

Применение тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии — возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии: основные результаты Российского наблюдательного исследования ТРИКОЛОРКарпов Ю.А.¹, Горбунов В.М.², Логунова Н.А.³ от имени группы исследователей исследования ТРИКОЛОР[#]

В статье представлены основные результаты российской пострегистрационной многоцентровой наблюдательной открытой программы ТРИКОЛОР (Применение Тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии — возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии).

Цель. Оценить антигипертензивную эффективность и переносимость терапии тройной фиксированной комбинации (ФК) амлодипина/индапамид/периндоприла, а также приверженность пациентов с артериальной гипертензией (АГ) этой терапии в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. В программу были отобраны 1247 амбулаторных пациентов в возрасте от 18 до 79 лет, обоих полов с эссенциальной АГ. Все пациенты, включенные в исследование, принимали ФК амлодипина/индапамид/периндоприла. Оценка состояния пациента производилась в ходе четырех визитов наблюдения: визит 1 — визит включения, визит 2 — через 2 нед., визит 3 — через 4 нед., визит 4 — через 12 нед. наблюдения. На каждом из визитов оценивали достижение целевого уровня артериального давления (АД) <140/90 мм рт.ст. и уровня АД <130/80 мм рт.ст. На визите включения и завершающем 4-ом визите анализировали качество жизни по опроснику SF-36, а также приверженность терапии на основании заполнения валидированного опросника из 6 вопросов.

Результаты. Через 12 нед. наблюдения отмечено статистически значимое снижение уровня систолического и диастолического АД — на 33,5 и 14,3 мм рт.ст., соответственно ($p < 0,001$). Целевого уровня АД <140/90 мм рт.ст. в соответствии с рекомендациями РМОАГ/ВНОК по лечению АГ (2010г) через 12 нед. наблюдения достигло подавляющее большинство (93,4%) пациентов. Через 12 нед. наблюдения доля пациентов с хорошей приверженностью лечению увеличилась с 18,8% до 49,0%, а доля пациентов с низкой приверженностью, наоборот, снизилась с 46,3% до 5,1%.

Заключение. Результаты наблюдательной программы ТРИКОЛОР демонстрируют высокую антигипертензивную эффективность, хорошую переносимость и приверженность при применении тройной ФК амлодипин/индапамид/периндоприл у пациентов с эссенциальной АГ в реальной клинической практике в России.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, тройная фиксированная комбинация, амлодипин/индапамид/периндоприл аргинин.

Отношения и деятельность. Данное исследование финансировалось компанией "Сервье". Авторы Карпов Ю.А. и Горбунов В.М. сообщили о том, что являлись национальными координаторами в данном исследовании. Автор Логунова Н.А. сообщила, что является сотрудником компании "Сервье".

Благодарности. Авторы выражают благодарность всем исследователям, принимавшим участие в исследовании ТРИКОЛОР.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ³Компания Сервье, медицинский отдел, Москва, Россия.

Карпов Ю.А. — д.м.н., профессор, Руководитель отдела ангиологии, ORCID: 0000-0003-1480-0458, Горбунов В.М. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-5195-8997, Логунова Н.А.* — медицинский менеджер, Департамент по операционной деятельности, ORCID: 0000-0001-5683-5902.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, ВНОК — Всероссийское научное общество кардиологов, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, РМОАГ — Российское медицинское общество по артериальной гипертензии, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ФК — фиксированная комбинация, ЦУ — целевой уровень, ESC — European Society of Cardiology, ESH — European Society of Hypertension.

Рукопись получена 25.09.2020

Рецензия получена 08.10.2020

Принята к публикации 15.10.2020



Для цитирования: Карпов Ю.А., Горбунов В.М., Логунова Н.А. от имени группы исследователей исследования ТРИКОЛОР. Применение тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии — возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии: основные результаты Российского наблюдательного исследования ТРИКОЛОР. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4130. doi:10.15829/1560-4071-2020-4130

Triple fixed-dose combination in the treatment of hypertension: the results of the Russian observational study TRICOLORKarpov Yu. A.¹, Gorbunov V. M.², Logunova N. A.³ on behalf of the TRICOLOR research team[#]

The article presents the main results of the Russian post-marketing multicenter open-label program TRICOLOR (Triple fixed-dose combination in the treatment of hypertension).

Aim. To evaluate the antihypertensive efficacy and tolerability of the triple amlodipine/indapamide/perindopril fixed-dose combination, as well as the adherence of hypertensive (HTN) patients to this therapy in actual clinical practice.

Material and methods. The program enrolled 1247 outpatients aged 18 to 79 of both sexes with essential HTN. All patients included in the study receive amlodipine/indapamide/perindopril fixed-dose combination. The patient's condition was assessed according to four visits: visit 1 — at inclusion, visit 2 — after 2 weeks, visit 3 — after 4 weeks, visit 4 — after 12 weeks of follow-up. At each visit, the

achievement of the target blood pressure (BP) <140/90 mm Hg and <130/80 mm Hg. At enrollment and visit 4, quality of life was analyzed using the SF-36 questionnaire and adherence to therapy using a validated 6-question questionnaire.

