты с СД (n=112)	Значение p для сравнения между группами
САД, мм рт.ст.			
Исходно (V1), среднее (SD)	158,6 (11,2)	159,4 (11,3)	1,0000
Через 2 нед. (V2), среднее (SD)	139,6 (10,6)	139,6 (11,0)	1,0000
Через 4 нед. (V3), среднее (SD)	130,8 (9,2)	131,6 (9,3)	1,0000
Через 12 нед. (V4), среднее (SD)	125,1 (6,9)	126,7 (7,8)	0,5781
ΔСАД, мм рт.ст.			
V2-V1, среднее (SD)	-19,0 (11,2)	-19,6 (11,2)	1,0000
V3-V1, среднее (SD)	-27,8 (11,8)	-27,7 (11,9)	1,0000
V4-V1, среднее (SD)	-33,5 (11,7)	-32,8 (12,0)	1,0000
ДАД, мм рт.ст.			
Исходно (V1), среднее (SD)	91,4 (7,8)	90,3 (7,9)	1,0000
Через 2 нед. (V2), среднее (SD)	83,1 (6,8)	82,7 (7,3)	1,0000
Через 4 нед. (V3), среднее (SD)	79,3 (6,3)	79,1 (6,4)	1,0000
Через 12 нед. (V4), среднее (SD)	76,9 (5,7)	77,7 (5,2)	1,0000
ΔДАД, мм рт.ст.			
V2-V1, среднее (SD)	-8,3 (7,6)	-7,7 (7,4)	1,0000
V3-V1, среднее (SD)	-12,1 (8,2)	-11,2 (8,8)	1,0000
V4-V1, среднее (SD)	-14,5 (8,7)	-12,8 (8,5)	1,0000
Достижение ЦУ АД <140/90 мм рт.ст., n (%)			
Через 2 нед. (V2)	419 (41,2)	50 (44,6)	1,0000
Через 4 нед. (V3)	778 (76,6)	85 (75,9)	1,0000
Через 12 нед. (V4)	951 (93,6)	105 (93,8)	1,0000
Достижение ЦУ АД ≤130/80 мм рт.ст., n (%)			
Через 2 нед. (V2)	76 (7,5)	7 (6,2)	1,0000
Через 4 нед. (V3)	423 (41,6)	38 (33,9)	1,0000
Через 12 нед. (V4)	704 (69,3)	64 (57,1)	0,0922

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ΔДАД — изменение диастолического артериального давления по сравнению с исходными значениями, САД — систолическое артериальное давление, ΔСАД — изменение систолического артериального давления по сравнению с исходными значениями, СД — сахарный диабет, ЦУ АД — целевой уровень артериального давления, V1 — визит 1 (включения), V2 — визит 2, V3 — визит 3, V4 — визит 4, SD — стандартное отклонение.

были: пожилой возраст (отношение шансов (ОШ) 0,96, 95% ДИ: 0,93-0,99), более высокий исходный уровень САД (ОШ 0,95, 95% ДИ: 0,92-0,99), большая продолжительность АГ (ОШ 0,93, 95% ДИ: 0,90-0,97), наличие ИБС (ОШ 0,48, 95% ДИ: 0,26-0,91).

При разделении на подгруппы в зависимости от ИМТ, указанные выше предикторы оказывали свое влияние не во всех подгруппах. У лиц с нормальным ИМТ — большее исходное САД, большая длительность АГ и наличие ИБС, у лиц с избыточным ИМТ — пожилой возраст, а у лиц с ожирением — только большая длительность АГ (табл. 4).

Если говорить о более жестком контроле АД ≤130/80 мм рт.ст. к 12 нед. наблюдения без разделения на подгруппы (с коррективкой на ИМТ), то отрицательными предикторами были: мужской пол (ОШ 0,67, 95% ДИ: 0,52-0,85), также более высокий исходный уровень САД (ОШ 0,98, 95% ДИ: 0,97-0,99) и ДАД (ОШ 0,98, 95% ДИ: 0,96-0,99), 2 степень АГ исходно (ОШ 0,31, 95% ДИ: 0,19-0,50), большая про-

должительность АГ (ОШ 0,97, 95% ДИ: 0,96-0,99), наличие ГЛЖ (ОШ 0,71, 95% ДИ: 0,52-0,98) и ИБС (ОШ 0,66, 95% ДИ: 0,50-0,87) (табл. 4). Хотелось бы отметить, что наибольший вклад оказывали мужской пол, 2 ст. АГ исходно и наличие ИБС у пациента, т.е. при наличии этих признаков пациенты хуже достигали целевых значений АД. В то же время позитивным предиктором достижения этого целевого значения АД являлось наличие протеинурии у пациента (ОШ 1,79, 95% ДИ: 1

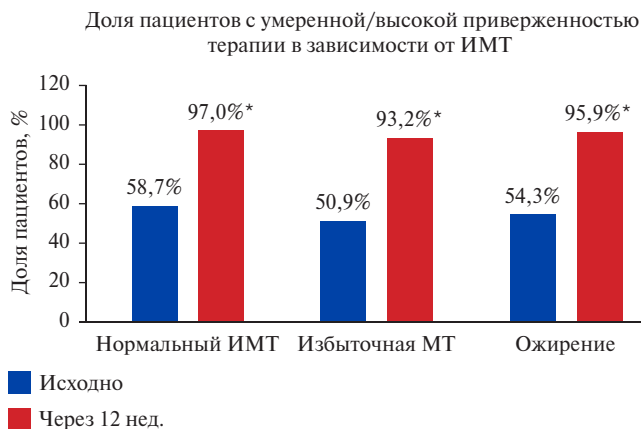


Рис. 1. Динамика доли пациентов (%) с умеренной/высокой приверженностью терапии в подгруппах в зависимости от ИМТ.

