

ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ СТАБИЛЬНОСТЬ ПАЦИЕНТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТРЕХКОМПОНЕНТНОЙ ТЕРАПИИ

Потешкина Н. Г.^{1,2}, Крылова Н. С.^{1,2}, Сванадзе А. М.^{1,2}, Трошина А. А.^{1,2}

Статья посвящена обзору современных эпидемиологических и клинических данных по распространенности артериальной гипертонии и ее влияния на исходы сердечно-сосудистых заболеваний. Обоснована эффективность, приверженность и безопасность антигипертензивной терапии комбинированным препаратом "single-pill" Трипликсам® ("Лаборатории Сервье", Франция) состоящего из периндоприла/индапамида/амлодипина. Обосновано использование данного препарата в предотвращении поражения органов мишеней и достижения сердечно-сосудистых исходов.

Российский кардиологический журнал 2017, 10 (150): 118–123
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-118-123

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, инсульт, хроническая болезнь почек, Трипликсам.

¹ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия.

Потешкина Н. Г.* — профессор, д.м.н., зав. кафедрой общей терапии факультета дополнительного профессионального образования, консультант, Крылова Н. С. — к.м.н., доцент кафедры общей терапии факультета дополнительного профессионального образования, консультант, Сванадзе А. М. — к.м.н., доцент кафедры общей терапии факультета дополнительного профессиона-

льного образования, консультант, Трошина А. А. — к.м.н., доцент кафедры общей терапии факультета дополнительного профессионального образования, консультант.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nat-pa@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, БРА — блокаторы ангиотензиновых рецепторов, Д — диуретики, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОС — общая смертность, ОР — относительный риск, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СК — свободная комбинация, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая смертность, СН — сердечная недостаточность, ФК — фиксированная комбинация, ХБП — хроническая болезнь почек, ACCORD BP — the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes blood pressure trial SPRINT — the Systolic Blood Pressure Intervention Trial, T/P ratio — Trough/Peak ratio.

Рукопись получена 21.09.2017

Рецензия получена 22.09.2017

Принята к публикации 25.09.2017

HEMODYNAMIC STABILITY OF HYPERTENSION PATIENT: TRIPLE THERAPY OPPORTUNITIES

Poteshkina N. G.^{1,2}, Krylova N. S.^{1,2}, Svanadze A. M.^{1,2}, Troshina A. A.^{1,2}

The article is focused on the review of recent epidemiological and clinical data on the prevalence of systemic hypertension and its influence on the outcomes of cardiovascular diseases. An efficacy is argued, as the adherence for and safety of antihypertension therapy by combinational drug "single-pill" Triplixam® ("Les Laboratoires Servier", France), containing perindopril/indapamide/amlodipine. The usage of the medication is grounded, aiming against target organ damage and development of cardiovascular outcomes.

Russ J Cardiol 2017, 10 (150): 118–123
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-118-123

Key words: arterial hypertension, coronary heart disease, heart failure, stroke, chronic kidney disease, triplixam.

¹N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow; ²CCH № 52 of the Department of Health, Moscow, Russia.

Глобальный анализ мировых данных за 1975–2015гг, включивший 1749 исследований с более чем 19,1 млн наблюдений лиц старше 18 лет показал, что в 2015г средний уровень артериального давления (АД) у мужчин составил 126,6/78,7 мм рт.ст., у женщин 127,7/76,7 мм рт.ст., существенно не изменившись с 1975г [1]. В РФ с 1975г по 2015г среди мужчин уровень АД снизился со 131,5/85,3 до 122,7/82,2 мм рт.ст., а у женщин со 131,5/85,3 до 122,7/78,4 мм рт.ст. [1].

Риск развития артериальной гипертензии (АГ) возрастает по мере увеличения возраста населения. В возрасте старше 55–65 лет АГ имеют от 80% до 90% [2, 3] лиц. Глобальная распространенность АГ составляет 40% [12, 6]. Более свежие данные показывают,

что за период 1975–2015гг глобальная распространенность АГ у мужчин снизилась на 5,4% (с 29,5% до 24,1%), у женщин на 6,0% (с 26,1% до 20,1%). В РФ за этот же период распространенность АГ снизилась у мужчин на 13,94% (с 46,54% до 32,60%), у женщин на 19,6% (с 41,89% до 22,29%) [1].

