

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.12-008.331

## Приверженность больных артериальной гипертензией при использовании тройной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла (результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО)

Ж. Д. Кобалава, Е. А. Троицкая,  
М. А. Маркова, Ю. В. Хрулева  
Федеральное государственное автономное образовательное  
учреждение высшего образования «Российский университет  
дружбы народов», Москва, Россия

**Контактная информация:**  
Троицкая Елена Алексеевна,  
ФГАОУ ВО РУДН,  
ул. Вавилова, д. 61, Москва,  
Россия, 117292.  
E-mail: trelen@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию  
27.06.19 и принята к печати 14.08.19.*

### Резюме

**Цель исследования** — оценить изменения приверженности при назначении фиксированной комбинации амлодипина / индапамида / периндоприла аргинина (Трипликсам, Servier, Франция) в популяции наблюдательной программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО. **Материалы и методы.** Влияние фиксированной комбинации амлодипина / индапамида / периндоприла аргинина приверженность к лечению было оценено у 1554 участников программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО, заполнивших анкету приверженности на первом и последнем визите. Первичной целью исследования являлась динамика клинического артериального давления (АД) и амбулаторного АД при самоконтроле от визита 1 к визиту 4 и частота достижения целевого клинического АД < 140/90 мм рт. ст. через 3 месяца. Приверженность пациентов к лечению оценивали по специальному опроснику. **Результаты.** Назначение препарата привело к снижению систолического АД на 39,5 мм рт. ст., диастолического АД — на 18,8 мм рт. ст. через 3 месяца ( $p < 0,001$ ). Частота достижения целевого клинического АД составила 87%. Исходно высокая приверженность к лечению отмечена у 7,1 % пациентов, через 3 месяца — у 38,2 % ( $p < 0,01$ ). Средний балл приверженности вырос с  $2,9 \pm 1,6$  до  $5,0 \pm 1,1$  ( $p < 0,001$ ). Назначение фиксированной комбинации амлодипина / индапамида / периндоприла аргинина ассоциировалось с повышением доли мотивированных и осведомленных пациентов (с 38 % до 95,4 % и с 19,7 % до 67,3 % соответственно,  $p < 0,001$ ). **Заключение.** Хорошо переносимое снижение АД на фоне терапии фиксированной комбинацией амлодипина / индапамида / периндоприла аргинина сопровождается существенным повышением приверженности и мотивации пациентов к лечению даже в отсутствие специальных, целенаправленных мероприятий.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, приверженность к лечению, тройная фиксированная комбинация, амлодипин / индапамид / периндоприла аргинин

*Для цитирования:* Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А., Маркова М.А., Хрулева Ю.В. Приверженность больных артериальной гипертензией при использовании тройной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла (результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО). Артериальная гипертензия. 2019;25(3):285–294. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-285-294

## Medical adherence in hypertensive patients treated by triple fixed-dose combination of amlodipine / indapamide / perindopril arginine (results of the Study DOKAZATEL'STVO)

Zh. D. Kobalava, E. A. Troitskaya,  
M. A. Markova, Yu. V. Khruleva  
Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University),  
Moscow, Russia

**Corresponding author:**  
Elena A. Troitskaya,  
Peoples' Friendship University of Russia  
(RUDN University),  
61 Vavilova street, Moscow,  
117292 Russia.  
E-mail: trelen@yandex.ru

Received 27 June 2019;  
accepted 14 August 2019.

### Abstract

**Objective.** To estimate changes in medication adherence in patients treated with fixed-dose combination of amlodipine / indapamide / perindopril arginine included in DOKAZATEL'STVO observational study. **Design and methods.** Effects of the fixed-dose combination of amlodipine / indapamide / perindopril arginine on medication adherence were assessed in 1554 patients who filled in the questionnaire at baseline and at the last visit. Primary outcomes of the study included the change in the office and ambulatory (home blood pressure (BP) monitoring) systolic and diastolic BP from baseline to 3 months and rate of the achievement of target BP < 140/90 mmHg after 3-month treatment. Adherence was assessed by special questionnaire. **Results.** The fixed-dose combination of amlodipine / indapamide / perindopril arginine resulted in the decrease in systolic BP by 39.5 mmHg and diastolic BP by 18.8 mmHg after 3 months. Target office BP < 140/90 mmHg was achieved in 87%. High adherence at baseline was observed in 7,1 % patients, after 3 months of treatment — in 38,3 % ( $p < 0,001$ ). Mean adherence score increased from  $2,9 \pm 1,6$  to  $5,0 \pm 1,1$  ( $p < 0,001$ ). Study drug intake was associated with increase in motivation and awareness from 38 % to 95,4 % and from 19,8 % to 67,3 %, respectively ( $p < 0,001$  for trend). **Conclusions.** The administration of the fixed-dose combination of amlodipine / indapamide / perindopril arginine was associated with well tolerated BP decrease and significant increase in medication adherence and motivation even in the absence of specific targeted interventions.