Примечание: * — $p < 0,0001$ по сравнению с исходным.

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, МТ — масса тела.

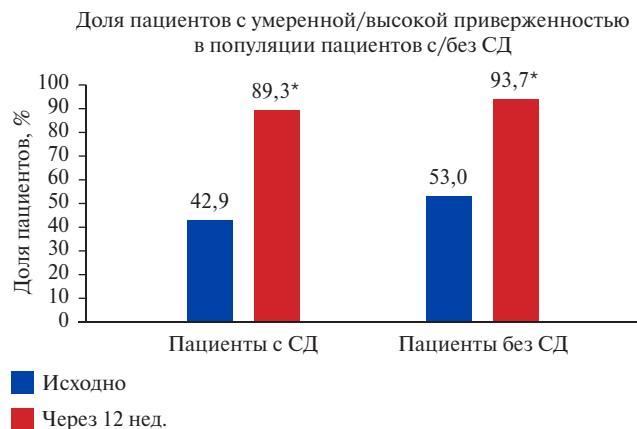


Рис. 2. Динамика доли пациентов (%) с умеренной/высокой приверженностью терапии в подгруппах в зависимости от наличия или отсутствия СД.

Примечание: * — $p < 0,0001$ по сравнению с исходным.

Сокращение: СД — сахарный диабет.

а у пациентов с ожирением — большая длительность течения АГ (ОШ 0,93, 95% ДИ: 0,88–0,99).

Что касается более жесткого контроля АД $\leq 130/80$ мм рт.ст., то негативное влияние в группе с нормальным ИМТ (с корректировкой на величину ИМТ) оказывали такие факторы, как мужской пол (ОШ 0,49, 95% ДИ: 0,27–0,88), старший возраст (ОШ 0,97, 95% ДИ: 0,94–0,99), более высокий исходный уровень САД (ОШ 0,96, 95% ДИ: 0,93–0,99), 2 ст. АГ (ОШ 0,20, 95% ДИ: 0,07–0,50). В подгруппе с избыточной МТ — исходное наличие 2 ст. АГ (ОШ 0,47, 95% ДИ: 0,23–0,95) и наличие ГЛЖ (ОШ 0,61, 95% ДИ: 0,38–0,98), а в группе с ожирением — более высокий исходный уровень ДАД (ОШ 0,96, 95% ДИ: 0,94–0,99), исходная 2 ст. АГ (ОШ 0,33, 95% ДИ: 0,12–0,81), а также наличие ИБС (ОШ 0,50, 95% ДИ: 0,31–0,77) и СД 2 типа (ОШ 0,52, 95% ДИ: 0,28–0,93).

Что касается оценки приверженности терапии, то исходно между подгруппами сравнения не отмечалось значимых различий в доле пациентов с умеренной/хорошей приверженностью терапии: 58,7%, 50,9% и 54,3% — в группах с нормальным ИМТ, с избыточной МТ и ожирением, соответственно. Через 12 нед. наблюдения доля приверженных пациентов значительно увеличилась до 97,0%, 93,2% и 95,9% в тех же подгруппах, соответственно ($p < 0,0001$) (рис. 1).

В ходе анализа отдельных подгрупп в зависимости от ИМТ (с корректировкой на величину ИМТ), у лиц с нормальным ИМТ положительное влияние на приверженность терапии оказывало большее исходное значение ДАД (ОШ 0,89, 95% ДИ: 0,79–0,99), а обратное, негативное влияние — большие исходный уровень частоты сердечных сокращений (ОШ 1,14, 95% ДИ: 1,02–1,28) и увеличение количества дополнительных препаратов (ОШ 1,97, 95% ДИ: 0,96–3,73), т.е. пациенты с исходно более высоким

уровнем ДАД, более низким уровнем частоты сердечных сокращений и меньшим количеством принимаемых препаратов имели больше шансов быть приверженными назначенной терапии. В подгруппе с избыточной МТ такие факторы, как старший возраст (ОШ 1,04, 95% ДИ: 1,00–1,08), исходное наличие 1 ст. АГ (ОШ 2,30, 95% ДИ: 1,08–5,04), НТГ (ОШ 2,84, 95% ДИ: 1,18–6,41), наличие ИМ (ОШ 2,93, 95% ДИ: 1,03–7,22) и СД в анамнезе (ОШ 2,78, 95% ДИ: 0,98–6,85) значимо повышали шансы неприверженности терапии (табл. 3). В подгруппе с ожирением значимых предикторов неприверженности терапии до и после корректировки на величину ИМТ выявлено не было.