На 2015г как среди женщин, так и среди мужчин, РФ — лидер по снижению распространенности АГ среди стран центральной и восточной Европы, ранее относившихся к социалистическому лагерю (20 стран). При сопоставлении РФ с высокоразвитыми странами западного мира (27 стран) ситуация иная. У женщин распространенность АГ сильнее снизилась на Мальте и в Бельгии, меньше у другой группы стран в которую входит и РФ. Распространенность АГ

ТРИПЛИКСАМ®

АМЛОДИПИН+ИНДАПАМИД+ПЕРИНДОПРИЛА АРГИНИН

3-ЕДИНСТВО -Х КОМПОНЕНТОВ

ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОГО
ЛЕЧЕНИЯ АГ



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Трипликсам®

СОСТАВ: Трипликсам 5 мг/1,25 мг/2,5 мг; 5,0 мг амлодипина/0,625 мг индапамида/2,5 мг периндоприла аргинина. Трипликсам 5 мг/1,25 мг/5 мг; 5,0 мг амлодипина/1,25 мг индапамида/5,0 мг периндоприла аргинина. Трипликсам 10 мг/1,25 мг/5 мг; 10,0 мг амлодипина/1,25 мг индапамида/5,0 мг периндоприла аргинина. Трипликсам 5 мг/2,5 мг/10 мг; 5,0 мг амлодипина/2,5 мг индапамида/10,0 мг периндоприла аргинина. Трипликсам 10 мг/2,5 мг/10 мг; 10,0 мг амлодипина/2,5 мг индапамида/10,0 мг периндоприла аргинина. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** В качестве терапии у пациентов с артериальной гипертензией при снижении АД на фоне приема амлодипина, индапамида и периндоприла в тех же дозах. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки предпочтительно утром перед приемом пищи. Доза препарата Трипликсам подбирается после ранее проведенного титрования до отдельных компонентов. Пациенты детского возраста, не следует применять. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к действующим и вспомогательным веществам, входящим в состав препарата, производным сульфонамида, производным дигидропиридина, другим ингибиторам АПФ, любым другим веществам, входящим в состав препарата. Пациенты, находящиеся на гемодиализе. Нелеченная сердечная недостаточность в стадии декомпенсации. Тяжелая почечная недостаточность (КК<30 мл/мин). Почечная недостаточность умеренной степени (КК<50 мл/мин) для дозировки комбинации периндоприл/индапамид 10 мг/2,5 мг (т.е. Трипликсам 5 мг/2,5 мг/10 мг и Трипликсам 10 мг/2,5 мг/10 мг). Ангионевротический отек (отек Квинке) на фоне приема ингибиторов АПФ в анамнезе (см. раздел «Особые указания»). Наследственный/идиопатический ангионевротический отек. Беременность (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). Период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). Печеночная энцефалопатия. Тяжелая печеночная недостаточность. Гипокалиемия. Тяжелая артериальная гипотензия. Шок (включая кардиогенный). Обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, клинически значимый стеноз устья аорты). Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда. Одновременное применение с литиевыми препаратами у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (СКФ<50 мл/мин/1,73м²) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и «Фармакодинамика»). Двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки. Одновременное применение с препаратами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт». Одновременное применение с препаратами, удлиняющими интервал QT. Одновременное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и лития, у пациентов с повышенным содержанием калия в плазме крови. Возраст до 18 лет. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Ингибиторы АПФ и АРА II не следует применять одновременно у пациентов с диабетической невропатией. Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия. С осторожностью — у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, или при их сочетании, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. Контроль лейкоцитов в крови. Повышенная чувствительность/ангионевротический отек. Прекратить прием, пациент должен наблюдаться, пока признаки отека не исчезнут полностью. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации. С осторожностью — у пациентов со склонностью к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации, избегать применения пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Временно отменить ингибитор АПФ не менее чем за 24 часа до начала процедуры десенсибилизации. Анафилактические реакции при проведении афереза ЛНПН. Временно прекращать терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза. Гемодиализ. Желательно использовать мембрану другого типа или применять антигипертензивное средство другой фармакологической группы. Беременность. Прекратить прием и начинать альтернативную гипотензивную терапию. Печеночная энцефалопатия. Прекратить прием. «Ототоксичность». Прекратить лечение. С **ОСТОРОЖНОСТЬЮ!** Нарушение функции почек. У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без предшествующего очевидного нарушения функции почек могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. Лечение прекратить. Возобновить терапию, используя низкие дозы, либо использовать компоненты препарата в режиме монотерапии. Контроль содержания ионов калия и креатинина — через 2 недели после начала терапии, затем каждые 2 месяца. Трипликсам не рекомендован пациентам с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки. Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (при наличии хронической сердечной недостаточности, обезвоживания и снижения содержания электролитов в плазме крови, у пациентов с исходно низким АД, стенозом почечной артерии или циррозом печени с отеками и асцитом): терапия начинать с низких доз, постепенно их увеличивая. Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса. Наличие исходной гипотензии связано с риском везикулярного развития артериальной гипотензии (особенно у пациентов со стенозом почечной артерии); регулярный контроль содержания электролитов плазмы крови. После восстановления ОЦК АД возобновить терапию, используя низкие дозы, либо компоненты препарата в режиме монотерапии. Гипотониями: более частый контроль содержания ионов натрия у пациентов пожилого возраста и пациентов с циррозом печени. Содержание ионов калия в плазме крови. Гиперкалиемия: контроль содержания ионов калия в сыворотке крови у пациентов с почечной недостаточностью, нарушением функции почек, пожилого возраста (>70 лет), с сахарным диабетом, некоторыми сопутствующими состояниями (гипергидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз), однократный прием калийсберегающих диуретиков (таким как спиронолактон, эплеренон, трамексен, амилорид), препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также приемом других средств, способствующих повышению содержания ионов калия в плазме крови. Гипокалиемия. Группы высокого риска: пациенты пожилого возраста и/или истощенные пациенты, пациенты с циррозом печени с отеками и асцитом, пациенты с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, пациенты с удлиненным интервалом QT. Контроль содержания ионов калия в плазме крови. Возможно развитие полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может быть фатальной. Содержание ионов калия в плазме крови. Гиперкалиемия: отменить прием диуретических средств и провести исследование функции паращитовидных желез. Реноваскулярная гипертензия. У пациентов со стенозом почечной артерии лечение начинать в условиях стационара с низких доз при постоянном контроле состояния почек и уровня калия в крови. Сухой кашель. Атеросклероз. У пациентов с ишемической болезнью сердца и недостаточностью мозгового кровообращения лечение начинать с низких доз препарата. Гипертензивный криз. Хроническая сердечная недостаточность. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью — с осторожностью. У пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (IV функциональный класс по классификации NYHA) лечение начинать с более низких доз и под контролем врача. Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия. С осторожностью — пациентам

