

УДК 616.12-008.331.1+615.22

Лікування артеріальної гіпертензії фіксованою комбінацією інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту, блокатора кальцієвих каналів і тіазидоподібного діуретика. Результати українського багаточентрового дослідження ТРІУМФ-2

М.І. Лутай, Г.Ф. Лисенко від імені учасників дослідження ТРІУМФ-2¹*ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** артеріальна гіпертензія, контроль артеріального тиску, антигіпертензивні засоби, фіксована комбінація

У нещодавно завершеному багаточентровому, відкритому, обсерваційному дослідженні ТРІУМФ-2 (антигіпертензивна терапія в Україні – оптимізація артеріального тиску у Фокусі) оцінювали контроль артеріального тиску (АТ) і прихильність до лікування амбулаторних пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), котрі не досягли цільових рівнів АТ, незважаючи на попереднє призначення 2 або 3 антигіпертензивних засобів.

Особливу увагу приділяли питанню швидкості розвитку антигіпертензивного ефекту при лікуванні хворих потрійною фіксованою комбінацією з відомими препаратами тривалої дії. Цей часовий показник має принципове значення і для лікаря, і для пацієнта, що очікують на відносно швидкий і стійкий результат терапії – зниження АТ до цільових рівнів. Також аналізували додатковий вплив самоконтролю пацієнтами АТ (ведення щоденників) на прихильність до лікування і динаміку АТ.

Дослідження планували як продовження програми «ТРІУМФ», що розпочалася в Україні у 2015 р. з вивчення популяції амбулаторних хворих на АГ з недостатньою ефективністю лікування. У дослідженні ТРІУМФ-2 до програми долу-

чилися 198 кардіологів зі 129 лікувально-профілактичних закладів м. Києва та 16 обласних центрів України. Дослідження проводили за участю робочої групи з проблем атеросклерозу і хронічних форм ішемічної хвороби серця Української асоціації кардіологів та за підтримки фармацевтичної компанії Servier (Франція).

За даними офіційної статистики, в Україні – 12 млн хворих з діагнозом АГ [1]. Результати попереднього дослідження ТРІУМФ-1 свідчать, що у близько 70 % амбулаторних пацієнтів лікарі призначають 2–3 антигіпертензивних препарати, проте тільки 12 % з них досягають цільових значень АТ [2]. У ТРІУМФ-1 не вивчалися питання прихильності до лікування, тому ми не маємо впевненості, що всі хворі дійсно приймали рекомендовану терапію. Слід підкреслити, що в цьому дослідженні більшість пацієнтів з неконтрольованим АТ мали високий і дуже високий серцево-судинний ризик і часто супутні захворювання та перенесені кардіоваскулярні ускладнення, зокрема ішемічну хворобу серця, стенокардію (32 %), інфаркт міокарда (12,5 %), інсульт (8 %), серцеву недостатність (20 %), цукровий діабет (21,3 %), ураження периферичних артерій

¹ Список лікарів, які брали участь у дослідженні, наведено в додатку в кінці статті.

(8,4 %) та захворювання нирок (6,7 %), що вимагає особливо ретельного відбору препаратів для корекції АТ, як з огляду їх впливу на прогноз, так і щодо безпечності та зручності застосування.

Призначення комбінованої антигіпертензивної терапії розглядають як оптимальну сучасну стратегію в більшості пацієнтів з АГ [6, 10, 11, 15]. Чинні міжнародні та вітчизняні настанови [3–5, 12] у разі неефективності монотерапії не рекомендують збільшувати дози використовуваних препаратів до максимальних, оскільки це часто призводить до розвитку небажаних реакцій. Більш раціональним вважається застосування комбінації з двох, за необхідності – з трьох лікарських засобів. За даними метааналізу 42 клінічних досліджень D. Wald та співавторів [16], додатковий антигіпертензивний ефект двокомпонентної терапії з використанням препаратів різних фармакологічних класів у 5 разів перевищує дію подвоєної дози одного з них. Тобто, коректне поєднання лікарських засобів дозволяє суттєво підвищити ефективність лікування за рахунок потенціювання і синергізму їх дії.

Підкреслимо, що ефективність комбінованої антигіпертензивної терапії полягає в її здатності контролювати контррегуляторні механізми, що в частини хворих нівелюють дію монопрепаратів, які впливають тільки на окремі чинники, відповідальні за формування АГ (периферичний опір, ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС), серцевий викид, об'єм крові, що циркулює, тощо).

Відомо, що приблизно 20 % хворих для адекватного контролю АТ потребують більше двох антигіпертензивних препаратів. У таких випадках, якщо є можливість, рекомендовано використовувати фіксовані комбінації ліків (у одній таблетці), що сприяє спрощенню режиму їх прийому і поліпшує прихильність до лікування. Так, за даними L. Xie та співавторів, використання потрійної комбінованої антигіпертензивної терапії у вигляді однієї пігулки сприяло підвищенню показників прихильності на 22,7 % порівняно з прийомом трьох окремих препаратів [17].

Поєднання інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) і дигідропіридинних блокаторів кальцієвих каналів (БКК), з огляду на доведену ефективність, безпечність та сприятливий вплив на прогноз, вважається одним з найоптимальніших варіантів антигіпертензивного лікування [11, 15]. У випадках, коли для корекції АТ призначають три лікарських засоби, най-

більш раціональною є комбінація, що поєднує блокатор РААС, БКК та діуретик [12].

Мета дослідження – вивчити профіль пацієнтів з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, які одночасно приймають два або три антигіпертензивні засоби, та оцінити результати досягнення контролю артеріального тиску в цій популяції після корекції терапії.

Матеріал і методи

Протокол дослідження ТРІУМФ-2

У дослідженні взяли участь 3556 пацієнтів з АГ – мешканців 17 великих міст та обласних центрів України.

Кінцеві точки дослідження:

1. Рівень АТ після прийому призначеної антигіпертензивної терапії через 1–2 тиж і 2–3 міс лікування.

2. Частка пацієнтів, які досягли цільового рівня АТ після зазначених строків прийому призначеної антигіпертензивної терапії.

3. Показники прихильності до лікування і динаміка АТ при призначенні антигіпертензивної терапії у хворих, що здійснювали самоконтроль АТ (щоденники контролю АТ), і які не вели щоденники.

Протокол передбачав залучення від кожного лікаря-учасника 20 пацієнтів з АГ, які попередньо приймали не менше одного місяця 2 або 3 антигіпертензивні препарати, але не досягли цільових значень АТ (< 140/90 мм рт. ст.). Хворих із судинно-мозковими подіями в анамнезі (3 міс), інфарктом міокарда (6 міс), неконтрольованими порушеннями серцевого ритму, серцевою недостатністю II–IV функціонального класу за NYHA та іншими супутніми захворюваннями, які б могли впливати на результати, у дослідження не залучали. Для оцінки прихильності до лікування та на завершення дослідження використовували відповідні анкети (рис. 1). Для забезпечення самоконтролю АТ частина хворих отримала щоденники контролю АТ, у яких вони двічі на добу, вранці та ввечері, фіксували свій АТ, а також кожні 2 тиж записували назви і дози використовуваних препаратів.