Подгрупповой анализ данных у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия СД

Целью еще одного выполненного *post hoc* анализа исследования ТРИКОЛОР было описание антигипертензивной эффективности и предикторов клинического эффекта у пациентов с сопутствующим СД. С этой целью из общей популяции пациентов исследования ТРИКОЛОР были выделены подгруппы пациентов с исходным наличием или отсутствием СД, которые составили 112 (9,0%) и 1016 (88,5%) пациентов, соответственно. Пациенты популяции с СД, по сравнению с пациентами без СД, были значительно старше, 62,0 (8,9) vs 58,9 (10,6) лет, с большим ИМТ (30,9 (5,5) vs 28,9 (4,5) кг/м²) и длительностью течения АГ (8,5 vs

Таблица 7

**Взаимосвязь исходных характеристик и показателей эффективности терапии к 12 нед.*
в подгруппе пациентов с СД. Сводная таблица по одномерным моделям**

Параметры	Коэффициент регрессии (95% ДИ)	Значение p
Значимые предикторы изменения САД к 12 нед.		
Гликлазид	6,65 (0,96; 12,34)	0,0241
Значимые предикторы изменения ДАД к 12 нед.		
Инсульт/ТИА	-5,35 (-10,67; -0,03)	0,0514
Умеренная/высокая приверженность терапии	-6,73 (-12,76; -0,70)	0,0310
Сахароснижающие препараты	4,15 (0,58; 7,72)	0,0248
Гликлазид	4,07 (-0,03; 8,16)	0,0542
Параметры	ОШ (95% ДИ)	Значение p
Значимые предикторы достижения ЦУ АД $\leq 130/80$ мм рт.ст. к 12 нед.		
ИМТ	0,92 (0,84; 0,99)	0,0351
Сахароснижающие препараты	0,35 (0,14; 0,81)	0,0163

Примечание: * — вынесены только значимые предикторы достижения ЦУ АД. Группа 1 — пациенты с нормальным ИМТ, группа 2 — пациенты с избыточным ИМТ, группа 3 — пациенты с ожирением.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, избыточная масса тела, ИМТ — индекс массы тела, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ЦУ АД — целевой уровень артериального давления.

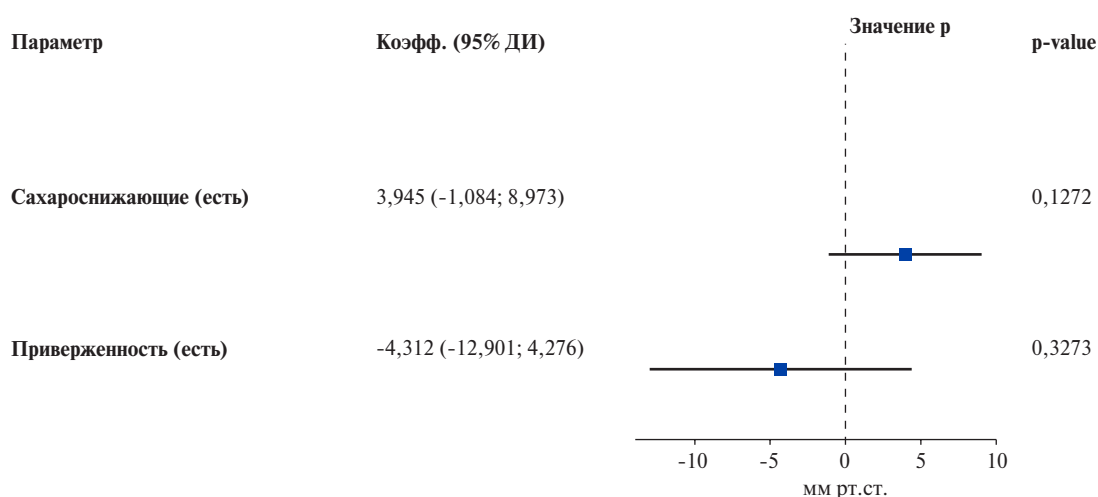


Рис. 3. Взаимосвязь изменения ДАД к 12 нед. и характеристик пациента в подгруппе с СД. Многомерная линейная модель.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

личий между подгруппами с наличием и отсутствием СД по исходному среднему АД — 159,4 (11,3)/90,3 (7,8) и 158,6 (11,2)/91,4 (7,8) мм рт.ст. Основные исходные демографические и клинические характеристики представлены в таблице 5.

На фоне терапии тройной ФК амлодипин/индапамид/периндоприл, у пациентов в обеих подгруппах (с СД и без него) отмечалось значимое снижение показателей САД и ДАД по сравнению с исходным уровнем и в сравнении с предыдущим визитом ($p < 0,0001$ для всех межвизитных сравнений). Величина снижения АД к 12 нед. терапии в группе с СД составила $-32,8 \pm 12,0 / -12,8 \pm 8,5$ мм рт.ст., что было сопоставимо с группой без СД $-33,5 \pm 11,7 / -14,5 \pm 8,7$ мм рт.ст.

На каждом последующем визите (через 2, 4 и 12 нед. наблюдения) отмечался значимый прирост доли пациентов, достигших ЦУ АД $< 140/90$ мм рт.ст. и $\leq 130/80$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$), без значимых различий между группами сравнения. Через 12 нед. в группах с СД и без него подавляющее большинство пациентов достигли ЦУ АД $< 140/90$ мм рт.ст. (93,8% и 93,6%, соответственно). При этом более жестких целевых значений АД $\leq 130/80$ мм рт.ст. достигли номинально меньшее количество пациентов группы СД, по сравнению с группой без СД (57,1% vs 69,3%, $p = 0,09$) (табл. 6).