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

*For citation:* Kobalava ZhD, Troitskaya EA, Markova MA, Khruleva YuV. Medical adherence in hypertensive patients treated by triple fixed-dose combination of amlodipine / indapamide / perindopril arginine (results of the Study DOKAZATEL'STVO). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(3):285–294. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-285-294

### Введение

Достижение контроля над артериальной гипертензией (АГ) — важнейшая стратегия профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Эффективность антигипертензивной терапии (АГТ) определяется не только выбором врачом оптимального терапевтического режима, но и привер-

женностью пациентов к назначенному лечению. Недостаточная приверженность к терапии наряду с терапевтической инертностью — одна из основных причин недостаточного контроля артериального давления (АД) в популяции [1–7], ассоциирующаяся с повышением сердечно-сосудистого риска [8–9].

По данным российского многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, распространенность АГ в России составляет 44 %. Несмотря на высокую осведомленность о наличии АГ (73,1 %), регулярную терапию принимают лишь 50,5 % пациентов (39,5 % мужчин и 60,9 % женщин), эффективно лечатся лишь 49,2 %, а контролируют АД лишь 22,7 % пациентов с АГ [10]. Недавний метаанализ 28 исследований показал, что 45,2 % пациентов с АГ не привержены терапии, а у 83,7 % неприверженных пациентов отмечалась неконтролируемая АГ [11].

Акцент на важности оценки приверженности к лечению как основного фактора контроля АД — одна из особенностей современных европейских и американских рекомендаций по АГ [1, 12]. Переносимость, эффективность и удобство для больного выбранного режима терапии — факторы, определяющие приверженность к лечению. Известно, что существует обратная зависимость между количеством принимаемых препаратов и комплаентностью. Важнейшей задачей последних рекомендаций по АГ является упрощение терапевтических стратегий с целью улучшения приверженности к лечению и контроля АД за счет назначения фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов большинству пациентов. При этом назначение трехкомпонентной фиксированной комбинации блокатора ренин-ангиотензиновой системы, антагониста кальция и диуретика рассматривается как второй этап в алгоритме лечения АГ при недостижении целевого АД на фоне двухкомпонентной терапии [1]. Фиксированная комбинация амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина (Трипликсам, оригинальная комбинация фармацевтической компании «Сервье», Франция) состоит из компонентов, благоприятные эффекты которых в отношении жестких конечных точек подтверждены большим количеством исследований [13–20]. Антигипертензивная эффективность и безопасность данной комбинации продемонстрирована в открытых наблюдательных исследованиях PAINТ, PIANIST, PETRA и ТРИУМФ [21–24].

Программа ДОКАЗАТЕЛЬСТВО была задумана с целью изучения антигипертензивной эффективности и безопасности Трипликсама и изменения приверженности к лечению при его назначении пациентам с АГ в реальной клинической практике [25]. Для реализации программы были привлечены врачи-терапевты и кардиологи первичного звена медицинской помощи, которые включили в нее более полутора тысяч пациентов. Основные результаты показали, что применение фиксированной комбинации амлодипина / индапамида / периндоприла ар-

гинина в реальной клинической практике позволяет достичь целевого АД более чем у 85 % больных, у которых в большинстве случаев предшествующее лечение было недостаточно эффективным.