с обструкцией выносящего тракта левого желудочка. Пациенты с сахарным диабетом. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа лечение начинать с более низких доз и под медицинским контролем. В течение первого месяца терапии регулярный контроль концентрации глюкозы в плазме крови и/или при наличии гипокалиемии. Этнические различия. Менее выраженное гипотензивное действие у пациентов негроидной расы, более высокая частота ангионевротического отека. Хирургическое вмешательство/общая анестезия. Прекратить прием за один сутки до хирургического вмешательства. Печеночная недостаточность. Соблюдать меры предосторожности. Редко на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании синдрома развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. При появлении желтухи или значительном повышении активности «печеночных» ферментов прекратить прием. Мочевая кислота. При повышенной концентрации мочевой кислоты в плазме крови может увеличиваться частота возникновения приступов подагры. Пациенты пожилого возраста. Перед началом приема препарата оценить функциональную активность почек и содержание ионов калия в плазме крови. Увеличение дозы проводить с осторожностью. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ:** Противопоказанные сочетания. Аллопуридин у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью. Нереккомендуемые сочетания. Препараты лития. Аллопуридин у пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек. Совместная терапия с ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина. Эстрамустен. Калийсберегающие диуретики (такие как триамтерен, амилорид), соли калия. Дантролен (внутреннее введение). Грейфрут или грейфрутовый сок. Сочетания, требующие особого внимания. Бисфенол. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту в дозе ≥ 3 г в сутки. Гипогликемические средства (инсулины, гипогликемические средства для приема внутрь). Калийсберегающие диуретики. Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон). Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт». Амифотериин В (a/b). «Плюс» и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетраэозиды, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника. Сердечные гликозиды. Аллопуридин. Индукторы изофермента цитохрома CYP3A4. Ингибиторы изофермента цитохрома CYP3A4. Сочетание препаратов, требующие внимания. Трициклические антидепрессанты, нейролептики. Антигипертензивные средства и вазодилаторы. Кортикостероиды, тетраэозиды. Аллопуридин, цитостатические и иммуносупрессивные средства, кортикостероиды (при системном применении) и прокаинамида. Средства для общей анестезии. Диуретики (тиказиды и «литиевые»). Глицилы (линезалитин, сакзалитин, ситалитин, валдилитин). Симпатомиметики. Препараты золота. Мефформин. Идосодержащие контрастные вещества. Соли кальция. Циклоспорин. Аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин. Симвастатин. Противовоспалительные средства (ретиноиды). Прочие взаимодействия. Силденафил. Аллопуридин/магнийсодержащие антациды. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ:** Применение препарата Трипликсам при беременности противопоказано. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ:** У некоторых пациентов, получающих лечение блокаторами «мидельных» кальциевых каналов, было отмечено обратимое снижение подвижности сперматозоидов. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ:** Возможно возникновение слабости, головокружения, особенно в начале лечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Частое: головноекружение, головная боль, парестезия, вертиго, сонливость, дисгевзия, нарушения зрения, зуд в ушах, ощущение суживания «приливы» крови к коже лица, артериальная гипотензия и симптомы, связанные с этим, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, кожный зуд, кожная сыпь, макулопупулезная сыпь, спазмы мышц, периферические отеки, астения, повышенная утомляемость, отеки. Нечасто: ринит, заложенность носа, реакции повышенной чувствительности, гипотония, инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, мигрень, Апатия, акватация, атония, ангина, стенокардия, нарушение ритма сердца (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий), инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, нарушение или усугубление течения хронической сердечной недостаточности, ортостатическая гипотензия, эозинофильная пневмония, гиперплазия десен, паронихия, гастрит, ангионевротический отек кишечника, гепатит, холестатическая желтуха, нарушение функции печени, мультиформная эритема, синдром Штивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, кератит, кожные реакции, кожный зуд, острая почечная недостаточность, снижение гемоглобина и гематокрита. Негустотная частота: гипонатриемия, снижение содержания калия и развитие гипокалиемии, особенно значимое для пациентов, относящихся к группе риска, обморок, экстрапирамидные нарушения, миопия, нечеткость зрения, полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможно, со смертельным исходом), возможно развитие печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности, возможно обострение уже имеющейся системной красной волчанки, удлинение интервала QT на ЭКГ, повышенное содержание мочевой кислоты в крови. **ПРЕДОЗИРОВАНИЕ:** «ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА». Периндопририл — ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)). Индапамид относится к производным сульфонамида с идиольными кольцами и по фармакологическим свойствам близок к тиазидальным диуретикам. Амлодипин — БМК. Производное дигидропиридина. Амлодипин ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки. **ФОРМА ВЫПУСКА:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 0,625 мг + 2,5 мг; 5 мг + 1,25 мг + 5 мг; 10 мг + 1,25 мг + 5 мг; 5 мг + 2,5 мг + 10 мг; 10 мг + 2,5 мг + 10 мг. По 25 или 30 таблеток во флаконе из полипропилена, снабженного датчиком и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель (силикагель). По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в папку картонную с контролем первого вскрытия.