Что касается оценки приверженности терапии, то исходных значимых различий между группами с СД

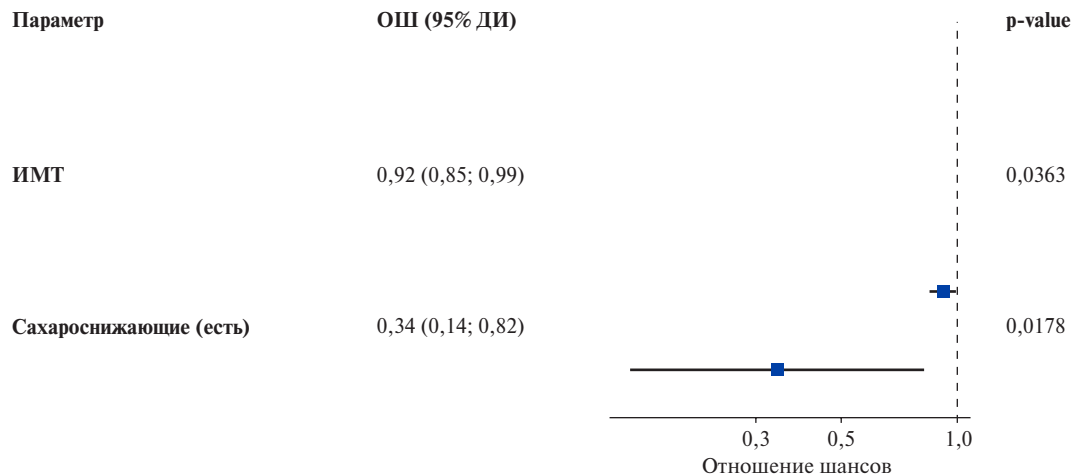


Рис. 4. Взаимосвязь достижения целевого АД $\leq 130/80$ мм рт.ст. и характеристик пациента в подгруппе с СД. Многомерная линейная модель.
Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОШ — отношение шансов.

и без него по уровню приверженности не выявлено. К концу наблюдения в обеих группах значимо большее количество пациентов имели умеренный или высокий уровень приверженности, по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,0001$), без значимых различий между группами сравнения (рис. 2).

При анализе предикторов эффективности терапии (взаимосвязи изменения САД/ДАД к 12 нед. терапии), выявлены значимые негативные предикторы: прием сахароснижающего препарата гликлазида — для САД (коэффициент регрессии (КР) 6,65; 95% ДИ: 0,96-12,34, $p = 0,024$) и для ДАД (КР 4,07; 95% ДИ: -0,03-8,16, $p = 0,054$), сахароснижающие препараты в целом (КР 4,15; 95% ДИ: 0,58-7,72, $p = 0,025$), в то время как наличие инсульта/ТИА в анамнезе (КР -5,35; 95% ДИ: -10,67-0,03; $p = 0,051$) и умеренной/высокой приверженности у пациента (КР -6,73; 95% ДИ: -12,76-0,70; $p = 0,031$) значимо повышали шансы снижения ДАД к 12 нед. (табл. 7).

При построении многомерной модели для оценки взаимосвязи между ДАД и приемом сахароснижающих препаратов, а также фактом достижения высокой/умеренной приверженности к 12 нед. наблюдения значимой взаимосвязи не выявлено (рис. 3).

При оценке взаимосвязи между достижением ЦУ АД $\leq 130/80$ мм рт.ст. и исходными характеристиками пациентов, значимыми негативными предикторами являлись: больший ИМТ (ОШ 0,92, 95% ДИ: 0,85-0,99, $p = 0,036$) и прием сахароснижающих препаратов (ОШ 0,35, 95% ДИ: 0,14-0,81, $p = 0,016$).

При построении многомерной модели влияние значимых факторов на достижение ЦУ АД сохранялось: ИМТ (ОШ 0,92, 95% ДИ: 0,85-0,99, $p = 0,036$) и прием сахароснижающих препаратов (ОШ 0,34, 95% ДИ: 0,14-0,82, $p = 0,018$) (рис. 4).

Обсуждение

Цель выполненных подгрупповых анализов состояла в описании антигипертензивной эффективности тройной ФК амлодипин/индапамид/периндоприл у пациентов с метаболическими нарушениями (избМТ/ожирение и СД), а также в оценке возможных негативных и позитивных предикторов эффективности и контроля АД у этих категорий пациентов.

В нашем анализе в зависимости от ИМТ, исходно пациенты в подгруппах с ожирением и избМТ, по сравнению с нормальным ИМТ, были более тяжелые с учетом большей распространенности факторов сердечно-сосудистого риска и поражения органов-мишеней (ГЛЖ, дислипидемии и НТГ) и наличия коморбидной патологии (ИБС, ХСН, СД 2 типа), что может быть объяснено более старшим возрастом и большей длительностью течения АГ у пациентов с метаболическими нарушениями. Подгруппа пациентов с ожирением, но не с избМТ, по сравнению с нормальным ИМТ, имели более высокое среднее САД, что также объяснимо с учетом средней длительности АГ в подгруппах.

Во втором выполненном субанализе пациенты с СД также были более коморбидные с учетом большей распространенности сопутствующей патологии (ИБС, ХСН, инсульта/ТИА, ХБП), при этом среднее САД и ДАД исходно было сопоставимо с пациентами без СД.