Results. After 12 weeks, a significant decrease in systolic and diastolic BP was recorded — by 33,5 and 14,3 mm Hg, respectively ($p < 0,001$). Target BP <140/90 mm Hg after 12-week follow-up was achieved by the overwhelming majority (93,4%) of patients. After 12 weeks, the proportion of patients with good medical adherence increased from 18,8% to 49,0%, while the proportion of patients with low adherence, on the contrary, decreased from 46,3% to 5,1%.

Conclusion. The results of the TRICOLOR program demonstrate a high antihypertensive efficacy, good tolerance and medical adherence of triple amlodipine/indapamide/perindopril fixed-dose combination in patients with essential HTN in actual clinical practice in Russia.

Key words: hypertension, triple fixed-dose combination, amlodipine/indapamide/perindopril.

Relationships and Activities. This study was funded by Servier. Karpov Yu. A. and Gorbunov V.M. reported being the national coordinating investigators. Logunova N.A. reported being the Servier employee.

Acknowledgements. The authors are grateful to all researchers who took part in the TRICOLOR study.

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ³Servier Laboratories, Moscow, Russia.

Karpov Yu. A. ORCID: 0000-0003-1480-0458, Gorbunov V.M. ORCID: 0000-0001-5195-8997, Logunova N.A.* ORCID: 0000-0001-5683-5902.

*Corresponding author:

Logunova N., natalya.logunova@servier.com

Received: 25.09.2020 **Revision Received:** 08.09.2020 **Accepted:** 15.10.2020

For citation: Karpov Yu.A., Gorbunov V.M., Logunova N.A. on behalf of the TRICOLOR research team. Triple fixed-dose combination in the treatment of hypertension: the results of the Russian observational study TRICOLOR. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4130. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4130

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных независимых факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений и занимает лидирующие позиции по вкладу в смертность и инвалидизацию населения России, опережая другие факторы риска [1]. Распространенность АГ в России составляет ~44%, и ожидается, что эта цифра будет продолжать расти [2, 3]. Большинству пациентов для достижения контроля артериального давления (АД) требуется комбинированная терапия. Одна из стратегий повышения эффективности терапии — назначение фиксированных комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов [4–6].

Тактика с использованием комбинации ≥ 2 и часто ≥ 3 препаратов с различными механизмами действия для достижения целевого уровня (ЦУ) АД нашла свое отражение в Европейских и Российских рекомендациях по лечению АГ [9–14].

В результате появилась новая стратегия в виде создания различных ФК, содержащих блокатор ренин-ангиотензиновой системы (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонист рецепторов ангиотензина либо алискирен), антагонист кальция (АК) (обычно амлодипин) и диуретик (гидрохлоротиазид или индапамид).

Были опубликованы клинические исследования, демонстрирующие, что тройные ФК в составе одной таблетки эффективно снижают АД, не контролируемое на фоне двойной терапии как ФК, так и свободными комбинациями [13].

Антигипертензивная эффективность, положительное влияние на метаболические показатели и хорошая переносимость тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина продемонстрирована в ряде зарубежных (PETRA, PAINT, PIANIST, TRIUMF) [15–18] и российских (ДОКАЗАТЕЛЬСТВО, ТРИО) [19–23] наблюдательных исследований.

У пациентов, получающих комбинированную антигипертензивную терапию, приверженность лечению является одним из ключевых факторов, влияющих на достижение контроля АД. Было показано, что ФК нескольких антигипертензивных препаратов значительно улучшает приверженность лечению, что, в свою очередь, должно транслироваться в еще большую эффективность [20].

Вместе с тем различные аспекты применения тройных ФК изучены недостаточно. В частности, нуждаются в комплексном изучении с использованием амбулаторных методов измерения АД преимущества тройных ФК перед традиционным подходом к лечению. Представляет интерес также влияние тройных ФК на качество жизни больных АГ.

Целью настоящего исследования являлась оценка в условиях реальной клинической практики антигипертензивной эффективности и переносимости терапии тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла, а также приверженность пациентов с АГ этой терапии.

Материал и методы

Исследование ТРИКОЛОР (Применение Тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии — возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии) является многоцентровым наблюдательным исследованием (номер ClinicalTrials.gov — NCT03722524). Исследование одобрено Межвузовским комитетом по этике (Протокол № 08-18 от 20.09.18). Данное исследование проводилось на базе 304 клинических центров в 89 городах России. В программе приняли участие терапевты и кардиологи амбулаторного звена.

Первичной конечной точкой исследования являлась оценка в условиях реальной клинической прак-

тики эффективности в отношении АД тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла у пациентов с АГ.