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

АО «Сервье»

125047, РФ, Москва, ул. Лесная, д. 7

Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01

www.servier.ru



у мужчин больше снизилась в большинстве стран Западной Европы, в Северной Америке, Австралии, Новой Зеландии, по сравнению с РФ [1].

Снижение распространенности АГ в мире относительно, так как происходит на фоне роста населения земного шара. Абсолютное число лиц с АГ в мире увеличилось с 594 млн в 1975г до 1,13 млрд в 2015г, из них: 597 млн мужчин и 529 млн женщин. Статистика в РФ на 2015г: АГ у 17 764 795 мужчин и у 18 632 211 женщин [1]. Встречаемость изолированной систолической АГ увеличивается с возрастом: в 30-59 лет 35%, в 60-79 лет 60%, в возрасте ≥ 80 лет 65%. Встречаемость диастолической АГ уменьшается с возрастом: 10%, 1,4% и 0,06%, соответственно тем же возрастным группам [4].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) ответственны за 57% смертности в РФ [5] и за 30% в мире [6]. Значимой составляющей ССЗ является АГ, определяемая при АД $\geq 140/\geq 90$ мм рт.ст. [1]. При наличии АГ, даже в возрасте 30 лет, относительный риск (ОР) развития ССЗ увеличивается на 63,3% (доверительный интервал (ДИ) 62,9-63,8%) в сравнении с 46,1% (ДИ 45,5-46,8%) у лиц без АГ. При АГ сопутствующие ССЗ начинаются раньше на 5 лет (ДИ 4,8-5,2%) [4].

В череде “связанных смертей” АГ относится к самому важному фактору и ответственна за 12,8% ежегодной смертности в мире, что в абсолютном выражении соответствует 7,5 млн преждевременных смертей в год [6]. В 4,5% случаев АГ относится к заболеваниям, отягощающим течение жизни, что соответствует 64 000 000 лет жизни на инвалидности (disability-adjusted life years, DALYs) [7]. АГ — основной фактор риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), периферических сосудистых заболеваний, церебральных сосудистых заболеваний, сердечной недостаточности (СН) [4-6, 8, 9] и хронической болезни почек (ХБП) [1, 10, 11].

АГ ответственна за смертность при ИБС в 43-45% [4, 12], а при инсульте в 51% [12] случаев. Рост систолического АД (САД) на каждые 20 мм рт.ст. связан с ростом риска развития геморрагического инсульта (ОР 1,44; ДИ 1,32-1,58), субарахноидального кровоизлияния (ОР 1,43; ДИ 1,25-1,63), хронической ИБС (ОР 1,41; ДИ 1,36-1,46). Рост диастолического АД (ДАД) на каждые 10 мм рт.ст. связан с ростом риска разрыва аневризмы абдоминальной аорты (ОР 1,45; ДИ 1,34-1,56) [4].

В настоящее время в мире реализуются две основные стратегии контроля АД: стратегия “меньше-лучше” [13] и стратегия “J-образной связи” [14]. Стратегия “меньше-лучше” реализует принцип прямой причинности: ниже АД — ниже риск развития и прогрессирования ССЗ. Стратегия “J-образной связи” реализует принцип обратной причинности: излишне низкое АД увеличивает риск прогрессирования ССЗ. Этот принцип во многом справедлив для

пациентов с коморбидной патологией [15]. Обе стратегии имеют своих сторонников [15] и противников [4] и, скорее всего, могут реализовываться у различных групп пациентов с АГ в зависимости от их возраста, наличия и выраженности сопутствующей патологии и иных клинических нюансов. В целом, достижение целевых цифр АД среди больных АГ варьирует в пределах 42-82% [16].