На фоне терапии ФК амлодипин/индапамид/периндоприл по сравнению с исходными значениями САД и ДАД отмечалась значимая динамика АД на всех визитах наблюдения во всех подгруппах наблюдения ($p < 0,0001$) вне зависимости от ИМТ и статуса СД, что демонстрирует хорошую антигипертензивную эффективность ФК, независимо от наличия сопутствующей метаболической патологии. При этом,

если говорить о сравнении между подгруппами, то через 4 и 12 нед. наблюдения пациенты с нормальным ИМТ имели значимо более низкие значения САД по сравнению с пациентами с изБМТ и ожирением ($p=0,029$ для обоих сравнений через 4 нед.; $p=0,019$ (группа 1 vs 2) и $p=0,014$ (группа 1 vs 3) через 12 нед.), без значимых различий в снижении АД между подгруппами сравнения, что не согласуется с рядом данных о том, что величина антигипертензивного эффекта тем выше, чем выше исходное АД, т.е. так называемым эффектом Вилдера, согласно которому средний ответ в популяции зависит от среднего значения показателя до терапии [16-18]. Не исключено, что это может быть связано с влиянием других факторов, например, особенностями фармакокинетики (распределения и клиренса) антигипертензивных препаратов у пациентов с ожирением [19], что может влиять на их эффективность в отношении АД, а также большей отягощенностью сопутствующими атеросклеротическими заболеваниями и метаболическими нарушениями, согласно результатам нашего анализа, и более высокой активацией симпатической нервной системы в группах пациентов с изБМТ и ожирением [20].

Что касается снижения уровня ДАД, несмотря на отсутствие значимых различий в исходном уровне ДАД между группами, уже через 2 нед. пациенты с нормальным ИМТ имели более низкие значения ДАД по сравнению с лицами с изБМТ и ожирением ($p=0,009$), что можно объяснить лучшим и более быстрым ответом на терапию у лиц с нормальным ИМТ как более молодых, а также причинами, указанными выше. Подобные различия между группами сравнения отмечались и через 12 нед. наблюдения.

Следует отметить, что тренды снижения САД и ДАД в течение 2, 4 и 12 нед. терапии согласуются с систематическим ревью, моделирующего ответ АД на некомбинированную АГТ на основе 18 исследований. Согласно модели, уже через 1 нед. достигается 50% от максимального оцениваемого эффекта в отношении АД, а на 4 нед. терапии практически достигается плато величины снижения АД: например, в группах нормальной, изБМТ и ожирения величина снижения САД составила ~18-19 мм рт.ст. через 2 нед. терапии, в то время как на 4 нед. она составила все лишь ~28 мм рт.ст. от исходного значения, а на 12 нед. ~33 мм рт.ст. от исходного значения, т.е. величина снижения между 4 и 12 нед. терапии была в несколько раз меньше эффекта в первые 2 нед. [21].

Если говорить про пациентов с СД, то не отмечалось значимых различий по снижению уровня САД и ДАД в подгруппах в зависимости от статуса СД на всех точках наблюдения, что свидетельствует о хорошем и быстром антигипертензивном ответе на терапию тройной ФК, независимо от наличия СД. Кроме того, определённый вклад в отсутствие разли-

чий могли внести другие антигипертензивные препараты, которые получали пациенты, помимо ФК амлодипин/индапамид/периндоприл, в частности, бета-адреноблокаторы. Пациенты с СД характеризовались большей частотой встречаемости у них таких клинических состояний, как ИБС, ХСН, что могло оказать влияние и на сопутствующую сердечно-сосудистую терапию, в частности с использованием бета-блокаторов, что, в свою очередь, могло повлиять на АГТ пациентов в исследовании ТРИКОЛОР. Однако, формально, в рамках описываемых подгрупповых анализов, мы не оценивали влияние сопутствующей АГТ на продемонстрированный размер клинического антигипертензивного эффекта ФК амлодипин/индапамид/периндоприл.

Говоря о достижении ЦУ АД в нашем исследовании, мы не обнаружили влияния ИМТ или наличия СД у пациентов на частоту достижения целевых значений АД как $<140/90$, так и $\leq 130/80$ мм рт.ст. на всех точках наблюдения (2, 4 и 12 нед.). Только в одном случае, когда ИМТ оставался в диапазоне нормальных значений, пациенты чаще достигали ЦУ АД $<140/90$ мм рт.ст. по сравнению с лицами с изБМТ и ожирением через 2 нед. с момента старта терапии ФК амлодипин/индапамид/периндоприл (50,8% vs 37,2% и 42,8%, соответственно). Наблюдаемый результат можно объяснить более быстрым ответом на проводимую терапию у лиц с нормальным ИМТ в первую очередь тем, что меньшая величина ИМТ, по данным ряда работ, ассоциируется с более выраженным ответом на проводимую АГТ с применением каждого из трех классов препаратов, входящих в состав указанной ФК [22]. Ионов М. и др. опубликовали данные анализа >89 тыс. электронных медицинских записей пациентов с АГ, проходивших лечение в специализированном центре. Анализ клинических показателей >5 тыс. пациентов выявил имеющиеся взаимосвязи между ответом на проводимую АГТ одним из 5 основных классов препаратов, рекомендованных для назначения, и различными клинико-демографическими характеристиками, включая ИМТ. Авторами продемонстрировано, что более низкие значения ИМТ ассоциировались с более выраженным ответом на проводимую терапию каждым из пяти основных рекомендованных классов антигипертензивных препаратов [22].