Дослідження тривало з 1.11.2016 р. до 2.04.2017 р. Термін спостереження для кожного хворого – 3 місяці. Пацієнти відвідували лікарів через 2 тиж, 2 і 3 міс після початку дослідження і відповідної корекції терапії. Для хворих, які були залучені у ТРІУМФ-2 під час стаціонарного ліку-

ПІБ _____

**КАРТА ОЦІНКИ ПРИХИЛЬНОСТІ ПАЦІЄНТА
ДО ЛІКУВАННЯ ЧЕРЕЗ 2 МІСЯЦІ ТЕРАПІЇ (№ 2)**

Дайте, будь ласка, відповідь на питання, поставивши галочку у відповідному квадратику:

	Так	Ні
1. Чи пропустили Ви прийом препаратів цього ранку?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Чи робили Ви пропуски в прийомі препаратів з часу останнього візиту до лікаря?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Чи приймали Ви протягом останніх двох місяців препарати дещо пізніше призначеного часу?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Чи робили Ви пропуски в прийомі препаратів протягом останніх двох місяців через те, що забували або внаслідок «зайнятості» протягом дня?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Чи вирішували Ви протягом останніх двох місяців не приймати препарати через їх побічні ефекти?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Чи вважаєте Ви, що кількість застосовуваних щодня препаратів занадто велика?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Прихильність до антигіпертензивної терапії визначається за допомогою спеціальної анкети на основі бальної системи. Пацієнт через 2 місяці лікування відповідає на 6 питань, які стосуються прийому препаратів. Якщо пацієнт відповідає позитивно на 3 і більше питань, то вважається, що прихильність до лікування такого хворого дуже низька (менше 50% призначених ліків приймається). Якщо він набирає 1-2 бали, то прихильність оцінюється як помірна (50-79% призначених препаратів приймається). І якщо пацієнт не набирає балів взагалі, то прихильність розцінюється як дуже висока (80% і більше препаратів приймається).

Girerd X., Fourcade J., Brillet G. et al. The compliance evaluation test: a validated tool for detection of nonadherence among hypertensive treated patients // J. Hypertens. – 2001. – Vol. 19. – P. 74 S.
Girerd X., Radauceanu A., Achard J.M. et al. Evaluation of patient compliance among hypertensive patients treated by specialists // Arch Mal Coeur Vaiss. – 2001. – Vol. 94 (8). – P. 839-42.

Рис. 1. Анкета для оцінки прихильності до лікування.

«КАРТА ПАЦІЄНТА»

П. І. Б. пацієнта: _____ Дата візиту: _____ 20__

Тел. пацієнта: _____ Стать: Ж Ч

Вік: _____ Вага _____ Зріст _____

САТ/ДАТ (мм. рт. ст.): _____ Тривалість артеріальної гіпертензії (АГ), роки: _____

Яку комбінацію антигіпертензивних препаратів приймає пацієнт?

Фіксована комбінація Міжнародна непатентована назва: _____
Торгова назва препарату: _____ Доза: _____

Вільна комбінація (напишіть назву) _____

	іАПФ*	БРА*	Дуретик	БКК*	Бета-блокатор
Назва					
Доза					

Протягом якого часу пацієнт приймає цю антигіпертензивну терапію _____

Визначте прихильність хворого до лікування АГ за допомогою анкети №1

Виданий «Щоденик контролю АТ»: Так Ні

ФАКТОРИ РИЗИКУ та СУПУТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ:

Куріння: Так Ні Якщо так, то як довго, роки: _____

СС-смертність у сімейному анамнезі (чоловіки до 55 років, жінки до 65 років): Так Ні

Вкажіть дані за останні 6 місяців (якщо є): Загальний холестерин: _____ ммоль/л

Глюкоза плазми натще: _____ ммоль/л Креатинін плазми: _____ мл/хв

Цукровий діабет Стенокардія Інфаркт міокарда в анамнезі

Ураження периферичних артерій Гіпертрофія лівого шлуночка Фібриляція передсердь

Серцева недостатність Інсульт чи транзиторна ішемічна атака (ТІА) в анамнезі

Захворювання нирок Інші супутні захворювання: _____

Якщо пацієнт ще не приймає фіксовану потрійну комбінацію антигіпертензивних препаратів, чи розглядали Ви доцільність її призначення? Так Ні

З якою метою Ви призначили б фіксовану потрійну комбінацію антигіпертензивних препаратів?

Покращення прихильності Краще попередження СС-ризиків

Покращення контролю АТ Інше: _____

Вкажіть, яку комбіновану терапію Ви порекомендуєте:

Фіксована комбінація Міжнародна непатентована назва: _____
Торгова назва препарату: _____ Доза: _____

Рис. 2. Карта пацієнта – учасника дослідження ТРИУМФ-2.

Вільна комбінація Міжнародна непатентована назва препарату: _____
Торгова назва препарату: _____ Доза: _____

Повторний візит (через 7 ± 2 дні) тільки для пацієнтів стаціонару

1. Чи продовжує пацієнт призначену під час останнього візиту антигіпертензивну терапію?
 ТАК НІ Якщо ні, вкажіть причину _____

2. Рівень САТ/ДАТ? _____ / _____ мм рт.ст.

3. Чи змінюєте Ви АГ терапію чи дозування? ТАК НІ

Якщо так, вкажіть, яку терапію рекомендовано (назва, дозування) _____

Повторний візит (через 2 тижні)

1. Чи продовжує пацієнт призначену під час останнього візиту антигіпертензивну терапію?
 ТАК НІ Якщо ні, вкажіть причину _____

2. Рівень САТ/ДАТ? _____ / _____ мм рт. ст.

3. Чи змінюєте Ви АГ терапію або дозування? ТАК НІ

Якщо так, вкажіть, яку терапію рекомендовано (назва, дозування) _____

Повторний візит (через 2 місяці)

1. Чи продовжує пацієнт призначену під час останнього візиту антигіпертензивну терапію?
 ТАК НІ Якщо ні, вкажіть причину _____

2. Визначте прихильність хворого до лікування АГ за допомогою анкети №2

3. Рівень САТ/ДАТ? _____ / _____ мм рт. ст.

4. Чи змінюєте Ви АГ терапію або дозування? ТАК НІ

Якщо так, вкажіть, яку терапію рекомендовано (назва, дозування) _____

4. Наскільки пацієнт задоволений лікуванням? (вкажіть рівень задоволеності пацієнта за шкалою від 1 до 10, де 1 - незадоволений, а 10 - дуже задоволений)

Телефоний дзвінок (через 3 місяці)

Дата _____ ПІБ людини, яка телефонувала _____

1. Чи продовжує пацієнт призначену під час останнього візиту антигіпертензивну терапію?
 ТАК НІ Якщо ні, вкажіть причину _____

2. Рівень САТ/ДАТ? _____ / _____ мм рт. ст.

Рис. 2. Продовження.

вання, перший візит до лікаря відбувався через 7 днів після виписування з лікарні (рис. 2).

Характеристика пацієнтів

Усі пацієнти (n=3556), відповідно до даних анамнезу, протягом, як мінімум, 1 місяця до залучення в дослідження ТРІУМФ-2 (у середньому 2,4 року) приймали 2 або 3 антигіпертензивні препарати. Серед учасників було 44,7 % чоловіків, 55,3 % – жінок. Середній вік – 61,3 року. Середня тривалість захворювання АГ – 11,2 року. Досліджувана популяція характеризувалася значною поширеністю чинників серцево-судинного ризику, зокрема пов'язаних зі способом життя. Так, кількість курців становила 21,8 %, пацієнтів з ожирінням (індекс маси тіла > 30 кг/м²) було близько 45 %. Близько третини хворих (26,7 %) мали сімейний анамнез серцево-судинної смерті. У більшості (67,8 %) учасників ТРІУМФ-2 рівень загального холестерину перевищував 5 ммоль/л.

Незважаючи на регулярний прийом ліків, середні значення АТ у досліджуваній популяції були значно підвищені та становили – 173,05/99,96 мм рт. ст. Причому майже кожен другий (48,1 %) з учасників дослідження мав систолічний (САТ) та/або діастолічний (ДАТ) АТ > 180/110 мм рт. ст. (табл. 1).