### Материалы и методы

Протокол программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО и ее основные результаты были опубликованы ранее [25]. В программу включено 1599 пациентов с установленной эссенциальной АГ, подтвержденной не менее 3 месяцев назад. Исследуемый препарат мог быть назначен пациентам с отсутствием контроля АГ на фоне предшествующей терапии или тем, кому врач решал заменить эффективную свободную тройную комбинацию указанных препаратов на фиксированную. Не рекомендовалось включать пациентов с симптоматической АГ, хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса, сахарным диабетом (СД) 1-го типа или декомпенсацией СД 2-го типа, тяжелой патологией печени и почек, находящихся на диализной терапии, беременных, лиц, участвующих в другом параллельном клиническом исследовании, госпитализированных или планирующих госпитализацию в ходе программы, имеющих противопоказания или анамнез непереносимости любого компонента препарата. Трипликсам назначали в одной из четырех возможных дозировок на 3 месяца после подписания пациентом формы информированного согласия. Первичными целями являлись динамика клинического и амбулаторного систолического и диастолического АД (САД и ДАД) от визита 1 к визиту 4 и частота достижения целевого АД. В качестве вторичных критериев эффективности оценивали количество больных, достигших целевого САД и ДАД, и число больных, ответивших на лечение. Для клинического АД целевым уровнем считали значения  $< 140 / < 90$  мм рт. ст., для амбулаторного —  $< 135 / < 85$  мм рт. ст. [25].

### *Оценка приверженности пациентов к антигипертензивной терапии*

Приверженность оценивали на основании заполнения специальной анкеты из 6 вопросов на первом и последнем визитах (табл. 1) [26]. Пациентов просили ответить на вопросы, которые наиболее точно отражали характер приема антигипертензивных препаратов в течение последнего месяца. За каждый ответ «да» начисляли 0 баллов, за ответ «нет» — 1 балл. При ответе «нет» на все предложенные вопросы приверженность оценивалась как «хорошая»; при ответе «да» на 1–2 вопроса — как «умеренная». Отсутствие приверженности регистрировалось при ответе «да» на 3 и более вопросов.

Характер вопросов позволял также дополнительно косвенно оценить мотивацию и осведомленность пациентов о лечении: вопросы 1, 3 и 6 и вопросы 3 и 5 соответственно. Количество баллов 0–1 свидетельствовало о низкой мотивации или, соответственно, низкой осведомленности, 2–3 — о высокой мотивации или высокой осведомленности [27]. В анализ включали результаты пациентов, заполнивших опросник на первом и последнем визите.

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

### Результаты

*Эффективность и переносимость фиксированной комбинации амлодипина / индапамида / периндоприла аргинина*

Общая характеристика пациентов, включенных в анализ, изменения приверженности к терапии, представлены в таблице 2. АГТ перед включением получали 98,3 % больных: монотерапию — 11,6 % пациентов, комбинированную — 86,7 %: среди них 2 препарата получали 38,2 % больных, три — 34,2 %, четыре — 13,1 %, пять — 1,2 %. Фиксированные комбинации получали лишь 14,1 % больных.

Максимальные и субмаксимальные дозы фиксированной комбинации амлодипина / индапамида / периндоприла аргинина были назначены у 59,7 % больных: дозу 5/2,5/10 мг получали 33,7 % пациентов, дозу 10/2,5/10 мг — 23 %. Минимальная доза 5/1,25/5 мг была назначена у 35,5 %. Реже всего использовалась доза 10/1,25/5 мг — у 7,8 %.

У большинства пациентов доза препарата в ходе исследования не менялась: к моменту завершения программы дозу 5/1,25/5 мг получали 32,7 %, дозу 10/1,25/5 мг — 7,5 %, дозу 5/2,5/10 мг — 33,9 % и дозу 10/2,5/10 мг — 26 % пациентов. Фиксированную комбинацию амлодипина / индапамида / периндоприла аргинина без дополнительных антигипертензивных препаратов получали 49,4 % пациентов [25].

Назначение препарата привело к снижению САД на 39,5 мм рт. ст., ДАД — на 18,8 мм рт. ст. через 3 месяца ( $p < 0,01$ ). К последнему визиту целевого клинического АД достигли 87 % пациентов (табл. 3).

Терапия фиксированной комбинацией амлодипина / индапамида / периндоприла аргинина хорошо переносилась пациентами. В общей сложности нежелательные явления зафиксированы у 8 пациентов. Отмечены 2 серьезных нежелательных явления, не связанные с приемом препарата (оба пациента преждевременно выбыли из исследования), и 6 несерьезных, среди которых наиболее частыми были отеки нижних конечностей ( $n = 3$ ), головокружение ( $n = 2$ ) и головная боль ( $n = 2$ ) [25].

*Изменение приверженности к антигипертензивной терапии на фоне назначения фиксированной комбинации амлодипина / индапамида / периндоприла аргинина*

По данным анкетирования при включении в исследование, высоко приверженными к лечению (6 баллов при ответе на вопросы анкеты) были 111 (7,1 %) пациентов, а средний балл приверженности составлял  $2,9 \pm 1,6$ . Через 3 месяца количество пациентов с высокой приверженностью увеличилось до 594 (38,2 %) (рис. 1), а средний балл приверженности составил  $5,0 \pm 1,1$  ( $p < 0,001$ ) по сравнению с исходным баллом.