В нашем исследовании пациенты с нормальным ИМТ характеризовались более молодым возрастом, меньшей продолжительностью АГ и меньшей величиной среднего САД, которое также явилось положительным предиктором ответа на АГТ, согласно результатам упомянутого выше анализа [23]. Хотелось бы отметить, что в исследовании ТРИКОЛОР к 12 нед. наблюдения подавляющее большинство пациентов во всех подгруппах, вне зависимости от исходной величины ИМТ и статуса СД, достигали ЦУ АД

<140/90 мм рт.ст., что, на наш взгляд, не противоречит ранее упомянутым данным, но свидетельствует о том, что использование ФК амлодипин/индапамид/периндоприл позволяет добиваться быстрого и необходимого ответа на АГТ в широкой популяции пациентов с АГ.

Имеющиеся популяционные исследования показывают, что вероятность недостаточного контроля АД у пациентов с ожирением примерно на 50% выше, чем у пациентов с АГ и нормальной МТ [23]. В наблюдательном популяционном когортном исследовании, включавшем 51229 пациентов с АГ и СД, у пациентов с ожирением вероятность контроля АД по сравнению с лицами с нормальным ИМТ была значительно ниже [24]. Подобные результаты о наличии сильной взаимосвязи между контролем АД и увеличением ИМТ были получены в исследовании HYDRA, в котором были проанализированы данные 45125 последовательных посетителей первичной медико-санитарной помощи в Германии. В ходе анализа процент пациентов с АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. среди пациентов с нормальной МТ составил 34,3%, у пациентов с избМТ — 60,6%, при ожирении 1-3 степени — от 72,9% до 77,1% [23].

Интересным представляется проведенный анализ предикторов эффективности в зависимости от ИМТ, где наиболее значимыми негативными факторами, которые снижали шансы достижения ЦУ АД, у лиц с нормальным ИМТ (группа 1) были мужской пол, 2 ст. АГ, наличие ИБС. У пациентов с избМТ (группа 2) наибольший вклад вносили 2 ст. АГ, наличие ГЛЖ, а у лиц с ожирением (группа 3) — наличие ИБС и СД 2 типа. Все эти факторы плохого контроля АД согласуются с данными одного российского наблюдения у амбулаторных пациентов с АГ, в котором ведущими факторами недостижения ЦУ АД являлись: мужской пол, АГ III стадии и 2-й степени, высокий сердечно-сосудистый риск, ожирение и ГЛЖ. При этом мужской пол (ОШ 4,2; $p=0,008$), большая длительность АГ (ОШ 1,08; $p=0,041$) и высокая степень АГ (ОШ 2,82; $p=0,027$) оказались в тесной взаимосвязи с наличием ожирения у пациентов [25].

В анализе у пациентов с СД значимыми предикторами эффективности, понижающими шансы для контроля АД, являлись прием сахароснижающих препаратов, в частности, гликлазида, и увеличение ИМТ, а наличие инсульта/ТИА в анамнезе и умеренной/высокой приверженности у пациента значимо повышало шансы для контроля АД, что отчасти коррелирует с литературными данными. Как показывают научные данные, лечение различными пероральными сахароснижающими препаратами может оказывать неоднозначное влияние на АД. Группа тиазолидиндионов продемонстрировала снижение АД, в то время как лечение производными сульфонилмочевины, наоборот, — повышение АД [26, 27].

В большом ретроспективном когортном исследовании Duggirala M, et al. у 1231 пациента с АГ и СД использование пероральных сахароснижающих препаратов, по сравнению с использованием диеты и физических упражнений или использованием инсулина (ОШ 0,73, 95% ДИ: 0,56-0,95), также снижало шансы на контроль АД [28]. Однако в нашем исследовании это, скорее всего, влияние конфаундеров, которые могли сопровождать прием гликлазида (более выраженная гликемия, большая продолжительность СД, сопутствующая коморбидность и т.д.), которые не удалось выявить в ходе регрессионных анализов. Поэтому мы не склонны рассматривать эти результаты через призму влияния самого класса препаратов сульфонилмочевины на проводимую АГТ.

Вопрос приверженности терапии среди пациентов с АГ и СД заслуживает отдельного внимания. В литературе имеются противоречивые данные об уровне приверженности терапии среди пациентов с АГ и СД.

Ряд исследований демонстрируют высокий уровень приверженности среди пациентов с АГ и СД [28], другие авторы отмечают низкий ее уровень [29]. В литературе имеются данные, свидетельствующие о более низком уровне приверженности при сочетании АГ и СД. Так, в исследовании Jankowska-Polanska B, et al. [30], включавшем 1303 пациента с АГ, само по себе наличие АГ оказывало положительное влияние на приверженность лечению, в то время как сочетание АГ и СД имело значимое негативное влияние на приверженность лечению. Предикторами более высокой приверженности были женский пол, высшее образование, отсутствие работы на момент включения в исследование [30]. Среди факторов, повышающих уровень приверженности, в других работах отмечается пол (женский), раса (европеоидная), семейное положение (замужем/женат), уровень образования (высшее), социально-экономический и культурный уровень (высокий) [31-33]. Авторы румынского ретроспективного исследования, проанализировавшие 525 пациентов с АГ в единой городской базе семейной медицины, показали, что прием АГП в виде ФК положительно ассоциирован с высокой приверженностью [34].