В последнее время завершилось исследование The Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) клинически подтвердившее концепцию “меньше-лучше” при достижении целевого уровня САД < 120 мм рт.ст. [17]. В сравнении с САД 140 мм рт.ст. выявлено снижение риска общей смертности (ОС) на 27% (ОР 0,73; ДИ 0,60-0,90, $p=0,003$), снижение риска развития кардиоваскулярной патологии (инфаркт миокарда (ИМ), острый коронарный синдром (ОКС), инсульт, СН и сердечно-сосудистая смертность (ССС)) на 25% (ОР 0,75; ДИ 0,64-0,89, $p<0,001$). Отдельно риски развития ИМ, ОКС, инсульта снизились недостоверно, тогда как риск развития СН уменьшился на 48% (ОР 0,62; ДИ 0,45-0,84, $p=0,002$), риск СССР на 43% (ОР 0,57; ДИ 0,38-0,85, $p=0,005$).

В среднем, в исследовании SPRINT, для достижения целевого САД < 120 мм рт.ст. использовалось 2,8 препарата [17]. В группе интенсивной АГТ исследования The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes blood pressure trial (ACCORD BP), где также тестировался уровень САД < 120 мм рт.ст., использовалось в среднем 3,4 препарата [18]. По исследованию Thoenes M, et al. показано, что 30% пациентов АГ применяют 1 препарат, 40% — 2 препарата и 30% — 3 препарата [19].

Таким образом, для достижения уровня САД 120 мм рт.ст. требуется проведение более интенсивного, многокомпонентного фармакологического режима АГТ [20-25].

Одним из аспектов многокомпонентной АГТ является снижение частоты побочных явлений. В исследовании SPRINT среди пациентов, получавших интенсивную АГТ, развитие ХБП наблюдалось у 3,8% лиц (в большей степени при исходно не скомпенсированной функции почек). В мета-анализе Lv JC, et al. отмечено, что интенсивный контроль АД позволяет снизить появление терминальной ХБП на 11% (ОР 0,89; ДИ 0,824-0,97, $p<0,009$) и снизить прогрессирование протеинурии на 10% (ОР 0,90; ДИ 0,84-0,94, $p<0,004$) [15]. Позитивное место в профилактике развития ХБП занимает равноэффективное применение ИАПФ/БРА (I, A) [11]. Современными рекомендациями закреплено, что контроль функции почек с применением скрининга скорости клубочковой фильтрации с динамической оценкой альбуминурии/протеинурии является наилучшей мерой выявления потенциальных осложнений с стороны

почек при реализации любой из стратегий контроля АД [10, 11].

Один из путей снижения риска развития побочных эффектов — использование половинных доз препаратов. В исследовании Law MR [26] на большом материале (354 исследования, 56 000 пациентов) показано, что при монотерапии в режиме половины стандартной дозы различных препаратов происходит снижение как САД, так и ДАД на 80%. Увеличение до полной дозы позволяет снизить САД дополнительно лишь на 20%, а ДАД на 22%. Увеличение до двойной стандартной дозы даст дополнительный гипотензивный эффект в еще более скромном раз- мере — для САД на 16,5%, для ДАД на 13,4% [26].

По данным Wald DS, et al. установлено, что добавление второго препарата другой группы в 5 раз более эффективно, чем удвоение (от стандартной) дозы одного препарата [27]. При удвоении дозы одного препарата снижение частоты развития ИБС наблюдалось в 4%, а частоты развития инсульта в 5%, в то время как добавление второго препарата другой группы, снизило риск развития ИБС и инсульта на 15% и 19%, соответственно [27].

Комбинированная терапия имеет существенные преимущества. При комбинации двух или трех препаратов происходит суммирование гипотензивного эффекта. Клиническая эффективность трех препаратов в половинной дозе близка к клинической эффективности одного препарата ИАПФ в полной дозе с уменьшением частоты побочных эффектов. В среднем один препарат вызывает побочные эффекты в 5,4% случаев. Применение двух препаратов увеличивает число побочных эффектов лишь до 7,5% ($p=0,03$), не приводя к их удвоению (до 10,8%) [26]. При использовании фиксированных комбинаций (ФК) частота побочных явлений на 20% ниже (ОР 0,80; ДИ 0,58-1,11), чем при использовании свободных комбинаций СК [28].

В настоящее время 74,2% пациентов используют монотерапию, 17,2% СК и только 8,6% ФК [29]. С комбинации антигипертензивных препаратов начинают лечение лишь 25,8% пациентов АГ [29]. В сравнении с монотерапией, инициация АГТ в режиме СК позволяет лучше контролировать АД на 34% (ОР 1,34; ДИ 1,31-1,37), а в режиме ФК на 53% (ОР 1,53; ДИ 1,47-1,58) [29]. ФК на 4,1/3,1 мм рт.ст. эффективнее снижает САД/ДАД, чем СК [28].