При анализе факторов, которые могли оказать потенциальное влияние на приверженность к терапии, пациенты с высокой и умеренной при-

Таблица 1

### ВОПРОСЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПРИВЕРЖЕННОСТИ В ПРОГРАММЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВО [26]

|                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Этим утром Вы забыли принять свой препарат?                                                                                             |
| С момента предыдущей консультации израсходовали ли Вы свой препарат?                                                                    |
| Принимали ли Вы когда-либо Ваш препарат позднее, чем обычно Вы принимаете его?                                                          |
| Пропускали ли Вы когда-либо прием препарата потому, что в отдельные дни забывали об этом?                                               |
| Пропускали ли Вы когда-либо прием препарата потому, что в отдельные дни Вы чувствовали, что препарат приносит больше вреда, чем пользы? |
| Считаете ли Вы, что Вы принимаете слишком много таблеток?                                                                               |

Таблица 2

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ОЦЕНКУ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ТЕРАПИИ**  
(n = 1554)

| Параметр                                     | Значение       |
|----------------------------------------------|----------------|
| Мужчины, n (%)                               | 610 (39,2)     |
| Возраст, годы, M ± SD                        | 61,6 ± 10,1    |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M ± SD              | 29,4 ± 4,7     |
| АО, n (%)                                    | 619 (39,8)     |
| Курение, n (%)                               | 315 (20,3)     |
| Дислипидемия, n (%)                          | 1039 (66,9)    |
| СД, n (%)                                    | 294 (18,9)     |
| ИБС, n (%)                                   | 619 (39,8)     |
| Инсульт / ТИА в анамнезе, n (%)              | 140 (9,0)      |
| ХСН, n (%)                                   | 284 (18,3)     |
| ЗПА, n (%)                                   | 131 (8,4)      |
| Патология почек, n (%)                       | 107 (6,9)      |
| Длительность АГ, лет, Me (IQR)               | 9,2 (5,3;16,3) |
| Средний возраст диагностики АГ, годы, M ± SD | 50,3 ± 8,9     |

**Примечание:** ИМТ — индекс массы тела; АО — абдоминальное ожирение; СД — сахарный диабет; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ЗПА — заболевание периферических артерий; АГ — артериальная гипертензия.

Таблица 3

**ДИНАМИКА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ  
НА ФОНЕ НАЗНАЧЕНИЯ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ АМЛОДИПИНА,  
ИНДАПАМИДА И ПЕРИНДОПРИЛА АРГИНИНА (n = 1554)\***

| Показатель              | Исходно      | 2 недели     | 1 месяц    | 3 месяца     |
|-------------------------|--------------|--------------|------------|--------------|
| САД, мм рт. ст., M ± SD | 165,5 ± 15,3 | 142,7 ± 13,5 | 132,3 ± 14 | 126,0 ± 16,4 |
| ДАД, мм рт. ст., M ± SD | 96,1 ± 9,7   | 85,3 ± 8,3   | 80,2 ± 9,0 | 77,3 ± 10,7  |
| ЧСС, уд/мин, M ± SD     | 74,5 ± 9,2   | 70,8 ± 6,9   | 68,9 ± 7,8 | 67,3 ± 9,5   |

**Примечание:** \* —  $p < 0,01$  для каждого последующего значения по сравнению с предыдущим и исходным; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 4

**СРЕДНИЙ БАЛЛ ПРИВЕРЖЕННОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОТЕНЦИАЛЬНО ВЛИЯЮЩИХ ФАКТОРОВ**

| Параметр                 | Средний балл приверженности<br>(M ± SD) | p      |
|--------------------------|-----------------------------------------|--------|
| Исходно                  |                                         |        |
| Патология почек          |                                         |        |
| Нет                      | 2,9 ± 1,6                               | 0,04   |
| Да                       | 2,6 ± 1,5                               |        |
| Степень АГ               |                                         |        |
| 1-я                      | 3,1 ± 1,6                               | < 0,05 |
| 2-я                      | 2,9 ± 1,5**                             |        |
| 3-я                      | 2,7 ± 1,6*                              |        |
| 3 месяца                 |                                         |        |
| Инсульт / ТИА в анамнезе |                                         |        |
| Да                       | 4,8 ± 1,1                               | 0,01   |
| Нет                      | 5,0 ± 1,1                               |        |
| Дислипидемия             |                                         |        |
| Да                       | 4,9 ± 1,1                               | 0,003  |
| Нет                      | 5,1 ± 1,1                               |        |

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; ТИА — транзиторная ишемическая атака; \* —  $p < 0,05$  по сравнению с артериальной гипертензией 2-й степени,  $p < 0,01$  по сравнению с артериальной гипертензией 1-й степени; \*\* —  $p < 0,05$  по сравнению с артериальной гипертензией 1-й степени.