В нашем исследовании во всех изучаемых подгруппах по сравнению с группами сравнения не было значимой разницы в исходном уровне приверженности терапии. Через 12 нед. отмечалось значимое позитивное влияние приема тройной ФК амлодипин/индапамид/периндоприл на уровень приверженности терапии во всех изучаемых подгруппах пациентов. При этом факторами, негативно влияющими на приверженность, были пожилой возраст, наличие в анамнезе ИМ и ХСН.

Вопрос влияния возраста на приверженность терапии обсуждался нами в ранее опубликованных

работах [35, 36]. По данным литературы, имеются противоречивые данные в отношении влияния возраста на приверженность терапии. С одной стороны, пожилой возраст рассматривается как классический фактор неприверженности терапии вследствие наличия у пациентов возможных когнитивных нарушений, депрессивных расстройств и приема большого количества назначенных препаратов [37]. С другой стороны, имеются свидетельства, что более молодые пациенты с АГ (35–40 лет) обладают более низкой приверженностью АГТ по сравнению с лицами более старшего возраста по причине различных проблем (неприятие нового диагноза и связанный с этим отказ от терапии, большая вариабельность АД, недооценка врачами сердечно-сосудистого риска у таких пациентов) [38, 39]. В проведенном нами дополнительном анализе данных исследования ТРИКОЛОР в зависимости от возраста (до 65 лет и 65 лет и старше) на фоне 3-месячной терапии ФК амлодипин/индапамид/периндоприл отмечался значимый прирост в уровне приверженности терапии, однако значимых различий между подгруппами в зависимости от возраста не отмечалось [36].

В отношении влияния коморбидности на приверженность терапии также имеются неоднозначные данные литературы, свидетельствующие как о положительном, так и о негативном влиянии сопутствующей коморбидной патологии на приверженность терапии [40, 41].

Подводя итог, полученные нами данные расширяют понимание применения ФК амлодипин/индапамид/периндоприл при ведении пациентов с АГ и сопутствующими метаболическими нарушениями.

Заключение

Таким образом, у пациентов с изБМТ/ожирением и СД отмечалась хорошая антигипертензивная эффективность ФК амлодипин/индапамид/периндоприл, сопоставимая по степени снижения АД с группами сравнения (пациенты с нормальным ИМТ и пациенты без СД).

Негативными предикторами эффективности у пациентов в зависимости от ИМТ были: старший возраст, исходно более высокий уровень САД, большая длительность АГ, наличие 2 ст. АГ, наличие в анамнезе ГЛЖ, ИБС, ИМ и ХСН. У пациентов в зависимости от статуса наличия СД негативными предикторами эффективности терапии являлись прием сахароснижающих препаратов, в частности, гликлазида, и большой ИМТ, а наличие инсульта/ТИА в анамнезе и умеренной/высокой приверженности у пациента значимо повышало шансы для контроля ДАД.

Данные о позитивных и негативных предикторах и о влиянии тройной ФК амлодипин/индапамид/периндоприл на клиническую эффективность у пациентов с метаболическими нарушениями могут иметь практическое значение в ведении пациентов с АГ и сопутствующими метаболическими нарушениями.

Отношения и деятельность. Данное исследование и подгрупповые анализы финансировались компанией "Сервье". Автор Карпов Ю. А. сообщил о том, что являлся национальным координатором в данном исследовании. Авторы Логунова Н. А., Квасников Б. Б., Хомицкая Ю. В. сообщили, что являются сотрудниками компании "Сервье".

Литература/References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021; 398(10304):957–80. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1. Erratum in: *Lancet*. 2022; 399(10324):520.
2. Balanova YuA, Drapkina OM, Kutsenko VA, et al. Hypertension in the Russian population during the COVID-19 pandemic: sex differences in prevalence, treatment and its effectiveness. Data from the ESSE-RF3 study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8S):3785. (In Russ.) Баланова Ю. А., Драпкина О. М., Куценко В. А. и др. Артериальная гипертензия в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространенности, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8S):3785. doi:10.15829/1728-8800-2023-3785.
3. Tanaka M, Itoh H. Hypertension as a Metabolic Disorder and the Novel Role of the Gut. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(8):63. doi:10.1007/s11906-019-0964-5.
4. Balanova YuA, Drapkina OM, Kutsenko VA, et al. Obesity in the Russian population during the COVID-19 pandemic and associated factors. Data from the ESSE-RF3 study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8S):3793. (In Russ.) Баланова Ю. А., Драпкина О. М., Куценко В. А. и др. Ожирение в российской популяции в период пандемии COVID-19 и факторы, с ним ассоциированные. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8S):3793. doi:10.15829/1728-8800-2023-3793.
5. Harsha DW, Bray GA. Weight Loss and Blood Pressure Control (Pro). *Hypertension*. 2008;51:1420–5. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.09411.
6. Kotchen TA. Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Am J Hypertens*. 2010;23(11):1170–8. doi:10.1038/ajh.2010.172.
7. Przewak A, Bielka W, Pawlik A. Hypertension and Type 2 Diabetes — The Novel Treatment Possibilities. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23(12):6500. doi:10.3390/ijms23126500.
8. Expert panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Intern Med*. 1998;158(17):1855–6. doi:10.1001/archinte.158.17.1855.
9. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083–96. doi:10.1016/S0140-6736(09)60318-4.
- 10.