Вторичными конечными точками исследования были: оценка в условиях реальной клинической практики переносимости и приверженности терапии тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла у пациентов с АГ.

Диагностика эссенциальной АГ и определение её степени проводились в соответствии с классификацией Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2010г [11]. Дислипидемия определялась по результатам лабораторных анализов при уровне общего холестерина $>4,9$ ммоль/л и/или уровне холестерина липопротеидов низкой плотности $>3,0$ ммоль/л [6]. Пациент включался в программу при условии, что врач принимал решение о коррекции терапии, направленной на улучшение контроля АД, назначив до включения в исследование тройную ФК амлодипина/индапамида/периндоприла. Назначение тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла во время программы осуществлялось по решению врача, согласно инструкции по медицинскому применению данной ФК. Обязательным условием включения пациентов в исследование было наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в исследовании. Пациент в ходе исследования мог дополнительно получать другие антигипертензивные препараты.

Критериями не включения пациентов были:

- симптоматические формы АГ;
- клиническое АД $\geq 180/110$ мм рт.ст. на фоне лечения;
- инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия или нарушение мозгового кровообращения давностью <1 года;
- хроническая сердечная недостаточность III-IV функциональных классов;
- сахарный диабет (СД) 1 типа или декомпенсация СД 2 типа;
- заболевания с выраженными нарушениями функции внутренних органов (например, печеночная недостаточность, почечная недостаточность и др.);
- наличие противопоказаний или отмеченной ранее непереносимости дигидропиридиновых АК (в т.ч. амлодипина), и/или индапамида, и/или иАПФ (в т.ч. периндоприла), и/или их ФК;
- невозможность понять суть программы и следовать рекомендациям врача.

Общая продолжительность наблюдения пациентов в исследовании составила 12 нед., в течение которых осуществлялось 3 визита после визита включения — через 2 нед., через 4 и 12 нед.

Все пациенты, включенные в исследование, принимали ФК амлодипина/индапамида/периндоприла. В ходе исследования сбор данных о дозе препарата не

проводился. Решение о назначении той или иной дозы препарата принималось врачом на момент включения, доза препарата могла быть изменена в ходе исследования. Оценка состояния пациента производилась в ходе четырех визитов наблюдения: визит 1 — визит включения, визит 2 — через 2 нед., визит 3 — через 4 нед., визит 4 — через 12 нед. наблюдения. На визите включения оценивалось соответствие пациента критериям включения/невключения, проводился сбор анамнеза, измерение массы тела и роста с расчетом индекса массы тела, измерение АД и частоты сердечных сокращений. На визите включения и завершающем 4-ом визите анализировали качество жизни по опроснику SF-36 [7].

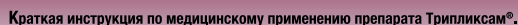
Также на визите включения и завершающем 4-ом визите оценивали приверженность терапии на основании заполнения валидированного опросника [8], состоящего из 6 вопросов. В случае ответа “нет” на все предложенные вопросы приверженность оценивалась как хорошая, ответа “да” на 1-2 вопроса — как умеренная, ответа “да” на ≥ 3 вопросов — как не приверженность или плохая приверженность терапии. Кроме этого, на каждом визите проводили оценку нежелательных явлений/реакций.

В соответствии с рекомендациями Российского медицинского общества по АГ (РМОАГ)/ВНОК по лечению АГ (2010, 4-я версия) [11] протоколом исследования было запланировано достижение клинического АД $<140/90$ мм рт.ст. у всех больных, включенных в программу. В связи с изменением ЦУ АД в рекомендациях European Society of Cardiology (ESC)/European Society of Hypertension (ESH) 2018 [14], дополнительно был представлен расчет по достижению ЦУ АД $<130/80$ мм рт.ст.

Статистический анализ данных проводился с помощью методов описательной статистики. Для описания количественных переменных использовались следующие статистические характеристики: количество наблюдений (N), среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), 95% доверительный интервал (ДИ) для среднего (95% ДИ), медиана (Me), межквартильный размах (IQR), минимальное (Min) и максимальное значение в выборке (Max). Описание бинарных качественных признаков было представлено в виде долей в процентах и абсолютного числа наблюдений, а также 95% ДИ для доли (расчет по методу Уилсона).