Крім того, в більшості (73,9 %) обстежених виявлено гіпертрофію лівого шлуночка, у 16 % – ознаки серцевої недостатності та у 6 % – фібриляцію передсердь. Із серцево-судинних ускладнень та супутніх захворювань у кожного третього пацієнта реєстрували стенокардію, кожен 9–10-й переніс інфаркт міокарда, а близько 8 % – інсульт. У 10 % пацієнтів діагностували ураження периферичних артерій, у 17 % – цукровий діабет, у 6 % – хронічне захворювання нирок (див. табл. 1).

Статистичний аналіз проводили за допомогою пакета відповідних програм SPSS 13.0.

Результати та їх обговорення

На початку дослідження ТРІУМФ-2 підвищений АТ мали 3556 пацієнтів. Згідно з протоколом дослідження вибір лікарського засобу і його дозування нічим не регламентувалися і залежали від рішення лікаря.

3555 хворим лікарі рекомендували перехід на прийом оригінальної потрійної фіксованої

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів, залучених у дослідження ТРІУМФ-2 (n=3556)

Показник	Значення
Середній вік, роки	61,33±10,51
Тривалість АГ, роки	11,17±7,78
Тривалість прийому терапії АГ, роки	2,41±2,74
САТ, мм рт. ст.	173,05±16,92
ДАТ, мм рт. ст.	99,96±9,95
АТ 140–159/90–99 мм рт. ст.	276 (7,76 %)
АТ 160–179/100–109 мм рт. ст.	1570 (44,15 %)
АТ ≥ 180/110 мм рт. ст.	1710 (48,09 %)
Кількість застосовуваних АГП	2,29±0,45
Кількість застосовуваних таблеток на добу	1,73±0,65
Два АГП на момент залучення	2541 (71,44 %)
Три АГП на момент залучення	1015 (28,56 %)
Індекс маси тіла ≥ 30 кг/м ²	1496 (44,99 %)
Куріння	774 (21,75 %)
Тривалість куріння, роки	21,77±10,37
Глюкоза крові, ммоль/л	5,30±1,73
Глюкоза крові ≥ 7,0 ммоль/л	335 (10,83 %)
Загальний холестерин, ммоль/л	5,38±1,18
Загальний холестерин > 5 ммоль/л	1912 (67,78 %)
Креатинін, мкмоль/л	84,75±19,96
Стенокардія напруження	1024 (28,78 %)
Інфаркт міокарда	418 (11,75 %)
Цукровий діабет	614 (17,26 %)
СН (без клінічних ознак застійної СН)	568 (15,96 %)
Ураження периферичних артерій	364 (10,23 %)
Фібриляція передсердь	108 (8,90 %)
Інсульт	293 (8,23 %)
Захворювання нирок	207 (5,82 %)

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm SD$. АГП – антигіпертензивний препарат; СН – серцева недостатність.

комбінації антигіпертензивних препаратів¹. За даними опитування кардіологів, метою призначення саме такого лікування, насамперед, була потреба поліпшити контроль АТ (у 96 % випадків), а також запобігання виникненню серцево-судинних ускладнень (93 %) і підвищення прихильності до терапії (79 %). Як потрійну фіксовану комбінацію лікарями було обрано препарат «Трипліксам» (Servier, Франція), що містить периндоприл аргінін, індапамід та амлодипін. 2989 (84 %) учасників ТРІУМФ-2 приймали тільки цей засіб, 566 (16 %) – «Трипліксам» разом з іншими антигіпертензивними препаратами, переважно з β-адреноблокаторами (15,1 %),

¹ Єдина оригінальна потрійна фіксована комбінація периндоприлу аргініну / індапаміду / амлодипіну, яка зареєстрована в Україні, має назву «Трипліксам».

серед них 372 (10,5 %) пацієнти продовжили прийом β -адреноблокаторів, які вони приймали до залучення в дослідження без зміни дозування. Одному пацієнту було рекомендовано прийом фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну.

Одностаїнний вибір лікарями «Трипліksamу», незважаючи на передбачену протоколом можливість використання будь-яких комбінацій ліків, можна пояснити такими чинниками:

1) доведеною здатністю кожного з компонентів оригінальної потрійної фіксованої комбінації периндоприлу аргініну / індапаміду / амлодипіну контролювати АТ 24 години на добу;

2) доведеною здатністю оригінальної комбінації периндоприлу аргініну / індапаміду / БКК знижувати серцево-судинний ризик та загальну смертність (ADVANCE CCB);

3) широким діапазоном доз активних складових у обраному препараті.

Як відомо, певним недоліком комбінованих засобів є фіксовані дози діючих речовин, що не завжди відповідають індивідуальним потребам пацієнтів. Тому важливо, щоб фіксована комбінація препарату мала широкий спектр поєднання різних доз активних інгредієнтів. З цієї позиції «Трипліksam» (4 варіанти поєднання доз) має безперечну перевагу перед іншими зареєстрованими в Україні препаратами. Відповідно, він має такі дозування складових периндоприлу аргініну / індапаміду / амлодипіну: 5/1,25/5 мг; 5/1,25/10 мг; 10/2,5/5 мг та 10/2,5/10 мг. Це відкриває можливості оптимального вибору дозування зазначеної потрійної фіксованої комбінації в кожному клінічному випадку.

У дослідженні ТРИУМФ-2 середні дози активних інгредієнтів оригінальної потрійної фіксованої комбінації через 3 міс лікування становили відповідно 8,48/2,12/7,34 мг на добу. Розподіл учасників залежності від призначених дозувань препарату представлено в *табл. 2*.

У підсумку найбільшу групу становили пацієнти (45,3 %), які приймали оригінальну фіксовану комбінацію з найвищими дозами активних складових: периндоприл аргінін – 10 мг, індапамід – 2,5 мг, амлодипін – 10 мг. Такий результат цілком узгоджується з високими початковими значеннями АТ та недостатньою ефективністю попередньої терапії.

На сьогодні антигіпертензивні препарати з поступовим розвитком фармакодинамічних

Таблиця 2

Призначення різних дозувань «Трипліksamу» в дослідженні ТРИУМФ-2 (n=3556)

Доза периндоприлу аргініну / індапаміду / амлодипіну, мг	Кількість пацієнтів, n (%)
5 / 1,25 / 5	859 (24,14 %)
5 / 1,25 / 10	117 (3,29 %)
10 / 2,5 / 5	970 (27,26 %)
10 / 2,5 / 10	1610 (45,28 %)

ефектів та довготривалою дією мають безперечні переваги в лікуванні АГ та її серцево-судинних ускладнень [13, 14]. Досліджувана оригінальна фіксована комбінація містить три відомі препарати з відповідними фармакологічними параметрами, достатніми для забезпечення цілодобового ефективного контролю АТ. Проте, незважаючи на активне використання оригінальної потрійної фіксованої комбінації та інших подібних засобів в Україні та світі, дані щодо термінів та темпів зниження АТ під їх впливом вкрай обмежені. Беручи до уваги бажання лікаря і пацієнта досягти стійкої нормалізації АТ якомога швидше, в дослідженні було спеціально проаналізовано динаміку зниження АТ та час досягнення його цільового рівня на тлі терапії. Важливість зазначених показників обумовлена також тим, що необґрунтована орієнтація пацієнтів на швидкі темпи зниження АТ може призвести до невиправданих сподівань, втрати довіри до лікаря і, як наслідок, до відмови від ефективного лікування.

