

# Современные рекомендации и реальная клиническая практика: результаты исследования СИЛА

Оксана Андреевна Кисляк<sup>1\*</sup>, Ирина Ивановна Чукаева<sup>1</sup>,

Владимир Анатольевич Выгодин<sup>2</sup>, от имени участников исследования СИЛА

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова  
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины  
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность фиксированных комбинаций амлодипин/периндоприл и амлодипин/индапамид/периндоприл у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ) в реальной клинической практике.

**Материал и методы.** В многоцентровое наблюдательное исследование были включены 16 144 пациента с неконтролируемой АГ. Впоследствии 6% пациентов были исключены по причине нарушений протокола. Подлежали итоговому анализу – 15 193 пациента. Всем им были назначены фиксированные комбинации амлодипин/периндоприл либо амлодипин/индапамид/периндоприл. Пациенты самостоятельно приобретали назначенные им препараты. Исследование продолжалось в течение 3 мес, во время которых производилось офисное измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений. Исследователи в установленном порядке фиксировали нежелательные явления и оценивали эффективность и безопасность терапии по 7-балльной шкале.

**Результаты.** Исходно у пациентов была диагностирована АГ (1 степени – 25% случаев, 2 степени – 60%, 3 степени – 15% случаев). Средний уровень систолического АД был 164,2±11,4 мм рт.ст., диастолического – 94,8±8,1 мм рт.ст. Пациенты в 85-89% случаев (в разных регионах) получали антигипертензивную терапию. Ингибиторы АПФ использовали 50-54% пациентов, блокаторы рецепторов ангиотензина – 19-23%, антагонисты кальция – 24-31%, тиазидные диуретики – 29-36%, бета-адреноблокаторы – 27-32%. Монотерапия ингибиторами АПФ использовалась у 12-18% пациентов, монотерапия остальными антигипертензивными препаратами – у 1-4%. Средний возраст пациентов составил 60,5 лет, средний индекс массы тела – 29,3 кг/м<sup>2</sup>, 43% пациентов относились к группе очень высокого риска по шкале SCORE. Полученная терапия: фиксированная комбинация амлодипин/периндоприл (54%) и амлодипин/индапамид/периндоприл (46%) в различных дозировках. По итогам трехмесячного курса терапии были получены следующие результаты: 88% пациентов достигли целевых значений АД (среди пациентов, которые принимали двухкомпонентную комбинацию – 92%, трехкомпонентную – 85%). Динамика АД от исходного уровня к 3-му визиту: систолическое – снижение на 36,6±11,4 мм рт.ст. (на 22,0±5,9%), диастолическое – снижение на 15,6±8,5 мм рт.ст. (на 16,0±8,1%), пульсовое давление снизилось на 21,0±11,4 мм рт.ст. (на 28,8±13,9%). Исследователи оценили эффективность терапии на 6,90±0,37 балла из 7 возможных, а средний уровень безопасности по такой же 7-балльной шкале составил 6,92±0,35 балла. Нежелательные явления были зафиксированы у 257 больных, что составило всего 1,7% от численности пациентов, которые подлежали итоговому анализу.

**Заключение.** Использование фиксированных комбинаций амлодипин/периндоприл и амлодипин/индапамид/периндоприл позволяет быстро достичь целевых цифр АД у большинства пациентов. Терапия сопровождается малым количеством нежелательных явлений.

**Ключевые слова:** фиксированная комбинация, амлодипин, индапамид, периндоприл, артериальная гипертензия.

**Для цитирования:** Кисляк О.А., Чукаева И.И., Выгодин В.А. Современные рекомендации и реальная клиническая практика: результаты исследования СИЛА. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(2):166-173. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-166-173

## Modern Recommendations and Real Clinical Practice: the Results of the SILA Study

Oksana A. Kislyak<sup>1\*</sup>, Irina I. Chukaeva<sup>1</sup>, Vladimir A. Vygodin<sup>2</sup>, on behalf of participants of the SILA study

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

<sup>2</sup> National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

**Aim.** To assess efficacy and safety of single-pill combination (SPC) amlodipine/perindopril and amlodipine/indapamide/perindopril in patients with uncontrolled hypertension (HT) in routine clinical practice.

**Material and methods.** 16144 patients with uncontrolled HT were included into this multicenter observational study. Eventually 6% of patients were excluded owing to violations of protocol. 15193 patients became subjects to the final statistical analysis; they all were prescribed with single-pill combination amlodipine/perindopril or amlodipine/indapamide/perindopril and subsequently purchased these drugs. Study lasted for 3 months; during this time researchers performed office blood pressure (BP) and heart rate measurements on a monthly basis. Additionally, the researchers registered adverse effects and assessed efficacy and safety using 7-point scale.