Исходные характеристики были проанализированы в выборке пациентов, начавших лечение. Динамика систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) (и ДИ) оценивались в выборке пациентов, начавших лечение. Для анализа данных в случае их нормального распределения использовался t-критерий Стьюдента для парных измерений, в противном случае — непараметрический критерий Вилкоксона. Был рассчитан процент больных, у которых нормали-

ЕДИНСТВО -Х КОМПОНЕНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АГ

[illegible]

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

Таблица 1

Основные исходные характеристики
исследуемой популяции

Характеристики	
Демографические характеристики	
Возраст, лет, среднее (SD)	59,41 (10,58)
Женщины, n (%)	732 (59,3)
Масса тела, кг, среднее (SD)	83,68 (14,73)
Окружность талии, см, среднее (SD)	93,85 (13,65)
Клинические характеристики	
Степень артериальной гипертензии, n (%)	
I степень	95 (7,62)
II степень	1117 (89,57)
III степень	2 (0,16)
Длительность АГ, лет, среднее (SD)	10,70 (7,40)
Курение, n (%)	
Не курят в настоящее время	776 (62,23)
Курят в настоящее время	280 (22,45)
Курили в прошлом	177 (14,19)
Отягощенный семейный анамнез, n (%)	391 (31,36)
Ожирение, n (%)	652 (52,29)
Дислипидемия, n (%)	795 (63,75)
Сахарный диабет, n (%)	129 (10,34)
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	237 (19,01)
САД, мм рт.ст., среднее (SD)	160,3 (12,8)
ДАД, мм рт.ст., среднее (SD)	92,3 (8,6)
ЧСС, уд./мин, среднее (SD)	74,48 (9,06)

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

Сопутствующая патология
и биохимические показатели

Характеристики	n (%)
Гипертрофия ЛЖ	991 (79,47)
По данным ЭКГ	934 (74,90)
По данным ЭхоКГ	719 (57,66)
Изменение сосудов сетчатки по гипертоническому типу	742 (59,5)
ИБС	320 (25,66)
ИМ в анамнезе	88 (7,06)
ХСН I-II ФК	421 (33,76)
Инсульт/ТИА в анамнезе	59 (4,73)
Протеинурия (микроальбуминурия)	70 (5,61)
Биохимические показатели	Среднее (SD)
Гемоглобин, г/л	139,21 (13,75)
Общий холестерин, ммоль/л	5,58 (1,13)
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,31 (1,40)
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,36 (0,65)
Триглицериды, ммоль/л	1,82 (0,90)
Глюкоза крови, ммоль/л	5,48 (1,05)
Мочевая кислота, мкмоль/л	309,56 (97,77)
Креатинин, мкмоль/л	86,39 (15,24)
Калий, мкмоль/л	4,25 (0,54)

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФК — функциональный класс, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

зовалось АД, а также процент больных, ответивших на лечение (и 95% ДИ). Доля таких пациентов рассчитывалась на выборке пациентов, выполнивших протокол.

В ходе статистического анализа исследования был проведен корреляционный анализ с целью оценки взаимосвязи между степенью снижения АД к завершающему визиту и исходным уровнем АД на исходном визите. Перед выполнением корреляционного анализа была проведена оценка нормальности распределений изучаемых параметров с помощью графика QQ-plot. Поскольку отклонения от нормальности распределения были невелики, для оценки корреляции был использован коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты

В программу были отобраны 1247 амбулаторных пациентов в возрасте от 18 до 79 лет, обоих полов с эссенциальной АГ. 99 (7,9%) пациентов, включенных в исследование, соответствовали критериям исключения и были исключены из анализа. Таким образом, в статистический анализ было включено 1148 пациентов (92,1% от числа пациентов, начавших лечение). Исследование завершили 1139 человек

(91,3% от начавших лечение), досрочно завершили участие в исследовании 9 человек (0,8% от начавших лечение). Наиболее частыми причинами досрочного завершения исследования были нежелательные явления — 3 пациента (0,3%) и решение пациента (отказ от дальнейшего участия в программе) — 3 пациента, что также составило 0,3% от общего числа участников, начавших лечение.

Средний возраст пациентов — участников исследования, составил $59,2 \pm 10,5$ лет. В анализируемой популяции в целом преобладали женщины, с АГ давностью $10,5 \pm 7,2$ лет, преимущественно II степень АГ (90% участников), более половины включенных в исследование пациентов имели дополнительные факторы сердечно-сосудистого риска и признаки поражения органов-мишеней (табл. 1, 2).

Исходно среднее САД составило $158,7 \pm 11,2$ мм рт.ст., ДАД — $91,3 \pm 7,8$ мм рт.ст. Большинство участников исследования (1003 пациента, 90,0%) имели II степень АГ. Средняя длительность АГ у участников составила $10,5 \pm 7,2$ лет. Среднее значение частоты сердечных сокращений (рассчитывалось как среднее арифметическое между вторым и третьим измерением на визите) составило $74,0 \pm 8,5$ уд./мин.