Существенным является вопрос приверженности больных АГ к лечению. Необходимость длительно, неоднократно в день принимать препараты может быть обременительна для пациентов [30, 31]. Больные, получающие комбинированную терапию имеют на 21% лучшую приверженность (ОР 1,21; ДИ 1,03-1,43) и дольше сохраняют выбранный режим АГТ на 54% (ОР 1,54; 0,95-2,49, $p=0,08$) [28]. Приверженность к лечению зависит от кратности приема препа-

рата в сутки: однократный прием дает 79% приверженности, двукратный 69%, трехкратный 65%, а четырехкратный только 51% [32]. Через 60 дней от начала АГТ, в сравнении с приемом 1 таблетки (“single-pill”) при приеме трёх таблеток “triple-pill” в СК риск отмены лечения составляет 149% (ОР 2,49; ДИ 2,14-2,88), при приеме 2-х таблеток “double-pill” в СК 89% (ОР 1,89; ДИ 1,74-2,806) [33]. Кроме того, нужно принимать во внимание, что пожилые больные, больные с ментальными расстройствами, после перенесенных мозговых сосудистых катастроф объективно могут быть неспособны педантично поддерживать многокомпонентный фармакологический режим СК.

По данным мета-анализа Wu Hon-Yen комбинация ИАПФ+АК предпочтительна в предотвращении ОС: снижала ОР развития ОС в сравнении с плацебо на 49% (ОР 0,51; ДИ 0,15-1,35). Комбинация ИАПФ+Д снижала ОР развития ОС только на 14% (ОР 0,86; ДИ 0,59-1,26). Монотерапия ИАПФ, АК и БРА мало влияла на риск ОС (0,99; 1,02 и 1,08, соответственно) [34].

Клинически значимыми преимуществами ФК являются: потенциальный синергический эффект в достижении прогностически значимых конечных точек; эффективность в отношении резистентной АГ [16, 31]; эффективность в условиях коморбидной патологии: СД [29, 30], ХПБ [10] и меньшее число побочных эффектов [20]. У лиц с высоким АД или с высоким сердечно-сосудистым риском использование ФК выгодно ввиду исходно низкой приверженности этих лиц к лечению [20, 31, 35] и высокой эффективности АГТ уже в первый месяц лечения [29]. Приверженность к терапии ФК сохраняется на высоком уровне (86%) после года лечения [29].

Фактическую обоснованность эффективности перехода на трехкомпонентную АГТ продемонстрировали Chalmers J, et al. (ADVANCE) показавшие, что в отношении снижения ОС комбинация ИАПФ+Д+АК эффективнее ИАПФ+АК на 36% (ОР 1,36; ДИ 1,2-1,48, $p<0,0001$), а в отношении снижения ССС на 32% (ОР 1,32; ДИ 1,08-1,50, $p=0,01$). Комбинация ИАПФ+Д+АК эффективнее ИАПФ+Д на 28% в отношении снижения ОС (ОР 1,28; ДИ 1,10-1,43, $p=0,02$), но недостоверно лучше в отношении ССС [36].

Комбинация ИАПФ+Д+АК рекомендуется американским и международным обществами АГ при любой степени АГ [20, 21, 23, 24], включая резистентную [25].

Относительно недавно появилась первая [37] фиксированная трехкомпонентная комбинация “polypill”, “single-pill” Трипликсам® (“Лаборатории Сервье”, Франция) в составе АК+Д+ИАПФ (амлодипин+индапамид+периндоприл аргинин) в дозировках 5/1,25/5 мг; 10/1,25/5 мг; 5/2,5/10 мг; 10/2,5/10 мг, которая удобна в подборе терапии АГ и позволяет

избежать необходимости АГТ в режиме “второй таблетки” [30, 31].

Исследования показали эффективность перехода с двухкомпонентной на трехкомпонентную терапию. В течение 4 месяцев наблюдалось снижение САД/ДАД на $26,7 \pm 13,3/12,9 \pm 9,4$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) с достижением целевого АД $< 130/80$ мм рт.ст. у 74-80% [38]. Суточное мониторирование АД показало, что гемодинамический эффект стабилен в течение 24 часов, а показатель отношения среднего снижения АД в течение суток к максимальному снижению АД в течение суток Trough/Peak ratio: (T/P ratio) составляет для САД 75%, а для ДАД 70% [38] (рекомендованное значение $> 50\%$) [32]. Для отдельных компонентов Трипликсама® показатели T/P ratio составляют: периндоприл (5-10 мг) 75-100%; амлодипин (5-10 мг) 50-100%; индапамид SR (1,25-2,5 мг) 85-89%. Во многом, этот показатель определяет устойчивость снижения АД в вечерние и ночные часы, предотвращая развитие излишней вариабельности АД и связанных с ней неблагоприятных явлений [32].

Применение Трипликсама® в создании гемодинамической стабильности больных АГ высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска исследовано Tóth K. (PIANIST). Терапия Трипликсом® через 4 месяца позволила снизить САД на $28,3 \pm 13,5/13,8 \pm 9,4$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$) с достижением целевого уровня АД $132,2 \pm 8,6/80,0 \pm 6,6$ мм рт.ст. [39].