**Results.** Initially, patients had an average systolic BP of 164.2±11.4 mm Hg, diastolic BP – 94.8±8.1 mm Hg, and they also had antihypertensive therapy in 85-89% of cases (in different regions). Patients received ACE inhibitors in 50-54% of cases, angiotensin receptor blockers – in 19-23%, calcium channel blockers – in 24-31%, thiazide diuretics – in 29-36%, beta-blockers – in 27-32%. Monotherapy with ACE inhibitors was used in 12-18% of patients, and monotherapy with other antihypertensive drugs – in 1-4%. Mean age was 60.5 years, mean body mass index – 29.3 kg/m<sup>2</sup>, 43% of patients had a very high risk by SCORE scale. Prescribed therapy: SPCs amlodipine/perindopril (54%) and amlodipine/indapamide/perindopril (46%) in different doses. By the end of treatment course, the following results have been got: 88% of patients achieved target BP levels (92% and 85% among patients who took SPCs amlodipine/perindopril and amlodipine/indapamide/perindopril, respectively). Systolic BP decreased by 36.6±11.4 mm Hg (22.0±5.9%), diastolic BP – by 15.6±8.5 mm Hg (16.0±8.1%), pulse BP decreased by 21.0±11.4 mm Hg (28.8±13.9%). Mean efficacy assessment rate was 6.9±0.37 points out of 7; mean safety assessment rate was 6.9±0.37 points out of 7. Adverse events were recorded in 257 patients, which constituted 1.7% of the entire patients' population.

**Conclusion.** Using SPC amlodipine/perindopril and amlodipine/indapamide/perindopril is associated with fast achievement of the target BP levels among most patients with a small number of adverse effects.

**Keywords:** single-pill combination, amlodipine, indapamide, perindopril, arterial hypertension.

**For citation:** Kislyak O.A., Chukaeva I.I., Vygodin V.A. Modern recommendations and real clinical practice: the results of the SILA study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(2):166-173. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-166-173

\* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kisliakoa@mail.ru

Received / Поступила: 01.04.2019

Accepted / Принята в печать: 07.04.2019

В настоящее время лечение артериальной гипертензии (АГ) является одной из важнейших задач здравоохранения в системе первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Значительная распространенность АГ, доказанное ее влияние не только на сердечно-сосудистую заболеваемость, но и на смертность от инфаркта миокарда, мозгового инсульта, сердечной недостаточности определяют значение совершенствования фармакотерапии АГ для улучшения приверженности пациентов к лечению с достижением у них целевых уровней артериального давления (АД).

Современные Европейские (2018) и Российские рекомендации (2019) по диагностике и лечению АГ предлагают усовершенствованные алгоритмы лечения АГ в различных клинических ситуациях [1,2]. Основанием для существенного их обновления стали, прежде всего, неудовлетворительные показатели эффективности лечения АГ в мире – целевое АД достигается менее чем у 50% пациентов. В Российской Федерации по данным исследования ЭССЕ-РФ контроль АД достигается только у 15% мужчин и 30% женщин с АГ [3], поэтому и для нашей страны улучшение лечебных методик в практическом здравоохранении является актуальной задачей.

Стоит также учитывать тот факт, что выполнение современных рекомендаций в практическом здравоохранении становится все более сложным в связи с тем, что предлагаются новые целевые уровни АД у пациентов высокого риска и больных с сопутствующими ССЗ. Несмотря на то, что первичной целью при лечении АГ остается уровень <140/90 мм рт.ст., в настоящее время предлагается у пациентов моложе 65 лет с ишемической болезнью сердца (ИБС), церебро-васкулярными заболеваниями, сахарным диабетом (СД), периферическим атеросклерозом, поражениями органов-мишеней стремиться к достижению АД 130/70 мм рт.ст., а при хорошей переносимости рекомендуется снижать систолическое АД <130 мм рт.ст, но не ниже 120 мм рт.ст.

Новые алгоритмы лечения были предложены еще и потому, что для достижения целевого АД большинство пациентов нуждаются в комбинированном лече-

нии, так как монотерапия обычно неэффективна. Особенно важно, что пошаговый подход при начале лечения с монотерапии продемонстрировал не только низкую эффективность, но и отрицательное влияние на приверженность пациентов к лечению при последующем назначении комбинаций антигипертензивных препаратов, так как пациенты часто отказывались от «многотаблеточного лечения» и возвращались к монотерапии, даже несмотря на ее неэффективность.