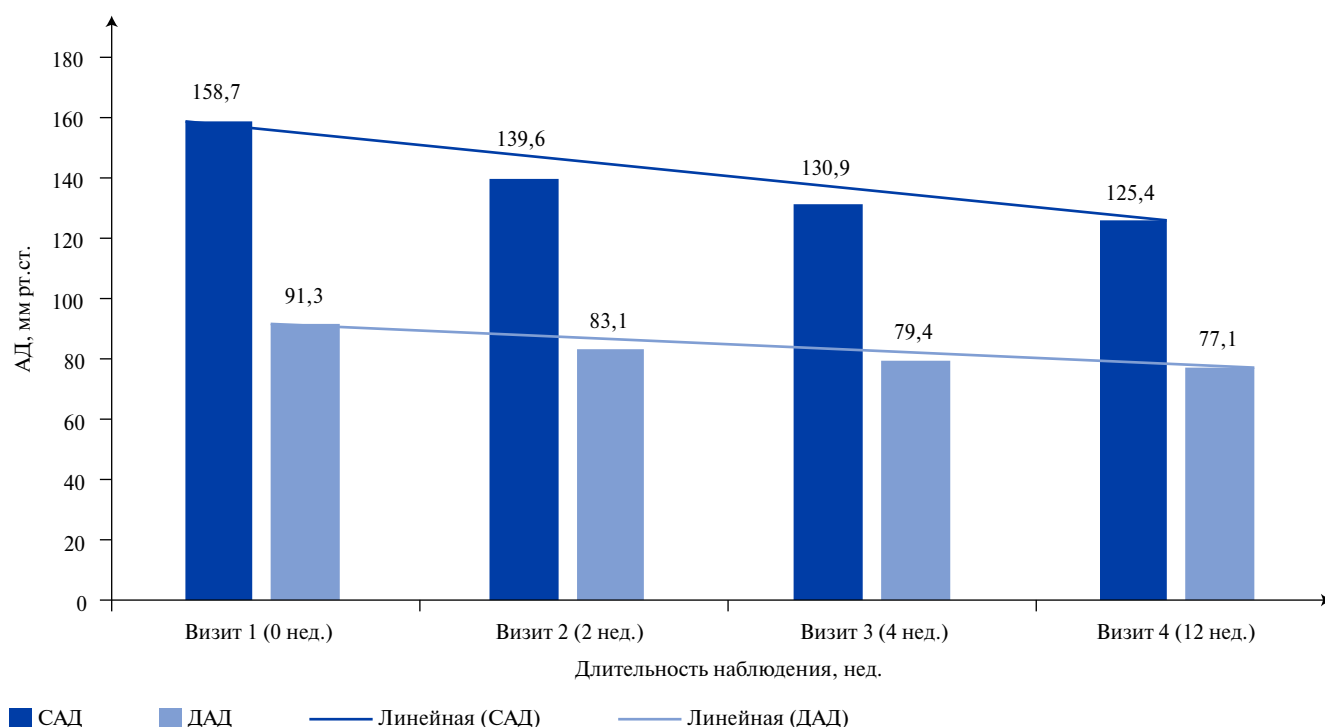


Рис. 1. Динамика САД и ДАД на визитах наблюдения.

Примечание: $p < 0,0001$ для каждого последующего визита.

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

Динамика клинического АД за период исследования.

За период исследования в изученной когорте отмечалось значимое снижение уровня клинического САД (рис. 1). При этом на каждом последующем визите по сравнению с предыдущим отмечались значимые ($p < 0,001$) различия в уровне САД: в ходе исследования (к визитам 2, 3, 4) САД значимо снижалось по сравнению с визитом включения: на 19,1 мм рт.ст. через 2 нед. наблюдения, на 27,8 мм рт.ст. через 4 нед. наблюдения и на 33,5 мм рт.ст. — через 12 нед. наблюдения. Отмечалось также значимое снижение уровня САД между различными визитами наблюдения: между визитами 2 и 3 — на 8,7 мм рт.ст., между визитами 2 и 4 — на 14,3 мм рт.ст. ($p < 0,001$) (рис. 1).

За период исследования аналогичная динамика отмечалась и в отношении уровня клинического ДАД (рис. 1).

В ходе исследования (к визитам 2, 3, 4) ДАД значимо снижалось по сравнению с визитом включения ($p < 0,001$): на 8,3 мм рт.ст. через 2 нед. наблюдения, на 12,1 мм рт.ст. через 4 нед. наблюдения и на 14,3 мм рт.ст. — через 12 нед. наблюдения. Отмечалось также значимое снижение уровня ДАД между различными визитами наблюдения: между визитами 2 и 3 — на 3,7 мм рт.ст., между визитами 2 и 4 — на 6,1 мм рт.ст. (рис. 1).

Достижение ЦУ АД в ходе исследования. ЦУ АД $< 140/90$ мм рт.ст. в соответствии с рекомендациями

РМОАГ/ВНОК [11] на визите 2 (через 2 нед. наблюдения) достигли 41,5% пациентов, на визите 3 (через 4 нед.) — 76,1% пациентов, на завершающем 4 визите (через 12 нед. наблюдения) — подавляющее большинство (93,4%) пациентов (рис. 2).