верженностью были объединены в одну группу (4–6 баллов,  $n = 532$ ) и сопоставлены с группой низкой приверженности (0–3 балла,  $n = 1022$ ). Показано, что в группе с низкой приверженностью чаще были пациенты с анамнезом ишемической болезни сердца (41,8 % против 36,4 %,  $p = 0,038$ ), у них чаще выявлялась 3-я степень АГ (26,4 % против 17,5 %,  $p < 0,001$ ) и, соответственно, было выше исходное АД ( $166,6 \pm 15,8 / 97,1 \pm 9,7$  против  $163,1 \pm 13,9 / 94,4 \pm 9,5$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ). Значимых различий по возрасту, анамнезу инсульта, функции почек, длительности АГ, количеству принимаемых препаратов выявлено не было. Более низким исходным баллом приверженности характеризовались пациенты с патологией почек в анамнезе, чем без нее, а также пациенты со второй и третьей степенью АГ по сравнению с первой. Через 3 месяца лечения более низкая приверженность к лечению была выявлена у пациентов с анамнезом инсульта (или транзиторной ишемической атаки) или дислипидемией по сравнению с пациентами без данных состояний (табл. 4). Не обнаружено различий по баллу приверженности между группами, выделенными в зависимости от других факторов риска и сопутствующих заболеваний, количества принимаемых исходно препаратов и приема фиксированных/свободных комбинаций.

Следует отметить, что величина балла приверженности и доля приверженных к лечению пациентов не различались среди достигших и не достигших целевого АД.

#### Мотивация лечения и осведомленность

Средний балл мотивации при включении в исследование составил  $1,3 \pm 0,9$ , 38 % пациентов характеризовались высокой мотивацией. Через 3 месяца лечения фиксированной комбинацией амлодипина / индапамида / периндоприла аргинина

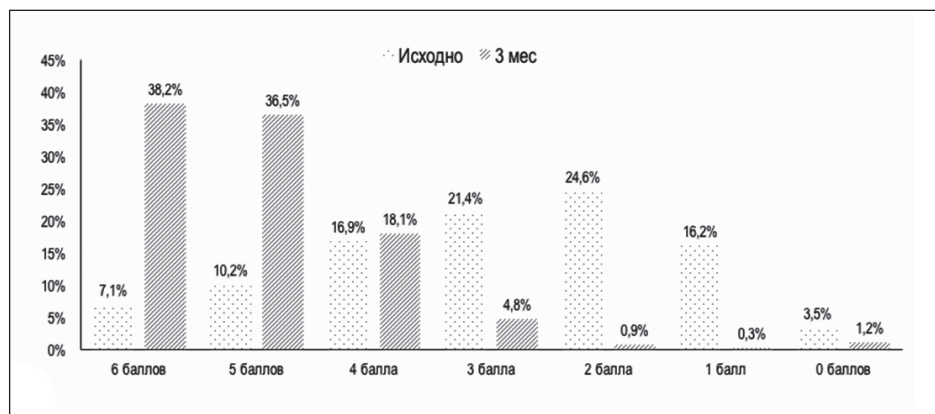
средний балл мотивации увеличился до  $2,6 \pm 0,6$ , а пропорция мотивированных на лечение больных выросла до 95,4 % ( $p < 0,001$ ). При включении в исследование 19,7 % больных характеризовались высокой осведомленностью, средний ее балл составил  $0,9 \pm 0,7$ . Через 3 месяца лечения доля пациентов с высокой осведомленностью выросла до 67,3 %, средний балл по шкале осведомленности — до  $1,7 \pm 0,5$  ( $p < 0,001$ ).

Исходно в группе наблюдения доминировали пациенты с низкой мотивацией и низкой осведомленностью (61,5 %), а 19,1 % характеризовались высокой мотивацией и осведомленностью. Через 3 месяца участия в программе и лечения фиксированной комбинацией амлодипина / индапамида / периндоприла аргинина пропорция пациентов с низкими осведомленностью и мотивацией уменьшилась более чем в 10 раз, а доля осведомленных и мотивированных больных возросла почти в 3,5 раза (рис. 2).