Установлены предпочтительные и рекомендуемые комбинации антигипертензивных препаратов на разных этапах терапии. Такими комбинациями, начиная с первого этапа, являются комбинации ингибитора АПФ (ИАПФ) или блокатора рецепторов ангиотензина (БРА) с блокатором кальциевых каналов (БКК) или тиазидным диуретиком (ТД). На втором этапе, если целевое АД не достигнуто, предлагается использовать трехкомпонентную терапию, состоящую из препаратов тех же классов, а именно – комбинацию ИАПФ или БРА с БКК и ТД. Необходимость осуществления такой тактики определяется тем, что примерно у 25% пациентов не удается достичь целевых цифр АД на двухкомпонентной антигипертензивной терапии. И, наконец, третий этап медикаментозной терапии – это этап лечения пациентов с резистентной АГ, которым для контроля АД необходимо, помимо уже существующей трехкомпонентной комбинации, добавление четвертого и пятого антигипертензивного препарата (бета-адреноблокатора [ББ], блокатора минералокортикоидных рецепторов, нетиазидных диуретиков и др.).

Одним из важнейших достижений последних рекомендаций является провозглашение европейскими и российскими экспертами стратегии «одной таблетки» для лечения АГ. Многие исследования показали прямую корреляцию между количеством таблеток при АГ и приверженностью к лечению. Монотаблетированные препараты (фиксированные комбинации) показали улучшение приверженности лечению, поэтому такая терапия предпочтительна на первом этапе для начальной терапии и на втором этапе при необходимости трехкомпонентной терапии.

Есть основания считать, что такая стратегия позволит контролировать АД у большинства пациентов, принимающих фиксированные комбинации, и улучшит показатели контроля АД.

Международные рекомендации, основанные на результатах крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований и мета-анализов, безусловно, должны использоваться в практической работе, однако их осознанное применение возможно при апробации этих методик и оценке эффективности и безопасности конкретных препаратов в реальной клинической практике.

В полном соответствии с современными рекомендациями и даже раньше, чем они были оформлены, на пике представлений о предпочтениях в назначении фиксированных комбинаций блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с БКК и/или ТД, в 2017 г. было начато многоцентровое наблюдательное исследование по оценке эффективности и безопасности фиксированных комбинаций амлодипин+индапамид+периндоприл (Ко-Дальнева®) и амлодипин+периндоприл (Дальнева®) у пациентов с неконтролируемой АГ в реальной клинической практике. Исследование получило название СИЛА. Оно проводилось под эгидой Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова 835 исследователями в 170 городах Центрального округа, включая Москву и Московскую область, Северо-Западного, Сибирского, Южного, включая Крым, Северо-Кавказского, Дальневосточного, Приволжского и Уральского округов РФ. Первым главным исследователем в исследовании СИЛА была профессор И.И. Чукаева. Завершилось исследование в декабре 2017 г.

Выбор препаратов для проведения данного исследования не был случайным. Препарат Дальнева® представляет собой фиксированную комбинацию периндоприла и амлодипина. Возможности использования такой комбинации были продемонстрированы в исследовании ASCOT [4]. Данная комбинация позволяет значительно снизить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, и обладает преимуществами перед комбинаций ББ и ТД. В крупном Словенском исследовании с 2880 пациентами была продемонстрирована высокая гипотензивная эффективность и безопасность данного препарата [5].

Препарат Ко-Дальнева® создан на основе той же комбинации с добавлением тиазидоподобного диуретика индапамида. В ряде исследований, таких как PROGRESS, HYVET, ADVANCE комбинация периндоприла с индапамидом также продемонстрировала реальную способность к снижению сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов, перенесших инсульт, с сахарным диабетом, старческого возраста и

др. [1]. Усиление гипотензивного эффекта комбинации периндоприл+амлодипин с индапамидом в сочетании с дополнительными плеiotропными влияниями послужило основанием для формирования такой трехкомпонентной комбинации, а стремление улучшить приверженность пациентов к лечению АГ привело к созданию фиксированной комбинации, что стало примером «стратегии одной таблетки». В исследовании И.И. Чукаевой и соавт. было показано, что у пациентов с неконтролируемой АГ на фоне предшествующей двойной или тройной АГ терапии со средним АД 153/91 мм рт.ст. удалось достичь целевого АД в 93% случаев применения данного препарата [6].

Целью многоцентрового наблюдательного исследования СИЛА была оценка эффективности и безопасности фиксированных комбинаций Дальнева® и Ко-Дальнева® у пациентов с неконтролируемой АГ в реальной клинической практике.