Кроме того, в связи с изменением ЦУ АД для пациентов с хорошей переносимостью лечения в рекомендациях ESC/ESH 2018 [14], дополнительно представлен расчет по достижению уровня клинического АД $< 130/80$ мм рт.ст. На визите 2 (через 2 нед. наблюдения) более жесткого ЦУ АД достигли только 7,4% пациентов, на визите 3 (через 4 нед.) — уже 40,9% пациентов, на завершающем 4 визите (через 12 нед. наблюдения) — 67,8% пациентов (рис. 3).

Также проанализировали достижение ЦУ АД $< 140/90$ мм рт.ст. в отдельных подгруппах пациентов: с ишемической болезнью сердца, с СД, с дислипидемией. Доля пациентов, достигших ЦУ АД ($< 140/90$ мм рт.ст.), увеличивалась от визита к визиту. Так, в подгруппе пациентов с ишемической болезнью сердца ЦУ АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) на визите 2 (через 2 нед. наблюдения) достигли 34,2% пациентов, на визите 3 (через 4 нед.) — 68,7% пациентов, на завершающем 4 визите (через 12 нед. наблюдения) — 91,0% пациентов. В подгруппе пациентов с СД на визите 2 (через 2 нед. наблюдения) достигли 44,8% пациентов, на визите 3 (через 4 нед.) — 76,0% пациентов, на завершающем 4 визите (через 12 нед. наблюдения) — 93,8% пациентов. Подоб-

ТРИКОЛОР: Достижение целевого уровня АД ($<140/90$ мм рт.ст.)

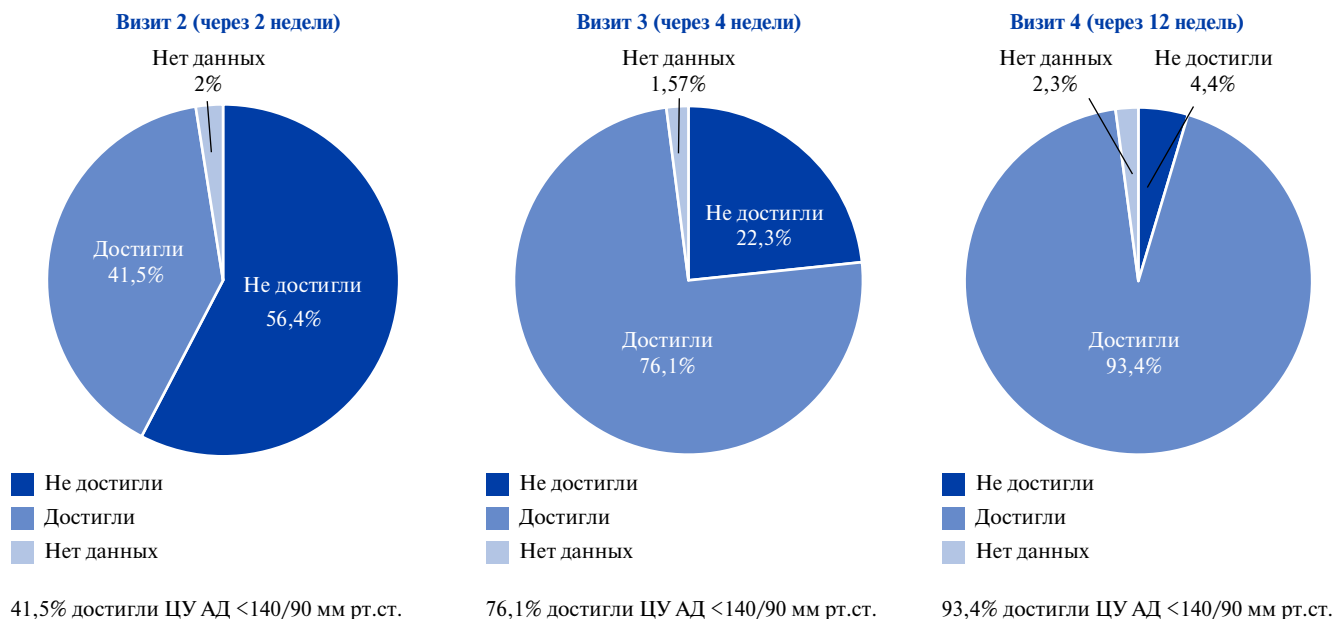


Рис. 2. Достижение ЦУ АД ($<140/90$ мм рт.ст.).

Сокращения: АД — артериальное давление, ЦУ — целевой уровень.

ТРИКОЛОР: Достижение целевого уровня АД ($<130/80$ мм рт.ст.)