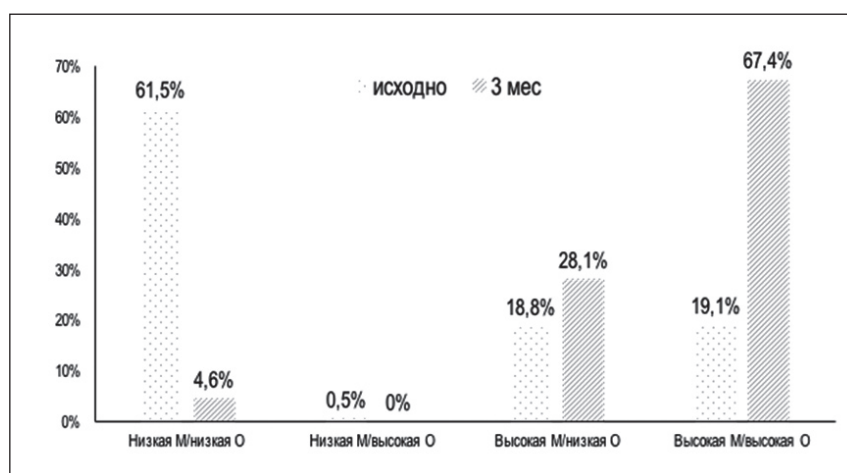
#### Обсуждение

Приверженность пациентов к назначенному лечению — одно из необходимых условий успешного лечения любого хронического заболевания. Проблема приверженности к АГТ занимает особое место в связи с ее широкой распространенностью и негативным влиянием на сердечно-сосудистый риск. Залог успеха АГТ — ее своевременное начало, адекватно подобранный терапевтический режим и приверженность пациентов к рекомендованному лечению. Низкая приверженность часто имитирует резистентность АГ к терапии и приводит к необоснованным обследованиям и назначению большого количества дополнительных препаратов. Данные из реальной клинической практики свидетельствуют о том, что около половины пациентов с ложной резистентной АГ на самом деле не привержены те-

**Рисунок 1. Изменение приверженности к лечению в ходе приема фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина**



Примечание: \* —  $p < 0,001$  для каждой категории значений через 3 месяца по сравнению с исходными.

**Рисунок 2. Распределение пациентов по уровню мотивации и осведомленности в ходе терапии**

**Примечание:** М — мотивация, О — осведомленность; \* —  $p < 0,001$  по сравнению с исходными данными в каждой категории.

рации [28]. По разным данным от 33 % до 50 % пациентов прекращают принимать назначенные препараты в течение 6–12 месяцев после инициации лечения [1]. В этой связи особое значение приобретает выбор оптимальной стратегии подбора препаратов как при инициации терапии, так и при ее коррекции в случае недостижения целевого АД. Очевидно, что быстрый антигипертензивный эффект в сочетании с назначением более простых режимов приема препарата, применением препаратов более длительного действия и уменьшением количества принимаемых таблеток позволяют улучшить приверженность и снизить сердечно-сосудистый риск за счет стойкого контроля АД. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что назначение фиксированных комбинаций по сравнению со свободными ассоциировано со снижением частоты прекращения лечения и улучшением приверженности [29–33], а также со снижением 5-летнего риска сердечно-сосудистых исходов на 24 % [34].

Программа ДОКАЗАТЕЛЬСТВО, проведенная в условиях реальной клинической практики, была организована для оценки антигипертензивной эффективности и безопасности фиксированной комбинации амлодипина / индапамида / периндоприла аргинина и ее влияния на приверженность пациентов к лечению. Назначение Трипликсама позволило достичь целевого АД более чем у 85 % пациентов, у большинства из которых (87 %) имелся опыт предыдущей неэффективной комбинированной АГТ, чаще в виде свободных комбинаций. Помимо не вызывающей сомнений значительной антигипертензивной эффективности и безопасности, было продемонстрировано значение выбранного режима для повышения приверженности пациентов к лечению, в том числе таких ее составляющих, как мотивация

и осведомленность. Если изначально приверженными к терапии были 34,2 % участников, то через 3 месяца приема препарата пропорция приверженных выросла до 92,7 %, причем доля пациентов с наивысшим баллом приверженности по анкете выросла на 31 %.