Задачами исследования была оценка доли пациентов, достигших целевых значений АД при различных режимах антигипертензивной терапии (первичный критерий), оценка величины снижения САД и ДАД при различных режимах антигипертензивной терапии (вторичный критерий), оценка по 7-балльной шкале удовлетворенности врача эффективностью и безопасностью проводимой терапии (вторичный критерий).

## Материал и методы

Критериями включения пациентов в исследование было наличие неконтролируемой АГ у пациентов старше 18 лет, которым может быть показана терапия исследуемыми фиксированными комбинациями. Дозировка выбиралась на усмотрение врача, исходя из клинической ситуации и предшествующей терапии.

Были включены пациенты, которым в течение 1 мес до начала исследования проводилась антигипертензивная терапия изучаемыми фиксированными комбинациями (амлодипин/периндоприл и амлодипин/индапамид/периндоприл), и лечащим врачом было принято решение о продолжении комбинированной антигипертензивной терапии.

Решение о выборе схемы терапии принималось врачом предварительно и независимо от решения о включении пациента в данное неинтервенционное исследование.

Пациенты, включенные в исследование, либо сами приобретали препараты Дальнева® или Ко-Дальнева®, либо им были предложены эти препараты (соответствующие международные непатентованные наименования и дозы) в аптечной сети. В случае недостижения целевого уровня АД на назначенной терапии у врача были возможности увеличить дозировку выбранной комбинации, либо изменить лечение.

Table 1. Clinical characteristics of patients in the SILA study (n=15193)

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов в исследовании СИЛА (n=15193)

Параметр	Результат
Возраст, лет	60,50±11,19
Возраст >55 лет для женщин или >45 лет для мужчин, %	79
Возраст >60 лет для женщин или >55 лет для мужчин, %	59
Возраст >80 лет, %	2,7
Женщины, n (%)	60,2
Мужчины, n (%)	39,8
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,32±4,49
Избыточная масса тела или ожирение, %	84
Ожирение, %	39
Окружность талии, см	92,30±12,57
Абдоминальное ожирение (>80 см для женщин; >94 см для мужчин), %	70,1
Выраженное абдоминальное ожирение (>88 см для женщин; >102 см для мужчин), %	46,8
Курящие, %	27
САД исходно, мм рт.ст.	164,19±11,43
ДАД исходно, мм рт.ст.	94,82±8,14
ПАД исходно, мм рт.ст.	69,37±11,14
Наличие максимального риска по SCORE, %	43,2
Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное	
ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПАД – пульсовое артериальное давление	

В процессе лечения при недостижении целевых цифр АД дозировки препаратов увеличивались, в ряде случаев вместо изучаемой двухкомпонентной комбинации назначалась трехкомпонентная.

Всего было запланировано 3 визита с интервалами 1 мес (визиты 1, 2, 3), длительность исследования составила 3 мес. Во время визитов исследователями проводилось измерение офисного АД и частоты сердечных сокращений, регистрация нежелательных явлений и оценка эффективности/безопасности терапии по 7-балльной шкале. Все препараты фиксированных комбинаций, которые назначались врачами в ходе исследования, пациенты приобретали самостоятельно.

### Клиническая характеристика пациентов, предшествующая антигипертензивная терапия и используемые дозы изучаемых фиксированных комбинаций

Исходно для участия в исследовании были отобраны 16144 пациента. В дальнейшем 951 пациент был исключен из исследования из-за нарушений

протокола (начальные цифры АД и дефекты карты), в итоговый анализ включены пациенты, прошедшие все 3 визита, и анкеты которых были заполнены правильно (n=15193; 39,76% мужчин и 60,24% женщин; возраст 60,50±11,18 лет). Большинство пациентов (78,81%) были в возрасте старше 45 (мужчины) и 55 лет (женщины). Избыточная масса тела или ожирение выявлена у 84,31% пациентов, курение – у 26,87%. В 43,17% случаев выявлялась максимальная степень риска по SCORE. Сопутствующая патология была представлена ИБС, СД 2 типа, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Сочетание АГ и ИБС было в 37,81% случаев, АГ и СД – в 25,26%, АГ и ХОБЛ – в 9,14%, сочетание АГ, ИБС и СД – в 11,83%, АГ с ИБС и ХОБЛ – в 3,03% случаев, а АГ, ХОБЛ и СД – только в 0,93% случаев.

Основные анамнестические, антропометрические и клинические параметры всех пациентов, вошедших в итоговый анализ, приведены в табл. 1.