Эффективность Трипликсама® оценена при различной степени АГ. Целевые цифры АД достигли 85,7% пациентов с 1-й степенью АГ, 69,5% пациентов со 2-й степенью АГ и 46,3% пациентов с 3-й степенью АГ. Многие пациенты, включенные в исследование, ранее уже применяли различные режимы АГТ. При переводе на Трипликсам® с комбинации ИАПФ/гидрохлоротиазид целевое АД достигнуто у 81%, с комбинации БРА/гидрохлоротиазид — у 92%, с комбинации ИАПФ/АК — у 71% и с комбинации БРА/АК — у 76%. При переводе пациентов с монотерапии на фиксированную трехкомпонентную комбинацию Трипликсам® эффективность была высокой: при переводе с БРА целевое АД достигнуто у 66%, при переводе с ИАПФ у 77% и при переводе с АК у 74%. Терапия Трипликсом® позволила достичь целевых значений АД у 68,2% ранее не леченых пациентов, у 73,8% пациентов, ранее получавших монотерапию, у 73,3% получавших двойную АГТ и у 71,2% получавших тройную АГТ [39].

Дополнительный интерес представляет достоверное снижение микроальбуминурии (-28% , $p < 0,0001$) и креатинина ($-2,3\%$, $p < 0,0001$) [39]. Снижение исходного уровня протеинурии/альбуминурии в 1,5 раза через 3-6 месяцев от старта АГТ является качественным ориентиром в тактике АГТ [10].

Особенности перехода с режимов АГТ “single-pill” периндоприл/индапамид на “single-pill” амлодипин/

индапамид/периндоприла аргинин у больных АГ без коморбидной патологии в виде СД и ХБП оценены в работе Mourad JJ, et al. [37]. После первого месяца АГТ больные, получавшие ФК амлодипин/индапамид/периндоприла аргинин, в сравнении с группой применявших ФК периндоприл/индапамид нормализовали АД на старте АГТ (72% против 53%; ОР 2,7, $p < 0,0001$) и имели большее число лиц, достигших целевого АД (32% против 25%; ОР 1,6, $p < 0,005$). На втором месяце целевое АД достигли 58% против 46% и на третьем — 69% против 59%. К окончанию исследования (четвертый месяц) целевые значения АД имели 82% пациентов [37].

В РФ завершено исследование (Nedogoda SV, et al.) по применению Трипликсама® при резистентной АГ. Сравнивалось два режима терапии: “single-pill” (ФК амлодипин/индапамид/периндоприла аргинин) и режим “double-pill” (ФК периндоприл/индапамид с отдельным добавлением амлодипина как “второй” таблетки) [31]. К 4 неделе АГТ обе группы достигли целевого АД $< 130/80$ мм рт.ст.: в группе “single-pill” 88%, группе “double-pill” 79%. Эффект сохранился до 12 недели (окончание исследования). Приверженность к терапии была на высоком уровне: 89,2% и 87,1%, соответственно [31].

В описанных выше исследованиях применение Трипликсама® сопровождалось незначительным количеством побочных эффектов (0,7%), связанных с этим режимом АГТ, в том числе отек голеностопной области 0,6%, головокружение, головная боль, кашель $< 0,1\%$ [38]. В другом исследовании отек голеностопной области встречался в 0,2% наблюдений, головокружение и кашель в 0,08%, гипотензия в 0,1% наблюдений [39]. В исследовании Nedogoda SV, et al. в 2,7% случаев наблюдался назофарингит, тогда как гипотензия/ортостатическая гипотензия не наблюдалась [31]. В исследовании Mourad JJ кашель встречался у 1,1% пациентов, гипотензия у 0,9% и ортостатический коллапс у 0,7% пациентов, независимо от дозы [37]. Все описанные побочные эффекты крайне редко приводили к отмене ФК.

Таким образом, разнородная фиксированная комбинация “single-pill” (АК+Д+ИАПФ: амлодипин/индапамид/периндоприла аргинин) Трипликсам® (“Лаборатории Сервье”, Франция) эффективна как у больных с неосложненной АГ любой степени, так и у пациентов АГ с коморбидной патологией, а также при резистентной АГ. Терапия Трипликсом® с первого месяца обеспечивает внутрисуточную гемодинамическую стабильность в ближайшие дни, а также в отдаленной перспективе. Эффективность терапии Трипликсом® достигается высокой первоначальной и отдаленной приверженностью пациента к лечению и малым числом осложнений. Терапевтическая и клиническая инерция со стороны врачей существенно замедляет внедрение доступных

фармакологических средств для формирования гемодинамической стабильности больных АГ. Современные национальные, зарубежные, международные клинические руководства рекомендуют рассмат-

ривать практическую инициацию/пролонгацию/трансформацию фармакологической терапии АГ в сторону эффективного и комплаентного режима для больного.