У дослідженні ТРИУМФ-2 призначення оригінальної потрійної фіксованої комбінації супроводжувалося суттєвим і найбільш значущим зниженням АТ протягом перших 7 діб: САТ – з 173,05 до 143,29 мм рт. ст., тобто на 30 мм рт. ст. (17 %) від початкового рівня ($P < 0,001$), ДАТ – з 99,96 до 86,82 мм рт. ст., тобто на 13 мм рт. ст. (13 %) від початкового рівня ($P < 0,001$). Цей факт свідчить про швидку та ефективну дію вказаного препарату.

З 7-ї до 14-ї доби зниження АТ було повільним і становило тільки 4,79 мм рт. ст. (3,34 %) для САТ (з 143,29 до 138,5 мм рт. ст.) і 4,11 мм рт. ст. (4,7 %) для ДАТ (з 86,82 до 82,71 мм рт. ст.). Подальше зниження АТ спостерігалось впродовж наступних 2–3 міс дослідження.

Протягом першого тижня під впливом терапії цільових рівнів АТ досягли 27,56 % пацієнтів, через 2 тиж – 41,43 %, а через 3 міс цей показник збільшився майже удвічі, до 79 % (*рис. 3*).

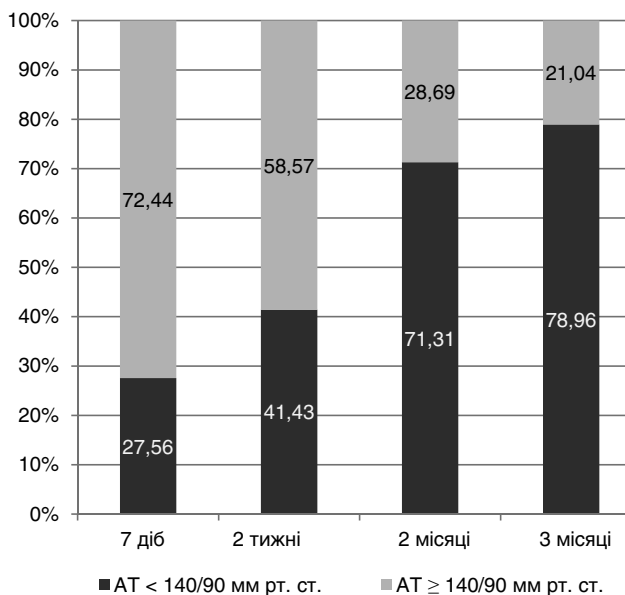


Рис. 3. Розподіл хворих залежно від досягнення цільових рівнів артеріального тиску.

Подібну динаміку спостерігали в підгрупі пацієнтів (1201 учасник дослідження), які вели щоденники контролю АТ. Аналіз динаміки АТ за даними щоденників засвідчив найбільші зміни САТ і ДАТ протягом першого тижня після початку прийому оригінальної потрійної фіксованої комбінації. Спостерігалось статистично значуще зниження САТ з 160,15 до 146,44 мм рт. ст., тобто на 13,71 мм рт. ст. (9,6 %) ($P < 0,001$) і ДАТ з 92,59 до 87,52 мм рт. ст. – на 5,1 мм рт. ст. (5,6 %) ($P < 0,01$). Більш повільну динаміку АТ до цільових рівнів реєстрували протягом наступних 2 тиж та 2–3 міс. Такий профіль змін АТ під впливом терапії має важливе значення для адаптації серцево-судинної системи в нових гемодинамічних умовах функціонування при цільових значеннях АТ. Динаміку показників АТ у пацієнтів – учасників дослідження ТРИУМФ-2 представлено на рис. 4.

Отже, прийом оригінальної потрійної комбінації антигіпертензивних засобів забезпечував найбільш значуще зниження АТ на 7-му добу дослідження і досягнення цільових рівнів АТ протягом першого і другого тижнів лікування. Упродовж наступних 3 міс терапії антигіпертензивний ефект препарату додатково зростав приблизно на 10/5 мм рт. ст. У результаті наприкінці дослідження середні значення АТ у досліджуваній популяції становили 128,77/78,25 мм рт. ст.

Величина зниження АТ на тлі лікування залежала від його початкових значень (рис. 5).

Наприклад, у хворих з АТ 140–159/90–99 мм рт. ст. середні зміни САТ і ДАТ до кінця терміну спостереження становили приблизно 25/13 мм рт. ст., тоді як у групі з найвищими значеннями АТ > 180/110 мм рт. ст., АТ знижувався відповідно на 56/26 мм рт. ст. При цьому досягнення цільових рівнів АТ відбувалося протягом перших 1–2 тижнів після початку прийому ліків у всіх без винятку групах учасників, незалежно від початкових значень АТ. Це важлива особливість антигіпертензивної дії препарату, оскільки вона дає можливість його безпечного використання у широкого загалу пацієнтів з АГ і, насамперед, у хворих з високим і дуже високим серцево-судинним ризиком.

Позитивна динаміка щодо нормалізації АТ відбувалася під впливом оригінальної потрійної фіксованої комбінації незалежно від попереднього лікування (табл. 3), зокрема після переведення хворих на прийом досліджуваного препарату з дво- або трикомпонентної терапії іншими засобами (зокрема ІАПФ і діуретиками, блокаторами рецепторів ангіотензину II і БКК).

Прихильність до лікування

Недостатня прихильність до лікування у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, включаючи АГ, є глобальною медичною проблемою [7–9]. Її актуальність у досліджуваній категорії хворих пов'язана як із хронічним перебігом патології, що передбачає постійний прийом медикаментів упродовж багатьох років, так і зі зростанням частоти серйозних ускладнень у разі відмови від ефективного лікування. За даними анкетування, на початку дослідження, прихильність до терапії в половини пацієнтів (51,40 %) була на низькому рівні; 38,26 % мали помірну прихильність, і тільки у 10,34 % учасників проекту прихильність була високою. Тобто, насправді, тільки кожен десятий амбулаторний хворий виконував призначення лікаря і регулярно приймав усі рекомендовані засоби, незважаючи на високий АТ, тривалість захворювання та перенесені серцево-судинні ускладнення. Відзначимо, що йдеться про мешканців великих міст та обласних центрів України, які мають змогу отримувати інформацію щодо захворювання та його лікування з різних джерел, а також медичну допомогу достатнього обсягу.

Після терапії оригінальною потрійною фіксованою комбінацією упродовж 2 міс показники

прихильності пацієнтів до терапії значно змінилися (табл. 4). Високу прихильність зафіксували в половини учасників дослідження (54,11 %), середню – у 43,19 % і низьку – тільки у 2,7 %. Загалом, протягом терміну спостереження прихильність до лікування підвищилася у 75 % хворих.

Як уже зазначалося, частина хворих (1201 пацієнт) протягом терміну спостереження вела

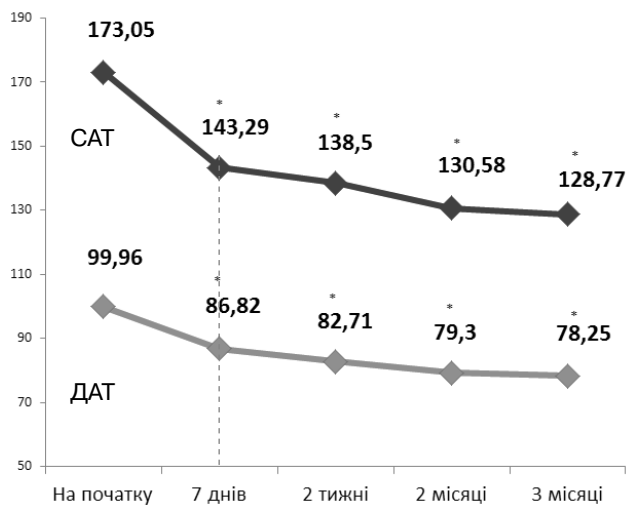
та повернула індивідуальні щоденники контролю АТ. Було проаналізовано, чи впливає самоконтроль АТ на прихильність до лікування і, як наслідок, на зниження АТ. Після закінчення дослідження частина пацієнтів не повернули щоденники, і вони були вилучені з цього аналізу. Встановлено, що в групі пацієнтів, які отримали і повернули щоденник, прихильність до лікування була статистично значуще вищою і поліпшилася у 97,67 % пацієнтів порівняно з 75,83 % учасниками, які щоденники не вели (табл. 5). Крім того, серед хворих, що здійснювали самоконтроль АТ, показники офісного АТ через 3 міс дослідження були нижчими, а кількість осіб, які досягли цільових рівнів АТ, – вищою, відповідно 96,42 % проти 78,38 % ($P < 0,001$).