Пациенты в 85-89% случаев (в разных регионах) исходно получали антигипертензивную терапию. ИАПФ использовали 50-54% пациентов, БРА – 19-23%, БКК – 24 до 31%, ТД – 29-36%, ББ – 27-32%. Отсутствовало лечение препаратами 5 основных классов у 14-18% пациентов. Монотерапия ИАПФ использовалась у 12-18% пациентов, остальные АГП в виде монотерапии использовались редко (от 1 до 4% пациентов в разных регионах). Комбинированная двухкомпонентная терапия чаще была в виде сочетания ИАПФ и БКК, также ИАПФ и ТД, а трехкомпонентная – в виде сочетания ИАПФ+ТД+БКК, ИАПФ+ТД+ББ или ИАПФ+БКК+ББ.

### Результаты и обсуждение Используемые дозы изучаемых фиксированных комбинаций

Соотношение дозовых комбинаций на визитах исследования представлено в табл. 2.

Не менее чем у 2/3 пациентов имела место выраженная тенденция к сохранению препарата и дозы, назначенных исходно, что свидетельствовало об адекватном выборе препарата и дозы в зависимости от клинической ситуации в большинстве случаев. Препарат Дальнева® в дозах 5/4 мг, 5/8 мг, 10/4 мг и 10/8 мг, назначенных исходно, продолжали принимать в тех же дозировках на 3 визите, соответственно, 67,7%, 66,5%, 68,2% и 68,3% пациентов. Препарат Ко-Дальнева® в дозах 5/0,625/2 мг, 5/1,25/4 мг, 5/2,5/8 мг, 10/2,5/8 мг продолжали принимать на 3 визите в дозировках, назначенных исходно, соответственно, 71,4%, 72,1%, 74,7% и 88,4% пациентов.

В то же время при анализе назначений препаратов на визитах исследования была выявлена закономер-

Table 2. The frequency of prescribing different doses of the studied fixed dose combinations at visits  
Таблица 2. Частота назначения доз исследуемых фиксированных комбинаций на визитах

Фиксированная комбинация (мг)	Исходно (%)	Визит 1 (%)	Визит 2 (%)	Визит 3 (%)
Дальнева® (5/4)	21,3	16,8	15,5	15,7
Дальнева® (5/8)	15,9	15,1	14,3	14,0
Дальнева® (10/4)	2,3	2,4	2,2	2,3
Дальнева® (10/8)	6,5	6,9	6,8	6,7
<b>Дальнева® (все)</b>	<b>46,0</b>	<b>41,2</b>	<b>38,8</b>	<b>38,7</b>
Ко-Дальнева® (5/0,625/2)	4,9	4,5	4,2	4,5
Ко-Дальнева® (5/1,25/4)	16,3	16,1	16,0	16,0
Ко-Дальнева® (5/2,5/8)	19,1	21,4	21,9	21,9
Ко-Дальнева® (10/2,5/8)	13,7	16,8	19,0	18,9
<b>Ко-Дальнева® (все)</b>	<b>54,0</b>	<b>58,8</b>	<b>61,1</b>	<b>61,3</b>

Table 3. Evaluation of the efficacy and safety of therapy by doctors according to 7-point scale by visits  
Таблица 3. Оценка врачами эффективности и безопасности терапии по 7 бальной системе по визитам

Параметр	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Эффективность, баллы	6,39±0,94	6,73±0,60	6,90±0,37
Безопасность, баллы	6,77±0,64	6,87±0,45	6,92±0,35
Оценка эффективности и безопасности в 7 баллов, %	59,6	77,5	89,6
Нежелательные явления, %	1,2	1,0	0,05
Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное			

Table 4. Changes in blood pressure levels during the study (n=15193)  
Таблица 4. Динамика уровней АД за время исследования (n=15193)

Параметр	Исходно	Визит 1	Визит 2	Визит 3
САД, мм рт.ст.	164,2±11,4	144,2±14,0	133,9±11,0	127,6±8,2
ΔСАД, мм рт.ст. (%)	-	-19,9 (-12)	-30,3 (-18,2)	-36,6 (-22)
ДАД, мм рт.ст.	94,8±8,1	86,4±8,0	82,0±6,8	79,2±5,9
ΔДАД, мм рт.ст. (%)	-	-8,4 (-8,5)	-12,9 (-13,2)	-15,6 (-16)
ПАД, мм рт.ст.	69,4±11,1	57,8±11,2	51,9±9,0	48,4±7,2
Достижение целевых значений АД, %				
Все пациенты		30,4	62,6	87,6
Дальнева®		38,4	70,5	92,0
Ко-Дальнева®		25,4	57,6	84,8
САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление				

ная тенденция к титрации фиксированных комбинаций до более высоких дозировок и увеличение числа пациентов, потребовавших назначения трехкомпонентной терапии. По препарату Дальнева® доля назначений уменьшилась с 46% исходно до 39% на 3 визите. По препарату Ко-Дальнева® доля назначений увеличилась с 54% исходно до 61% на 3 визите.