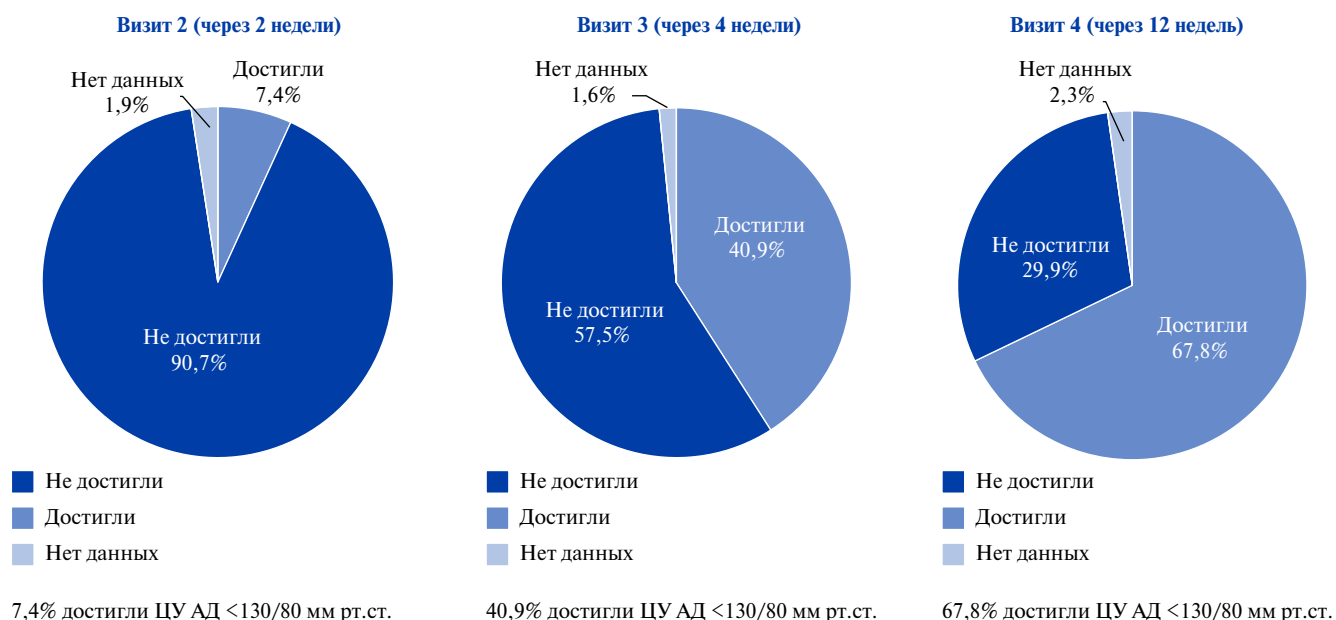


Рис. 3. Достижение ЦУ АД ($<130/80$ мм рт.ст.).

Сокращения: АД — артериальное давление, ЦУ — целевой уровень.

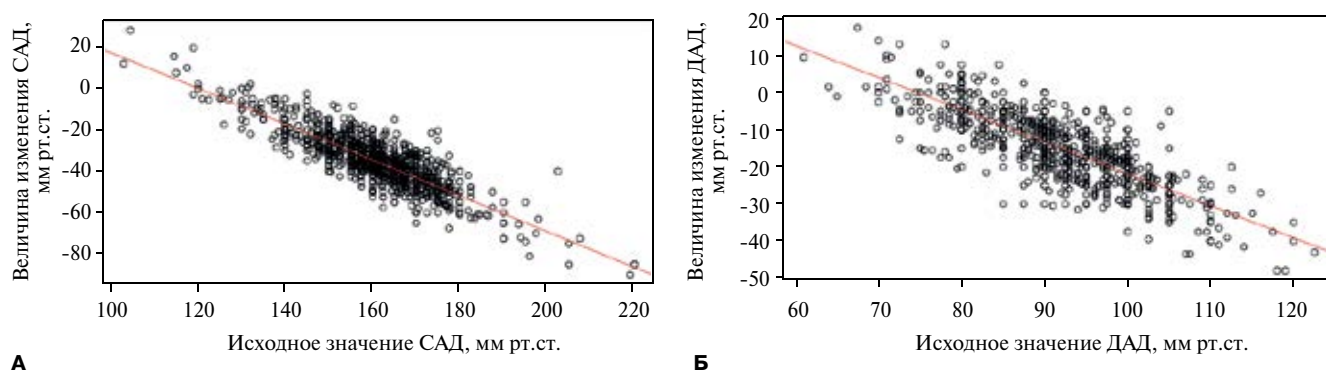


Рис. 4. Диаграмма распределения значений изменения среднего САД (А) ДАД (Б) между Визитами 1 и 4.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