- результаты Российского наблюдательного исследования ТРИКОЛОП. Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):4130. doi:10.15829/1560-4071-2020-4130.
16. Messerli FH, Bangalore S, Schmieder RE. Wilder's principle: pre-treatment value determines post-treatment response. *Eur Heart J*. 2015;36(9):576-9. doi:10.1093/eurheartj/ehu467.
17. Kario K, Saito I, Kushi T, et al. Persistent olmesartan-based blood pressure—lowering effects on morning hypertension in Asians: the HONEST study. *Hypertens Res*. 2016;39:334-41. doi:10.1038/hr.2015.148.
18. Hu H, Zhang J, Wang Y, et al. Impact of baseline blood pressure on the magnitude of blood pressure lowering by nifedipine gastrointestinal therapeutic system: refreshing the Wilder's principle. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:3179-86. doi:10.2147/DDDT.S143551.
19. Barras M, Legg A. Drug dosing in obese adults. *Aust Prescr*. 2017;40(5):189-93. doi:10.18773/austprescr.2017.053.
20. Grassi G, Biffi A, Seravalle G, et al. Sympathetic Neural Overdrive in the Obese and Overweight State. *Hypertension*. 2019;74(2):349-58. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12885.
21. Lasserson DS, Buclin T, Glasziou P. How quickly should we titrate antihypertensive medication? Systematic review modelling blood pressure response from trial data. *Heart*. 2011;97(21):1771-5. doi:10.1136/hrt.2010.221473.
22. Ionov M, Zvartau N, Semakova A, et al. Response rate and patients' characteristics associated with effective antihypertensive monotherapy. *Journal of Hypertension*. 2019;37(1):p e105. doi:10.1097/01.hjh.0000571352.43815.03.
23. Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens*. 2004;17(10):904-10. doi:10.1016/j.amjhyper.2004.05.017.
24. Fink JT, Magnan EM, Johnson HM, et al. Blood Pressure Control and Other Quality of Care Metrics for Patients with Obesity and Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018;25(4):391-9. doi:10.1007/s40292-018-0284-x.
25. Larina VN, Fedorova EV, Mikhailusova MP, Golovko MG. Problems of insufficient control of target blood pressure levels in the outpatient practice. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(1):7-14. (In Russ.) Ларина В.Н., Федорова Е.В., Михайлузова М.П., Головки М.Г. Проблемы недостаточного контроля целевого уровня артериального давления в амбулаторной практике. *Терапевтический архив*. 2021;93(1):7-14. doi:10.26442/00403660.2021.01.200586.
26. Raji A, Seely EW, Bekins SA, et al. Rosiglitazone improves insulin sensitivity and lowers blood pressure in hypertensive patients. *Diabetes Care*. 2003;26:172-8.
27. St John Sutton M, Rendell M, Dandona P, et al. A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(11):2058-64. doi:10.2337/diacare.25.11.2058.
28. Duggirala M, Cuddihy R, Cuddihy M, et al. Predictors of Blood Pressure Control in Patients With Diabetes and Hypertension Seen in Primary Care Clinics. *American Journal of Hypertension*. 2005;18(6):833-8. doi:10.1016/j.amjhyper.2004.12.016.
29. Fortuna RJ, Nagel AK, Rocco TA, et al. Patient experience with care and its association with adherence to hypertension medications. *Am J Hypertens*. 2017;31(3):340-5. doi:10.1093/ajh/hpx200.
30. Jankowska-Polańska B, Świątoniowska-Lonc N, Karniej P, et al. Influential factors in adherence to the therapeutic regime in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2021;173:108693. doi:10.1016/j.diabres.2021.108693.
31. Daniel AC, Veiga EV. Factors that interfere the medication compliance in hypertensive patients. *Einstein (Sao Paulo)*. 2013;11(3):331-7. doi:10.1590/s1679-45082013000300012.
32. Karakurt P, Kasikci M. Factors affecting medication adherence in patients with hypertension. *J Vasc Nurs*. 2012;30(4):118-26. doi:10.1016/j.jvn.2012.04.002.
33. Tibebe A, Mengistu D, Bulto LN. Adherence to prescribed antihypertensive medications and associated factors for hypertensive patients attending chronic follow-up units of selected public hospitals in Addis Ababa, Ethiopia. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2017;11(4):47-52.
34. Tilea I, Petra D, Voidazan S, et al. Treatment adherence among adult hypertensive patients: a cross-sectional retrospective study in primary care in Romania. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:625-35. doi:10.2147/PPA.S162965.
35. Boytsov SA, Karpov YuA, Logunova NA, et al. Ways to increase adherence to antihypertensive therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5202. (In Russ.) Бойцов С.А., Карпов Ю.А., Логунова Н.А. и др. Пути повышения приверженности к антигипертензивной терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2022; 27(9):5202. doi:10.15829/1560-4071-2022-5202.
36. Karpov YuA, Logunova NA, Kvasnikov BB, Khomitskaya YuV. New data from a subanalysis of the TRICOLOR study: antihypertensive effectiveness of the triple single-pill combination of amlodipine/indapamide/perindopril and predictors of effectiveness and blood pressure control in young patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5597. (In Russ.) Карпов Ю.А., Логунова Н.А., Квасников Б.Б., Хомицкая Ю.В. Новые данные субанализа исследования ТРИКОЛОП: антигипертензивная эффективность тройной фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла и предикторы эффективности и контроля артериального давления у молодых пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28