### Эффективность и безопасность терапии

Динамика уровней АД за время исследования представлена в табл. 4.

Следует отметить, что за время наблюдения (3 мес) достижение целевых уровней АД отмечено у 87,6% пациентов.

На всех этапах исследования частота случаев достижения целевого АД при приеме фиксированной

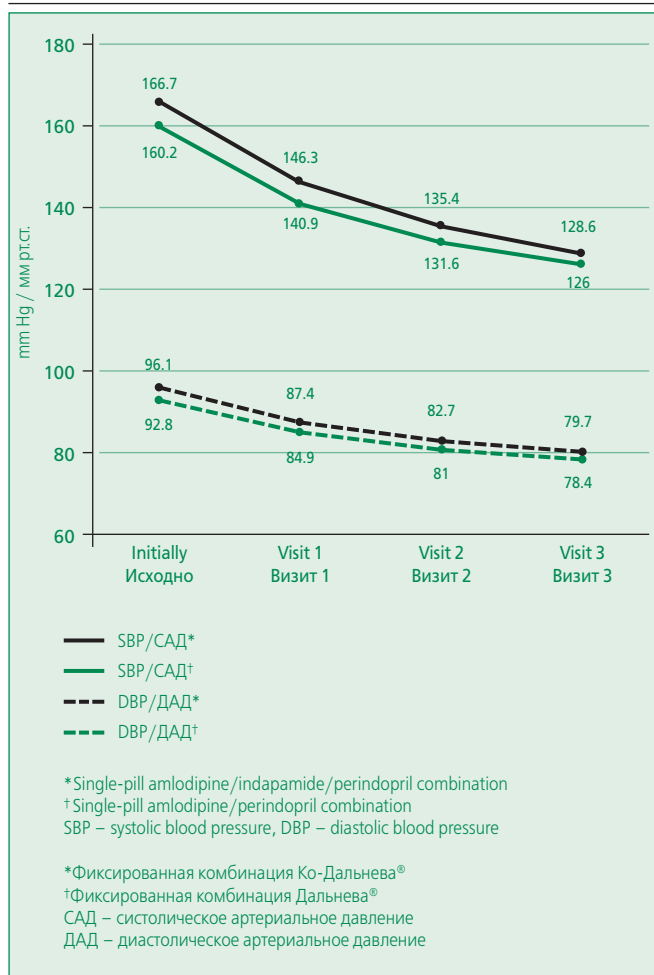


Figure 1. Changes in systolic and diastolic BP in patients taking the studied single-pill combinations

Рисунок 1. Динамика САД и ДАД у пациентов, принимающих изучаемые фиксированные комбинации

комбинации Ко-Дальнева® была ниже таковой при приеме препарата Дальнева® ( $p < 0,001$  для всех визитов; табл. 4). Данные различия могут быть обусловлены более высокими исходными уровнями АД среди пациентов, начавших прием трехкомпонентной комбинации изначально, чем среди принимавших Дальнева®: САД, соответственно,  $166,7 \pm 11,5$  против  $160,2 \pm 10,9$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ), а ДАД –  $96,1 \pm 8,3$  против  $92,8 \pm 7,4$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ; рис. 1). Кроме того, пациенты, принимавшие препарат Ко-Дальнева®, чаще имели максимальную степень сердечно-сосудистого риска и сопутствующие заболевания (ИБС, ХОБЛ, СД).

У 15193 пациентов, полностью выполнивших протокол, за время исследования пульсовое АД снизилось на 29% от исходного уровня (табл. 4), при приеме препарата Дальнева® ( $n=5886$ ) – на  $19,9 \pm 11,0$  мм

рт.ст. (на  $28,1 \pm 13,7\%$  от исходного), при приеме препарата Ко-Дальнева® ( $n=9291$ ) – на  $21,7 \pm 11,7$  мм рт.ст. (на  $29,3 \pm 14,0\%$  от исходного).