Разом з тим, за результатами загального аналізу в дослідженні ТРИУМФ-2 динаміка АТ суттєво не залежала від показників прихильності до лікування. Впродовж перших 2 тиж середні значення АТ досягали цільових рівнів, а протягом 2–3 міс терапії оригінальною потрійною фіксованою комбінацією САТ зменшувався приблизно на 40 мм рт. ст., ДАТ – на 20 мм рт. ст., як у групі хворих з високою прихильністю, так і у тих, у кого цей показник не змінювався або погіршувався.

Ці суперечності між загальним результатом і аналізом у підгрупах імовірно зумовлені тим, що

А

мм рт. ст.



Б

мм рт. ст.

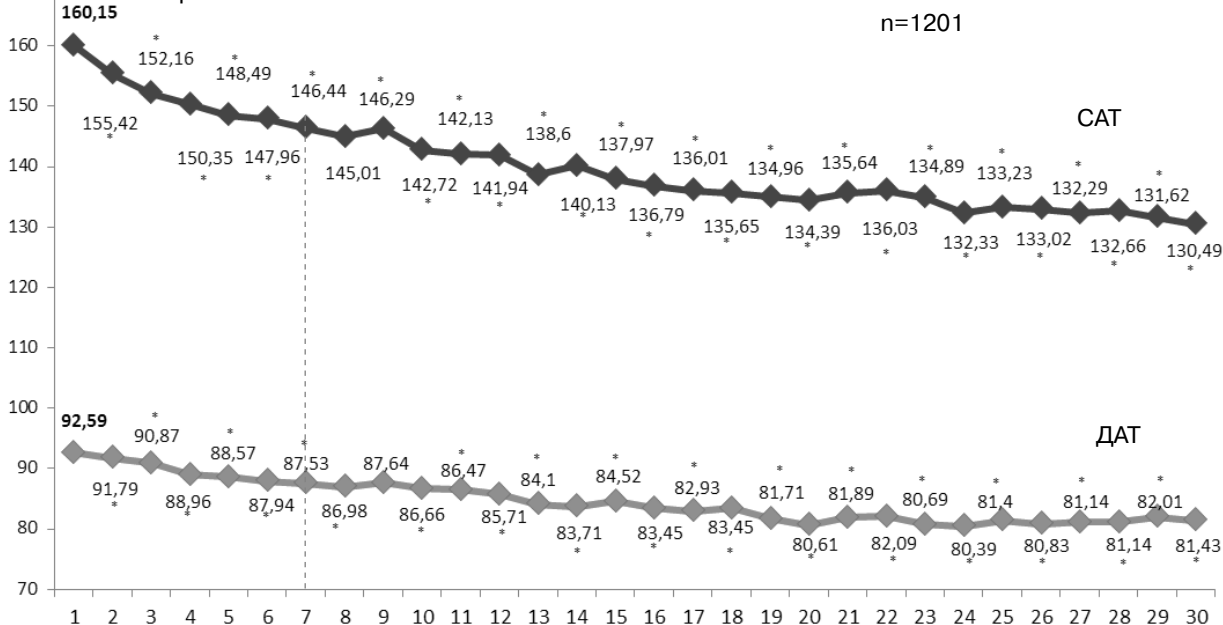


Рис. 4. Динаміка артеріального тиску на тлі прийому оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу аргініну / індапаміду / амлодіпіну: А – за даними вимірювань при візитах до лікаря; Б – за даними щоденників пацієнтів. * – різниця показників статистично значуща порівняно з даними на початку дослідження ($P < 0,001$).

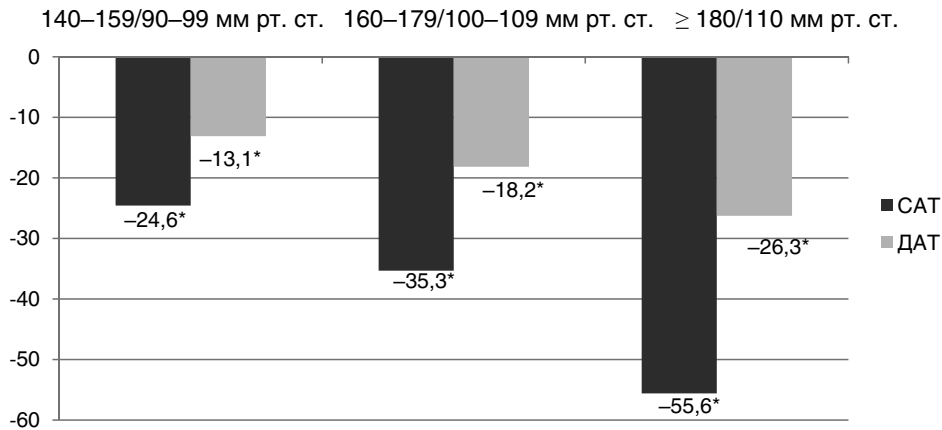


Рис. 5. Зниження артеріального тиску через 3 місяці після переведення на прийом оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу аргініну / індапаміду / амлодипіну залежно від початкового рівня артеріального тиску. * – різниця показників статистично значуща порівняно з даними на початку дослідження ($P < 0,001$).

Таблиця 3

Динаміка артеріального тиску після переведення на прийом оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу аргініну / індапаміду / амлодипіну залежно від терапії на момент залучення в дослідження

Терапія на момент залучення в дослідження	Кількість хворих	АТ, мм рт. ст.	Залучення в дослідження	Через 3 міс	Δ , мм рт. ст.
ІАПФ та діуретик	701	САТ	173,58±19,36	128,88±8,54*	-44,70±19,69
		ДАТ	100,51±11,51	79,20±6,44*	-21,31±12,52
ІАПФ та БКК	597	САТ	172,47±17,33	129,08±9,20*	-43,39±15,03
		ДАТ	97,83±10,80	78,66±5,88*	-19,17±10,42
БРА та діуретик	406	САТ	173,72±14,57	128,08±8,81*	-45,64±14,28
		ДАТ	100,41±7,19	77,41±7,05*	-23,00±8,16
БРА та БКК	259	САТ	174,85±15,76	125,24±8,25*	-49,61±12,46
		ДАТ	99,65±9,53	77,05±5,40*	-22,60±10,64
БКК та діуретик	87	САТ	172,64±13,57	127,93±11,22*	-44,71±18,27
		ДАТ	98,56±5,85	75,00±8,63*	-23,56±11,46
ІАПФ, діуретик та БКК	237	САТ	167,97±15,86	126,86±8,00*	-41,11±14,42
		ДАТ	98,99±8,77	79,23±6,00*	-19,76±8,57
БРА, діуретик та БКК	129	САТ	168,68±19,18	129,40±7,75*	-39,28±17,07
		ДАТ	96,64±17,07	77,38±4,88*	-19,26±8,78

Примітка. * – різниця показників статистично значуща порівняно з даними при залученні в дослідження ($P < 0,001$). БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II.