Литература

- Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Lancet 2017; 389: 37-55. (on-line данные доступны на: <http://www.ncdrisc.org/data-visualisations-blood-pressure.html>).
- He FJ, MacGregor GA. Blood pressure is the most important cause of death and disability in the world. European Heart Journal Supplements 2007; 9 (Supplement B): B23-B28.
- Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham heart study. JAMA 2002; 287: 1003-10.
- Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. Lancet 2014; 383: 1899-11.
- Cardiovascular Therapy and Prevention. The national recommendations. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011; 10 (6), Suppl 2: 3-64. (In Russ.) Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Национальные рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов ВНОК. М. 2011. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (6), Приложение 2: 3-64.
- Mendis S, Puska P, Norrving B. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control. Published by the World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization. World Health Organization, Geneva 2011. Available on the WHO web site (www.who.int). World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland.
- Prevention of Cardiovascular Disease Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. World Health Organization, 2007.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. AHA Statistical Update. Heart Disease and Stroke Statistics—2013 Update. A Report From the American Heart Association. Circulation 2013; 127: e6-e245.
- Appel LJ, Frohlich ED, Hall JE, et al. AHA Presidential Advisory. The Importance of Population-Wide Sodium Reduction as a Means to Prevent Cardiovascular Disease and Stroke. A Call to Action From the American Heart Association. Circulation 2011; 123: 1138-43.
- Smirnov AV, Shilov EAT, Dobronravov VA, et al. The national recommendations. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. Clin nephrol 2012; 4: 4-26. (In Russ.) Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Клиническая нефрология 2012; 4: 4-26.
- Moiseev BC, Mukhin NA, Smirnov AV. The National recommendations. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies cardio-nephroprotection. Clin Pharm and Ther. 2014; 23 (3): 1-24. (In Russ.) Моисеев ВС, Мухин НА, Смирнов АВ. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Клиническая фармакология и терапия 2014, 23 (3): 1-24.
- A global brief on Hypertension. Silent killer, global public health crisis. © World Health Organization 2013. Are available on the WHO web site (www.who.int) World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland. Document number: WHO/DCO/WHO/2013.2.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360: 1903-13.
- Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. Circulation 2011; 123: 2434-506.
- Lv JC, Neal B, Ehteshami P, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med 2012; 9: e1001293-e1001293.
- Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant Hypertension. An Overview of Evaluation and Treatment. J Am Coll Cardiol 2008; 52 (22): 1749-57.
- The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med 2015; 373: 2103-16.
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010; 362: 1575-85.
- Thoenes M, Neuberger HR, Volpe M, et al. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. J Hum Hypertens 2010; 24 (5): 336-44.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal 2013; 34: 2159-219.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European Heart Journal 2016; 37: 2315-81.
- Liu L. 2010 Chinese guidelines for the management of hypertension. Chin J Cardiol 2011; 39: 579-616.
- Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian Society on Hypertension. All-Russian Scientific Society of Cardiologists (VNOK). Systemnye Hypertensii 2010; 3: 5-26. (In Russ.) Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии, 2010; 3: 5-26.
- James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014; 311 (5): 507-20.
- Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. J Hypertens 2014; 32: 3-15.
- Law MR, Wald NJ, Morris JK, et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. BMJ 2003; 326: 1427-34.
- Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials. Am J Med 2009; 122 (3): 290-300.
- Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents: A Meta-Analysis. Hypertension 2010; 55: 399-407.
- Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, et al. Initial Monotherapy and Combination Therapy and Hypertension Control the First Year. Hypertension 2012; 59: 1124-31.
- Poteschkina NG. Combined preparation of perindopril and amlodipine in the treatment of hypertension: efficiently, safely, and optimally. Consilium Medicum 2014; 5: 10-4. (In Russ.) Потешкина Н.Г. Комбинированный препарат периндоприла и амлодипина в лечении артериальной гипертензии: эффективно, безопасно, оптимально. Consilium Medicum 2014, 5: 10-4.
- Nedogoda SV, Stojanov VJ. Single-Pill Combination of Perindopril/Indapamide/Amlodipine in Patients with Uncontrolled Hypertension: A Randomized Controlled Trial. Cardiol Ther 2017; 6(1): 91-104.
- Flack JM, Nasser SA. Benefits of once-daily therapies in the treatment of hypertension. Vascular Health and Risk Management 2011; 7: 777-87.
- Xie L, Frech-Tamas F, Marret E, et al. A medication adherence and persistence comparison of hypertensive patients treated with single-, double- and triple-pill combination therapy. Curr Med Res Opin 2014; 30 (12): 2415-22.
- Wu Hon-Yen, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. BMJ 2013; 347: 1-5.
- Karpov YuA. European guidelines for the diagnosis and treatment of arterial hypertension 2013: a new target level of blood pressure and how to achieve it in actual practice. Atmosphere. News of cardiology 2013; 3: 2-8. (In Russ.) Карпов Ю.А. Европейские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2013 г.: новый целевой уровень артериального давления и как его достичь в реальной практике. Атмосфера. Новости кардиологии 2013, 3: 2-8.
- Chalmers J, Arima H, Woodward M, et al. Clinical Trial: ADVANCE Trial. 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: 259-64.
- Mourad JJ, Amodio C, de Champvallins M, et al. Blood pressure-lowering efficacy and safety of perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination in patients with uncontrolled essential hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. J Hypertens 2017; 35 (7): 1481-95.
- 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: 701-8.
- 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: 137-45.