Динамика САД и ДАД за время исследования при приеме изучаемых фиксированных комбинаций представлена на рис. 2. У получавших на 3 визите Дальнева® (все дозы) САД к 3 визиту снизилось на  $34,3 \pm 10,4$  мм рт.ст. (на  $21,2 \pm 5,6\%$  от исходного), ДАД – на  $14,4 \pm 8,1$  мм рт.ст. (на  $15,1 \pm 7,9\%$  от исходного). У пациентов, получавших на 3 визите Ко-Дальнева® (все дозы) САД к 3 визиту снизилось на  $38,1 \pm 11,9$  мм рт.ст. (на  $22,6 \pm 6,1\%$  от исходного), ДАД – на  $16,4 \pm 8,7$  мм рт.ст. (на  $16,6 \pm 8,1\%$  от исходного).

Анализ нежелательных явлений во время исследования подтвердил высокую безопасность исследуемых фиксируемых комбинаций. Среди 15193 пациентов нежелательные явления зарегистрированы у 257 больных (1,7%; рис. 2). Чаще всего выявлялись отеки голеней, кашель, головокружение и головная боль. Реже всего наблюдались боли в животе, гипотония, повышенная утомляемость, ринит, боль в спине (0,06% в целом; рис. 2).

### Оценка участниками исследования эффективности и безопасности терапии

Оценка эффективности терапии врачами по 7-ми бальной системе представлена в табл. 3. Врачи высоко оценили эффективность применения изучаемых препаратов. От 1 визита к 3 визиту повысилась оценка эффективности терапии, что коррелировало с повышением дозировок препаратов и увеличением доли Ко-Дальнева® в структуре назначений.

Оценка безопасности применения препаратов со стороны врачей была также высокой на всех визитах, несмотря на повышение дозировок и увеличение доли трехкомпонентной терапии.

О полной удовлетворенности эффективностью (7 баллов) и безопасностью (7 баллов) лечения как в начале, так и к концу исследования сообщила большая часть врачей (табл. 3).

При назначении всех доз фиксированной комбинации Дальнева® врачи оценивали эффективность терапии на 1 визите в пределах 6,33-6,47 баллов. Оценка безопасности также возрастала, независимо от назначенных дозировок. Так, оценка эффективности и безопасности в 7 баллов при назначении Дальнева® увеличилась с 56-63% на визите 1 до 90-91% к визиту 3.

При назначении всех доз препарата Ко-Дальнева® оценки врачами эффективности и безопасности возросли с 6,34-6,52 баллов на 1 визите до 6,87-6,91 баллов на 3 визите, при этом оценка безопасности также возрастала независимо от дозировок.