Таблиця 4

Динаміка прихильності хворих до лікування в дослідженні ТРИУМФ-2

Прихильність	Початок дослідження (n=3173)	Через 2 міс (n=3149)
Висока (0 балів)	328 (10,34 %)	1704 (54,11 %)*
Помірна (1–2 бали)	1214 (38,26 %)	1360 (43,19 %)*
Низька (≥ 3 бали)	1631 (51,40 %)	85 (2,70 %)*

Примітка. * – різниця щодо початкового рівня прихильності статистично значуща ($P < 0,05$).

Таблиця 5

Результати аналізу щодо впливу самоконтролю артеріального тиску за допомогою щоденників на прихильність пацієнтів до лікування

Поліпшення прихильності	Щоденник отримали і повернули	Щоденник не отримали
Так	1173 (97,67 %)	847 (75,8 %)*
Ні	28 (2,33 %)	270 (24,17 %)
Усього	1201 (100 %)	1117 (100 %)

Примітка. * – різниця щодо пацієнтів, які отримали і повернули щоденник, статистично значуща ($P < 0,01$).

суб'єктивна оцінка пацієнтами прихильності за даними анкети не достатньо інформативна. Слід також зазначити, що короткострокове (3 міс) відкрите нерандомізоване обсерваційне дослідження мало суттєві обмеження щодо визначення впливу прихильності на результати лікування, крім того, частка осіб з низьким показником на момент завершення проекту становила всього близько 3 %, і зміни АТ у цій групі окремо не аналізували. Не виключено, що отримані дані обумовлені також і тим фактом, що всі, без винятку, пацієнти регулярно відвідували своїх лікарів відповідно до протоколу, а отже, так чи інакше, контролювали показники АТ та прийом ліків. За даними щоденників середні показники САТ і ДАТ природно були нижчими, ніж під час візитів до лікаря і становили 160,2/92,6 мм рт. ст. Дуже важливо, що протягом перших двох тижнів від початку прийому досліджуваного препарату АТ знижувався до цільових рівнів. Причому динаміка змін і для САТ, і для ДАТ мала плавний, поступовий характер. До кінця дослідження, як і у загальній популяції учасників ТРІУМФ-2, АТ додатково зменшувався на 10/5 мм рт. ст. і становив 130,49/81,43 мм рт. ст. (див. рис. 4Б).

Разом з тим, у хворих, які ретельно заповнювали щоденники контролю АТ і повернули їх після закінчення дослідження, відстежується чіткий зв'язок між підвищенням прихильності до терапії та зниженням АТ упродовж терміну спостереження. Можливо, ця категорія пацієнтів більш свідомо і виважено ставилася не лише до анкетування, а й до прийому ліків та виконання інших рекомендацій лікарів.

Переносність та безпечність оригінальної потрійної фіксованої комбінації за даними дослідження ТРІУМФ-2

Оригінальна потрійна фіксована комбінація характеризувалася не тільки зручністю щодо прийому, а й доброю переносністю. Через 3 міс від початку лікування 98,75 % пацієнтів продовжили застосування цієї оригінальної потрійної фіксованої комбінації. Від терапії відмовилися всього 112 (1,25 %) пацієнтів, причому менше ніж половина з них (n=52) – у зв'язку з розвитком побічних реакцій, а решта – через матеріальні труднощі та інші причини.

Загалом протягом періоду спостереження побічні реакції були зафіксовані у 66 (1,86 %) учасників дослідження. Найчастіше, але менше ніж у 1 % пацієнтів, спостерігали периферичні

набряки (n=19; 0,5 %) та сухий кашель (n=15; 0,4 %).

Крім того, невелику кількість побічних реакцій, зареєстрованих у дослідженні ТРІУМФ-2 порівняно з даними літератури, щодо діючих складових досліджуваного препарату можна пояснити тим фактом, що більшість учасників дослідження до його початку уже приймали ІАПФ, БКК та діуретики в різних комбінаціях.

Загалом дев'ять з десяти учасників ТРІУМФ-2 позитивно оцінювали якість лікування з використанням потрійної фіксованої комбінації антигіпертензивних засобів. Середня оцінка пацієнтів щодо задоволення застосованою терапією за візуально-аналоговою шкалою дорівнювала 9,21 бала з 10 можливих.

Висновки

1. Застосування оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу аргініну / індапаміду / амлодипіну в середніх добових дозах відповідно 8,48/2,12/7,34 мг хворими, яким за даними анамнезу призначали 2–3 антигіпертензивних засоби, супроводжувалося найбільш суттєвим зниженням офісного артеріального тиску через 7 діб: у середньому систолічного артеріального тиску – на 30 мм рт. ст. (17 %) і діастолічного – на 13 мм рт. ст. (13 %), з подальшим повільним зниженням артеріального тиску впродовж 2 тижнів, 2–3 місяців дослідження.

2. Призначення оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу аргініну / індапаміду / амлодипіну протягом 7 діб пацієнтам з вихідним середнім артеріальним тиском (173/100 мм рт. ст.) дозволило досягти ефективного контролю артеріального тиску на рівні цільових значень у 28 %, через 2 тиж – у 41 %, через 2–3 міс – у 71–79 % з них, незалежно від попередньої терапії та початкового ступеня підвищення артеріального тиску.

3. Регулярний лікарський контроль, антигіпертензивна ефективність, зручність прийому (одна таблетка замість трьох) і добра переносність фіксованої комбінації периндоприлу аргініну / індапаміду / амлодипіну, ймовірно, були визначальними чинниками щодо суттєвого поліпшення прихильності до лікування в більшості (75 %) учасників ТРІУМФ-2. Заповнення пацієнтами щоденників контролю артеріального тиску сприяло підвищенню прихильності до лікування і зниженню артеріального тиску.

Висловлюємо подяку всім лікарям – учасникам дослідження ТРІУМФ-2.

Дослідження проведено за підтримки фармацевтичної компанії Servier (Франція).

Література

1. Коваленко В.М., Корнацький В.М., Манойленко Т.С. та ін. Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращання в сучасних умовах. – К., 2016. – 261 с.
2. Лутай М.І. Ефективність комбінованої терапії артеріальної гіпертензії в Україні: результати багатоцентрового дослідження ТРІУМФ // Укр. кардіол. журн. – 2016. – № 4. – С. 17–27.
3. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012.
4. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова. – К.: Моріон, 2016. – С. 10–13; 59–76.
5. Уніфікований клінічний протокол. Первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Артеріальна гіпертензія. – 2016.
6. ADVANCE Collaboration Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE study): a randomized controlled trial // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 829–840.
7. Amar J., Chamontin B., Genes N. et al. Why is hypertension so frequently uncontrolled in secondary prevention? // J. Hypertens. – 2003. – Vol. 21. – P. 1199–1205.
8. Chowdhury R., Khan H., Heydon E. et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34 (38). – P. 2940–2948.
9. Corrao G., Zamboni A., Parodi A. et al. Discontinuation and changes in drug therapy for hypertension among newly treated patients: a population-based study in Italy // J. Hypertens. – 2008. – Vol. 26. – P. 819–824.
10. Czernichow S., Zanchetti A., Turnbull F. et al. The effects of blood pressure reduction and of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: meta-analysis of randomized trials // J. Hypertens. – 2011. – Vol. 29. – P. 4–16.
11. Dalhof B., Sever P., Poulter N. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) a multicenter randomized controlled trial // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 895–906.
12. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 2159–2219.
13. Naylor W. Amlodipine. – Berlin: Springer-Verlag, 1993. – 277 p.
14. Opie L., Gersh B. Drugs for Heart. – Elsevier Inc, 2005. – 437 p.
15. Verdecchia P., Reboldi G., Angeli F. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention // Hypertension. – 2005. – Vol. 46. – P. 386–392.
16. Wald D., Law M., Morris J. et al. Combination therapy vs monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials // Am. J. Med. – 2009. – Vol. 122. – P. 290–300.
17. Xie L., Frech-Tamas F., Marrett E., Baser O. A medication adherence and persistence comparison of hypertensive patients treated with single-, double- and triple-pill combination therapy // Curr. Med. Res. Opin. – 2014. – Vol. 26. – P. 2415–2422.