Значительная приверженность терапии при назначении фиксированной комбинации амлодипина / индапамида / периндоприла аргинина ранее продемонстрирована в открытом многоцентровом наблюдательном исследовании, включавшем 2285 пациентов с АГ, наблюдавшимися врачами частной практики в Греции (все получали данную фиксированную комбинацию на момент включения). Применение препарата было ассоциировано со значительным снижением АД в течение 4 месяцев и стойкой приверженностью к лечению, оцененной по опроснику Hill-Bone [35].

Улучшение приверженности, мотивации и осведомленности пациентов при назначении фиксированной комбинации в российской популяции было ярко продемонстрировано в программе КОНСТАНТА, в которой изучалась эффективность фиксированной комбинации периндоприла/амлодипина ( $n = 2617$  пациентов). В целом доля приверженных к лечению больных выросла на 39 %, что соотносится с результатами программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО [27].

Следует учитывать, что в программе ДОКАЗАТЕЛЬСТВО не проводились вмешательства, специально направленные на обучение пациентов и повышение их мотивации. Таким образом, полученные результаты в первую очередь отражают быстрый и стойкий антигипертензивный эффект препарата и его хорошую переносимость. Еще одним фактором, вероятно, оказавшим влияние на улучшение



cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation*. 2009;120(16):1598–1605. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.830299

6. Elliott WJ. What factors contribute to the inadequate control of elevated blood pressure? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10 (1Suppl):20–26.

7. van Kleef ME, Spiering W. Hypertension: overly important but under-controlled. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(3suppl):36–43. doi:10.1177/2047487317709116

8. Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, Urquhart J. Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertension*. 2013;62(2):218–225. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00687

9. Corrao G, Parodi A, Nicotri F, Zamboni A, Merlino L, Cesana G et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2011;29(3):610–618. doi:10.1097/HJH.0b013e328342ca97

10. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Девев А. Д., Артамонова Г. В., Гатагонова Т. М. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;14 (4):4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14 [Boytsov SA, Balanova YA, Shalnova SA, Deev AD, Artamonov GV, Gatagonov TM et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. by the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14. In Russian].

11. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Elnour AA. Nonadherence to antihypertensive drugs: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(4): e5641. doi:10.1097/MD.0000000000005641

12. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269–1324. doi:10.1161/HYP.0000000000000066

13. Rodriguez-Granillo GA, Vos J, Bruining N, Garcia-Garcia HM et al. Long-term effect of perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the perindopril's prospective effect on coronary atherosclerosis by angiography and intravascular ultrasound evaluation [PERSPECTIVE] study). *Am J Cardiol*. 2007;100(2):159–163. doi:10.1016/j.amjcard.2007.02.073

14. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, Simoons ML, Bertrand M, Parrinello G et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res*. 2007;73(1):237–246. doi:10.1016/j.cardiores.2006.10.021

15. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation*. 2000;102(13):1503–1510

16. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366 (9489):895–906. doi:10.1016/S0140-6736(05)67185-1

17. Leenen FH, Nwachuku CE, Black HR, Cushman WC, Davis BR, Simpson LM et al. Clinical events in high-risk hypertensive patients randomly assigned to calcium channel blocker versus angiotensin-converting enzyme inhibitor in the

antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Hypertension*. 2006;48(3):374–384. doi:10.1161/01.HYP.0000231662.77359.de

18. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358(9287):1033–1041. doi:10.1016/S0140-6736(01)06178-5

19. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Nachev C et al. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens*. 2003;21 (12):2409–2417. doi:10.1097/01.hjh.0000084782.15238.a2

20. Chalmers J, Arima H, Woodward M, Mancia G, Poulter N, Hirakawa Y et al. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension*. 2014;63(2):259–264. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02252

21. Tóth K, PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(2):137–145. doi:10.1007/s40256-014-0067-2

22. Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. *Clin Drug Investig*. 2014;34(10):701–708. doi:10.1007/s40261-014-0223-0

23. Abraham G, Dezső C. The antihypertensive efficacy of the triple fixed combination of perindopril, indapamide and amlodipine: the Results of the PETRA Study. *Adv Ther*. 2017;34(7):1753–1763. doi:10.1007/s12325-017-0572-1

24. Лутай М. І. Від імені учасників дослідження ТРІУМФ. Ефективність комбінованої терапії артеріальної гіпертензії в Україні: результати багатоцентрового дослідження ТРІУМФ. Український кардіологічний журнал. 2016;4:17–28. [Lutay MI, on behalf of the TRIUMF multicenter study group. Efficiency of the combined treatment of arterial hypertension in Ukraine: results of the TRIUMF multicenter study. 2016;4:17–28. In Ukrainian].