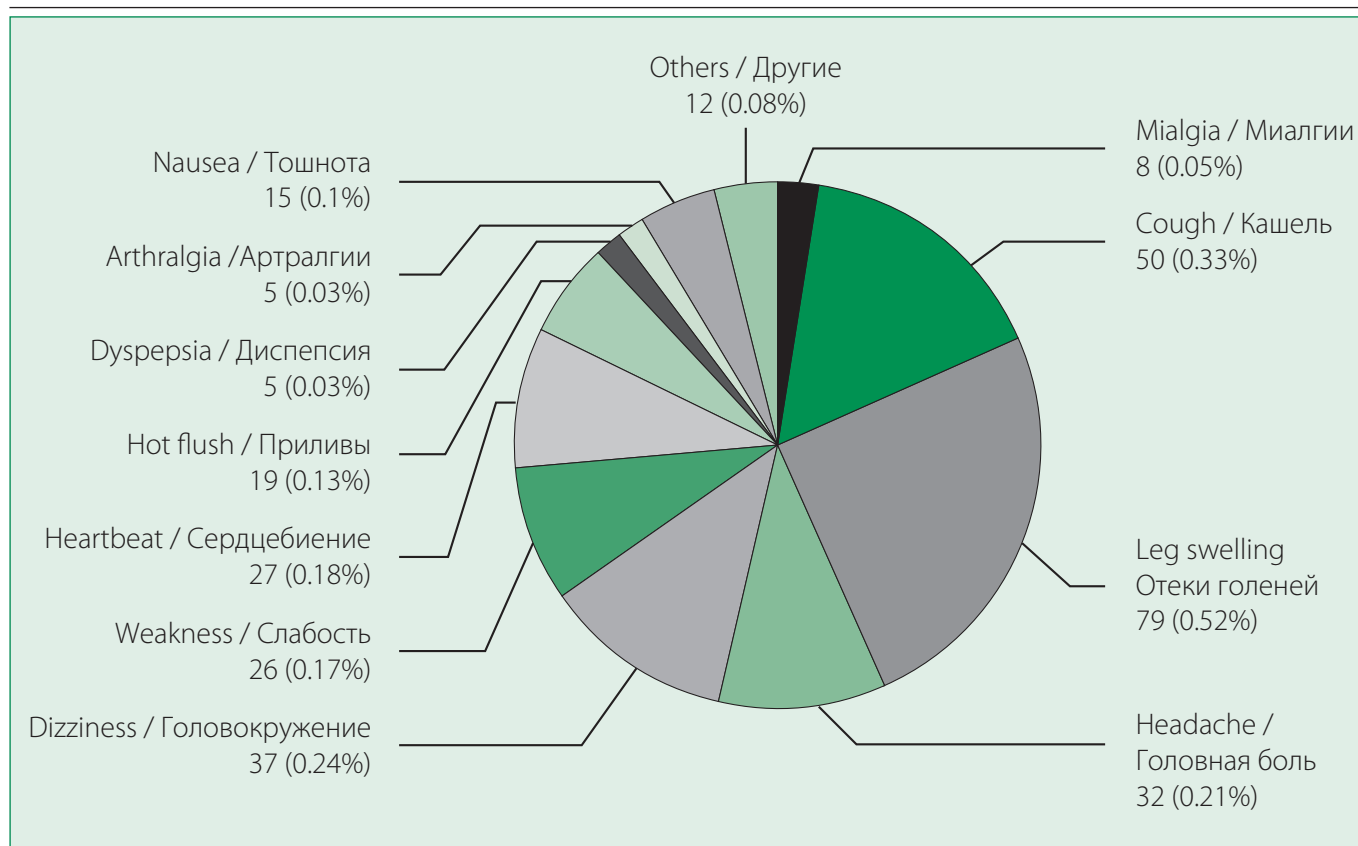


Figure 2. Adverse events in 257 patients

Рисунок 2. Нежелательные явления у 257 пациентов

## Заклучение

Таким образом, лечение АГ в рамках исследования СИЛА в течение 3-х мес фиксированными комбинациями Дальнева® и Ко-Дальнева® в назначенных врачом дозах (в соответствии с протоколом исследования) продемонстрировало не только постоянное и статистически значимое снижение САД и ДАД на протяжении всего исследования, но и существенное снижение пульсового АД. Данные фиксированные комбинации оказались эффективными и безопасными антигипертензивными препаратами, полностью соответствующими критериям современных рекомендаций по выбору антигипертензивных препаратов, и могут быть рекомендованы для широкого использования

в реальной клинической практике. Использование изучаемых фиксированных комбинаций позволило добиться целевых уровней АД у большинства пациентов (87,6%).

**Конфликт интересов.** Помощь в организации исследования и публикации статьи оказана компанией KRKA, что никоим образом не повлияло на результаты исследования и собственное мнение авторов.

**Disclosures.** Assistance in organizing the study and publication of the article was provided by KRKA, that did not affect the results of the study and the authors' own opinion.

## References / Литература

1. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
2. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of experts. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Clinical guidelines. Russian Medical Society for Arterial Hypertension (RMSAH). Systemic Hypertension. 2019;16(1):6-32 (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ). Системные Гипертензии. 2019;16(1):6-32]. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
3. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V. et al. on behalf of the participants of the ESSE-RF study. Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population in 2012-2013 The results of the ESSE-RF study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-113 (In Russ.) [Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(6):4-11]. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-113].
4. Dahlof B., Sever P., Poulter N.R. et al., ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:895-906. doi:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
5. Final report. Postmarketing surveillance study of efficacy and safety of fixed dose combination perindopril and amlodipine (Amlessa) in the treatment of arterial hypertension. Data of file Krka, d.d., Novo mesto, Slovenia, 2014. [cited by Apr 17, 2019]. Available from: <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT03738761>.
6. Chukaeva I.I., Spiriyakina Ya.G., Glibko K.V., et al. Achieving the main goals of therapy with the use of the triple fixed combination of amlodipine, indapamide, and perindopril (Ko-Dalneva®) in patients with arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2017;14(2):36-40 (In Russ.) [Чукаева И.И., Спирыкина Я.Г., Глибко К.В. и др. Достижение основных целей терапии при применении тройной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла (препарат Ко-Дальнева®) у пациентов с артериальной гипертензией. Системные Гипертензии. 2017;14(2):36-40].

### About the Authors:

**Oksana A. Kislyak** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University; Principal Investigator of the SILA study

**Irina I. Chukaeva** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Polyclinic Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University

**Vladimir A. Vygodin** – Senior Researcher, Laboratory of Biostatistics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

### Информация об авторах:

**Кисляк Оксана Андреевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии лечебного факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; главный исследователь исследования СИЛА

**Чукаева Ирина Ивановна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии лечебный факультет, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Выгодин Владимир Анатольевич** – с.н.с., лаборатория биостатистики, НМИЦ ПМ