Надійшла 23.08.2017 р.

Лечение артериальной гипертензии фиксированной комбинацией ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, блокатора кальциевых каналов и тиазидоподобного диуретика. Результаты украинского многоцентрового исследования ТРІУМФ-2

М.И. Лутай, А.Ф. Лысенко от имени участников исследования ТРІУМФ-2

ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

Цель исследования – изучить профиль пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ), которые одновременно принимают два или три антигипертензивных средства, и оценить результаты достижения контроля артериального давления (АД) в данной популяции после коррекции терапии.

Материал и методы. С 01.11.2016 г. по 02.04.2017 г. в Украине было проведено многоцентровое открытое наблюдательное исследование ТРІУМФ-2. В нем приняли участие 3556 пациентов с АГ, которым, как минимум, в течение 1 мес (в среднем 2,4 года) назначали 2 или 3 антигипертензивных препарата без достаточного эффекта. Средние значения офисного АД в исследуемой популяции составляли 173/100 мм рт. ст., а почти половина (48,1 %) имели систолическое (САД) и/или диастолическое (ДАД) АД $\geq 180/110$ мм рт. ст. Дальнейшее лечение участников исследования предполагало назначение фиксированной комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов и диуретика (при необходимости – и других средств) и врачебное наблюдение в течение 3 мес. Препаратом выбора для 3555 пациентов стала оригинальная тройная комбинация «Трипликсам» (фиксированная комбинация периндоприла аргинина, индапамида и амлодипина). Через 1, 2 нед, 2 и 3 мес больные посещали своих врачей. До и через 2 мес лечения оценивали приверженность лечению. 64 % участников ТРІУМФ-2 вели дневники контроля АД.

Результаты. Применение оригинальной тройной фиксированной комбинации в течение 3 мес сопровождалось снижением офисного АД до целевых уровней ($< 140/90$ мм рт. ст.) у 79 % пациентов. Максимальную динамику значений АД наблюдали в течение первой недели после начала терапии: средние изменения показателей от начального уровня составляли для САД 30 мм рт. ст. ($P < 0,001$), а для ДАД – 13 мм рт. ст. ($P < 0,001$). Этот факт указывает на быстрое и эффективное действие указанного препарата. К окончанию наблюдения средние значения АД в исследуемой популяции составили 129/78 мм рт. ст. У пациентов, которые получили и вернули днев-

ник контролю АД, приверженность к лечению была статистически значимо выше и составляла 97,67 % по сравнению с показателями (75,83 %) тех участников, которые дневники не вели. Прием оригинальной фиксированной комбинации периндоприла аргинина / индапамида / амлодипина характеризовался не только удобством приема, но и хорошей переносимостью.

Выводы. Применение оригинальной фиксированной комбинации периндоприла аргинина / индапамида / амлодипина в средних суточных дозах соответственно 8,48 / 2,12 / 7,34 мг больными, которым по данным анамнеза назначали 2–3 антигипертензивных средства, сопровождалось наиболее существенным снижением офисного АД через 7 суток: в среднем САД – на 30 мм рт. ст. (17 %) и ДАД – на 13 мм рт. ст. (13 %), с последующим медленным снижением АД в течение 2 нед, 2–3 мес исследования. Применение оригинальной фиксированной комбинации периндоприла аргинина / индапамида / амлодипина в течение 7 сут у пациентов с исходным средним АД 173/100 мм рт. ст. позволило достичь эффективного контроля АД на уровне целевых значений у 28 %, через 2 нед – у 41 % через 2–3 мес – у 71–79 % из них, независимо от предшествующей терапии и начальной степени повышения АД. Регулярный врачебный контроль, антигипертензивная эффективность, удобство приема (одна таблетка вместо трех) и хорошая переносимость фиксированной комбинации периндоприла аргинина / индапамида / амлодипина, вероятно, были определяющими факторами относительно существенного улучшения приверженности к лечению у большинства (75 %) участников ТРИУМФ-2. Заполнение пациентами дневников контроля АД способствовало повышению приверженности к лечению и снижению АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, контроль артериального давления, антигипертензивные средства, фиксированная комбинация.

Treatment of arterial hypertension with a fixed combination of ACE inhibitor, calcium channel blocker and thiazide-type diuretic. The results of the Ukrainian multicenter study ТРИУМФ-2

M.I. Lutai, A.F. Lysenko on behalf of the ТРИУМФ-2 multicenter study group

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The aim – to study the profile of patients with uncontrolled arterial hypertension receiving simultaneously 2 or 3 antihypertensive agents, and to evaluate blood pressure control in this population after change of the treatment.

Material and methods. The multicenter open-label observational study ТРИУМФ-2 was conducted in Ukraine since November 2016 to April 2017. The study covered 3,556 patients with AH who were prescribed 2 or 3 antihypertensive drugs without sufficient effect for at least 1 month (2.4 years on average). The average values of office BP of the population in the study were 173/100 mm Hg. Almost half of the patients (48.1 %) had systolic (SBP) and / or diastolic (DBP) BP \geq 180/110 mm Hg. For further treatment prescription of fixed combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE), dihydropyridine calcium channel blocker (CCB) and diuretic, and if necessary, other agents and medical supervision for 3 months were proposed. The chosen drug for 3,555 patients was the original triple fixed combination of perindopril arginine, indapamide and amlodipine. The patients visited their doctors after 1 and 2 weeks, 2 and 3 months. Adherence to the treatment was assessed before and after 2 months of treatment. Furthermore, 64 % of the participants of the ТРИУМФ-2 filled in the BP control diaries.

Results. The prescription of the original triple fixed combination for 3 months was accompanied by the decrease of office BP to the target levels (<140/90 mm Hg) in 79 % of cases. The maximum dynamics of BP values was observed during the first week after the initiation of the therapy: the average changes in the parameters from the baseline were 30 mm Hg for SBP ($P < 0.001$), and 13 mm Hg for DBP ($P < 0.001$). This fact reflects rapid and effective action of this drug. By the end of the observation, the mean values of BP of the study population were 129/78 mm Hg. The patients who received and returned the BP control diary (97.67 %), showed significantly higher level of adherence to the treatment in comparison with the participants who did not fill in the diaries (75.83 %). Original triple combination of perindopril arginine / indapamide / amlodipine was characterized not only by the convenience of medication administration, but also by good tolerability.

Conclusions. Original triple combination of perindopril arginine / indapamide / amlodipine in average daily doses of 8.48 / 2.12 / 7.34 mg provides most significant decrease of office BP after 7 days: average SBP – 30 mm Hg (17 %) and DBP – by 13 mm Hg (13 %) with further slow decrease of BP during next 2 weeks and 2–3 months of the study among patients who took 2-3 antihypertensive drugs. Usage of the original fixed combination in patients with baseline mean BP 173/100 mm Hg for 7 days provided effective BP control in 28 % patients, after 2 weeks – in 41 %, in 2–3 months – in 71–79 % patients, regardless of the previous therapy and initial degree of BP increase.

Key words: arterial hypertension, blood pressure control, antihypertensive drugs, fixed combination.