25. Кобалава Ж. Д., Троицкая Е. А., Толкачев В. В. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием тройной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО. Кардиология. 2018;58(9):21–30. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.9.10170> [Kobalava ZD, Troitskaya EA, Tolкачева VV. Combined therapy of arterial hypertension with a triple fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril arginine in real clinical practice: the organization and the main results of the DOKAZATEL'STVO (Proof) Study. *Kardiologiya*. 2018;58(9):21–30. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.9.10170>. In Russian].

26. Girerd X, Radauceanu A, Achard JM, Fourcade J, Tournier B, Brillet G et al. Evaluation of patient compliance among hypertensive patients treated by specialists. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2001;94(8):839–842.

27. Котовская Ю. В., Виллевалде С. В., Тигай Ж. Г., Кобалава Ж. Д. Приверженность, мотивация и осведомленность больных артериальной гипертензией при лечении фиксированной комбинацией периндоприла А и амлодипина (результаты исследования КОНСТАНТА). Терапевтический архив (архив до 2018 года). 2015;87(2):64–69. [Kotovskaya Yu V, Villevallde SV, Tigai ZhG, Kobalava ZhD. Hypertensive patients' adherence, motivation, and awareness during fixed-dose perindopril A and amlodipine combination treatment (Results of the CONSTANTA

trial). Ter Arkh. 2015;87(2):64–69. In Russian]. <https://doi.org/10.17116/terarkh201587264-69>

28. McCallum L. Hypertension — state of the art 2017. Clin Med (Lond). 2017;17(4):338–340. doi:10.7861/clinmedicine.17-4-338

29. Márquez PHP, Torres OH, San-José A, Vidal X, Agustí A, Formiga F et al. Potentially inappropriate antihypertensive prescriptions to elderly patients: results of a prospective, observational study. Drugs Aging. 2017;34(6):453–466. doi:10.1007/s40266-017-0452-z

30. Petrák O, Zelinka T, Štrauch B, Rosa J, Šomlóová Z, Indra T et al. Combination antihypertensive therapy in clinical practice. The analysis of 1254 consecutive patients with uncontrolled hypertension. J Hum Hypertens. 2016;30(1):35–39. doi:10.1038/jhh.2015.24

31. Al-Ganmi AH, Perry L, Gholizadeh L, Alotaibi AM. Cardiovascular medication adherence among patients with cardiac disease: a systematic review. J Adv Nurs. 2016;72(12):3001–3014. doi:10.1111/jan.13062

32. Yang W, Chang J, Kahler KH, Fellers T, Orloff J, Wu EQ et al. Evaluation of compliance and health care utilization in patients treated with single pill vs. free combination antihypertensives. Curr Med Res Opin. 2010;26(9):2065–2076. doi:10.1185/03007995.2010.494462

33. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med. 2007;120(8):713–719. doi:10.1016/j.amjmed.2006.08.033

34. Belsey JD. Optimizing adherence in hypertension: a comparison of outcomes and costs using single tablet regimens vs individual component regimens. J Med Econ. 2012;15(5):897–905. doi:10.3111/13696998.2012.689792

35. Tsioufis K, Douma S, Kallistratos MS, Manolis AJ. Effectiveness and adherence to treatment with perindopril / indapamide / amlodipine single-pill combination in a Greek Population with hypertension. Clin Drug Investig. 2019;39(4):385–393. doi:10.1007/s40261-019-00761-0

#### Информация об авторах

Кобалава Жанна Давидовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН;

Троицкая Елена Алексеевна — доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН;

Маркова Мария Анатольевна — доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН;

Хрулева Юлия Викторовна — ординатор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН.

#### Author information

Zhanna D. Kobalava, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of the Internal Diseases with the Course of Cardiology and Functional Diagnostics. Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University);

Elena A. Troitskaya, MD, PhD, Associate Professor, Department of the Internal Diseases with the Course of Cardiology and Functional Diagnostics. Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University);

Maria A. Markova, MD, Associate Professor, Department of the Internal Diseases with the Course of Cardiology and Functional Diagnostics. Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University);

Yulia V. Khruleva, MD, Postgraduate Student, Department of the Internal Diseases with the Course of Cardiology and Functional Diagnostics. Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University).