Додаток**Список лікарів – учасників дослідження ТРИУМФ-2**

Аболмасов О.М. (Харків), Аветисянц І.В. (Харків), Андрухів Н.А. (Львів), Артеменко Н.Г. (Запоріжжя), Бабієнко-Сосона О. А. (Дніпро), Базелінський В.М. (Київ), Балтовська О.С. (Київ), Балюк Г.О. (Київ), Барабаш Л.М. (Київ), Бардаченко Л.А. (Дніпро), Батанова І.В. (Харків), Бегай З.А. (Львів), Бездверний Ю.І. (Київ), Бережна Т.П. (Харків), Бессмертна О.В. (Одеса), Бела А.В. (Запоріжжя), Биковська Л.Ю. (Дніпро), Білоус Н.М. (Харків), Бланкман І.В. (Київ), Бовкунова І.О. (Миколаїв), Бодак І.Р. (Львів), Бойчук Г.Є. (Івано-Франківськ), Бонар О.О. (Хмельницький), Бондаренко Р.Б. (Харків), Бондаренко Т.І. (Харків), Борхаленко Ю.А. (Київ), Брода Л.К. (Івано-Франківськ), Валестані В.В. (Київ), Василева О.В. (Харків), Васильєва Л.І. (Дніпро), Величко К.В. (Запоріжжя), Веселова Г.С. (Харків), Вишован М.В. (Полтава), Габрель А.В. (Київ), Гарцула Н.Т. (Львів), Гінзбург В.М. (Дніпро), Глуговський О.Л. (Київ), Гнезділова З.М. (Київ), Головата В.А. (Київ), Головенко О.Є. (Київ), Горбачова М.М. (Запоріжжя), Горенштейн І.М. (Запоріжжя), Горобець І.М. (Київ), Гребенюк О.В. (Харків), Грива А.В. (Київ), Гриненко К.В. (Харків), Грищенко Л.В. (Чернігів), Гуков О.Г. (Харків), Гура Ю.В. (Запоріжжя), Давиденко Л.М. (Чернігів), Дегтярєва О.В. (Харків), Дзедман О.Л. (Івано-Франківськ), Диба В.В. (Дніпро), Дідух Л.А. (Київ), Дученко Т.Ф. (Київ), Душкевич М.Т. (Вінниця), Епанчинцева О.А. (Київ), Жало Т.В. (Одеса), Завадська Н.М. (Харків), Завгородня А.Б. (Миколаїв), Залізник О.В. (Харків), Заплатинський Б.С. (Львів), Зверинська І.М. (Харків), Зеленюх І.С. (Львів), Зінов'єва Н.С. (Київ), Зленко О.М. (Харків), Зубова Л.П. (Харків), Іваницька Л.В. (Харків), Ільющечкін І.І. (Одеса), Карпенко Л.В. (Київ), Кисельов С.М. (Запоріжжя), Кіт Г.І. (Львів), Коваленко А.А. (Київ), Коваленко Н.В. (Дніпро), Козак І.М. (Хмельницький), Комарова-Лазько О.В. (Запоріжжя), Концева А.Л. (Дніпро), Корнієнко Г. С. (Одеса), Коровіна В.П. (Київ), Корчагіна Д.А. (Харків), Коцаба Н.В. (Дніпро), Кравців В.В. (Львів), Кравцова О.Г. (Харків), Крамаренко В.В. (Дніпро), Кривенкова Е.П. (Одеса), Кривошея (Івашко) Л.С. (Київ), Кривякіна В.Т. (Дніпро), Ктітарєва В.І. (Київ), Кудіна Ю.В. (Київ), Кулініч С.Є. (Харків), Курчик Т.М. (Одеса), Кушнір Л.В. (Дніпро), Лавренчук Т.О. (Житомир), Лисюк Т.Ф. (Львів), Литвиненко О.А. (Харків), Литвиненко О.Є. (Запоріжжя), Литвиненко О.М. (Харків), Литвинов Р. М. (Харків), Лук'яненко І.М. (Житомир), Лупенко Н.В. (Львів), Магдаліц Т.І. (Харків), Магдебурга Л.П. (Чернігів), Майна О.М. (Дніпро), Макаренко Л.Я. (Харків), Макаренко О.Г. (Дніпро), Максим Г.Я. (Львів), Малихіна І.Ю. (Запоріжжя), Масандика Н.А. (Харків), Маслово Л.Г. (Дніпро), Масько О.М. (Київ), Матяш Н.М. (Харків), Медведик С.М. (Дніпро), Мелещик Л.В. (Дніпро), Мец В.А. (Запоріжжя), Милославська Ю.О. (Запоріжжя), Мирошніченко Н.В. (Київ), Михальцова О.Ю. (Дніпро), Мінаєва С.О. (Львів), Мірошник Т.Д. (Харків), Мірошніченко Г.О. (Дніпро), Міхеєва С.О. (Київ), Молотягіна С.П. (Харків), Мороз С.О. (Запоріжжя), Навка О.Є. (Київ), Надеїна Н.В. (Запоріжжя), Надорак О.П. (Київ), Назарова І.Л. (Запоріжжя), Неділько Н.Є. (Полтава), Німець О.В. (Житомир), Носова Н.М. (Київ), Олефір В.О. (Житомир), Онищук О.І. (Чернігів), Орлов В.Е. (Запоріжжя), Палій О. Б. (Львів), Панасюк М.В. (Львів), Парасюк О.І. (Київ), Пешко І.П. (Львів), Платонова С.В. (Дніпро), Плешивий А.І. (Харків), Погребняк Л.О. (Полтава), Полішкєвич В.Г. (Дніпро), Поліщук І.В. (Миколаїв), Прасол І.М. (Харків), Прилепа О.О. (Хмельницький), Пророченко І.В. (Київ), Пунтусова Н.В. (Дніпро), Роєнко О.М. (Полтава), Руденко Л.Г. (Дніпро), Рудь В.М. (Київ), Савцова Г.В. (Одеса), Савченко Н.Б. (Полтава), Садлоагдієвський С.М. (Запоріжжя), Салькова О.В. (Житомир), Сахно В.В. (Київ), Свіженко Л.О. (Запоріжжя), Селіванов Д.Д. (Запоріжжя), Сергєєва Л.В. (Київ), Сергєєва Л.П. (Полтава), Скороход Л.О. (Дніпро), Собейко Н.Т. (Львів), Соколовська В.М. (Дніпро), Солотка Н.П. (Київ), Стадник О.І. (Харків), Стасюк Л.Б. (Івано-Франківськ), Степаненко О.С. (Харків), Столярова Н.М. (Одеса), Суєвалова Л.В. (Дніпро), Сухаренко В.В. (Одеса), Татарчук І.М. (Київ), Терьошина Т.П. (Дніпро), Тимченко Н.М. (Київ), Титаренко В.О. (Дніпро), Тищенко О.В. (Київ), Тімен А.В. (Львів), Ткаченко Л.О. (Одеса), Трубіна С.Ю. (Київ), Тулуб'єва Т.М. (Миколаїв), Українець О.П. (Дніпро), Химко Н.Р. (Львів), Ходін В.М. (Харків), Хомяк К.П. (Київ), Хотченкова І.І. (Одеса), Цимбалюк І.Л. (Київ), Ціва Т.А. (Київ), Чвора Д.Л. (Дніпро), Чепка І.М. (Львів), Чех А.В. (Харків), Чушак С.С. (Львів), Шаніна С.І. (Київ), Шаркаді Ж.Ю. (Харків), Шарупіч Ю.П. (Київ), Шевченко Т.І. (Харків), Шелест Н.І. (Львів), Шкутенко Ю.Є. (Дніпро), Шпак К.О. (Дніпро), Юрченко Н.Е. (Київ), Яржемська І.Л. (Хмельницький), Яриш О.О. (Чернігів).