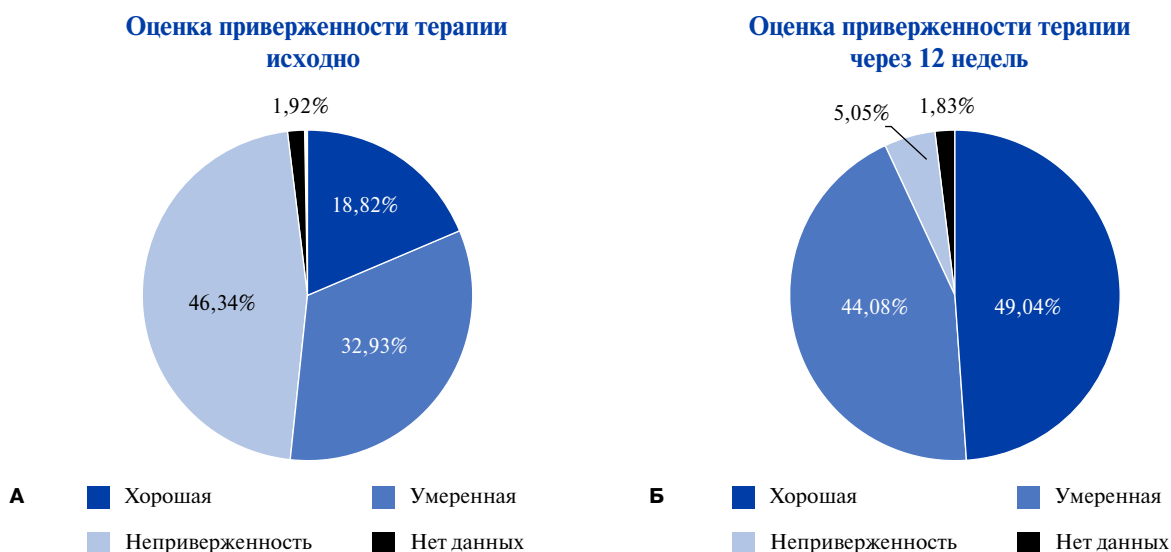


Рис. 5. Оценка приверженности терапии исходно (А) и через 12 нед. наблюдения (Б).

ная тенденция отмечалась и в подгруппе пациентов с дислипидемией, в которой ЦУ АД ($<140/90$ мм рт.ст.) достигли: на визите 2 (через 2 нед. наблюдения) 39,8% пациентов, на визите 3 (через 4 нед.) — 74,5% пациентов, на завершающем 4 визите (через 12 нед. наблюдения) — 93,6% пациентов.

В ходе оценки взаимосвязи величины среднего АД на визите включения и изменения среднего АД от визита 1 к визиту 4 отмечена выраженная отрицательная корреляция между изучаемыми переменными (коэффициент Пирсона $r=-0,85$), т.е. у пациентов с высоким исходным средним АД его снижение было более выраженным, чем у пациентов с более низким АД на визите 1 (рис. 4).

Оценка переносимости и безопасности антигипертензивной терапии. Анализ переносимости и безопасности антигипертензивной терапии проводился на всей когорте пациентов, начавших лечение ($n=1247$).

В ходе исследования было зарегистрировано 14 различных событий безопасности у 10 (0,8%) пациентов. Нежелательные явления/особые ситуации послу-

жили причиной досрочного прекращения участия в исследовании у 7 пациентов (4 случая кашля, 1 случай гипотонии, 1 эпизод неэффективности терапии, 1 случай развития нестабильной стенокардии). В ходе исследования было зарегистрировано 7 нежелательных реакций у 7 пациентов, связанных с приёмом препарата: у 5 пациентов отмечалось появление кашля; в 1 случае — гипотония; в 1 случае — ухудшение течения АГ, из которых последняя указанная нежелательная реакция была расценена как серьёзная, остальные 6 являлись несерьёзными.

Влияние антигипертензивной терапии на качество жизни. При анализе изменения качества жизни участников исследования (с помощью опросника SF-36, оценивались физический и психический компоненты здоровья) по всем шкалам отмечено статистически значимое увеличение среднего балла. При сравнении данных по каждому из двух компонентов здоровья между всеми визитами на протяжении программы также выявлены значимые различия: к завершающему этапу исследования средняя стандартизованная

оценка как физического, так и психического компонентов здоровья оказалась выше исходной от 43,2 до 56,8 и от 50,5 до 74,1, соответственно ($p < 0,001$).

Результаты оценки приверженности лечению. Изучение комплаентности в исследовании показало, что исходно на визите 1 только 18,8% участников имели хорошую приверженность назначенной терапии, в то же время большинство пациентов оказалось не приверженными медикаментозному лечению (46,3%), к завершающему визиту 4 (через 12 нед. наблюдения) доля пациентов с хорошей приверженностью лечению увеличилась до 49,0%, а доля пациентов с низкой приверженностью, наоборот, снизилась и составила 5,1%. При этом доля пациентов с умеренной приверженностью выросла незначительно — с 32,9% до 44,1% (рис. 5).

Сопутствующая и последующая терапия пациентов. При изучении проводимой в ходе программы сопутствующей терапии отмечено, что наиболее часто пациенты на протяжении исследования принимали статины (61,51%) и антиагреганты (36,8%). Наиболее назначаемыми среди статинов были аторвастатин (30,39% случаев) и розувастатин (27,87% случаев). Среди антиагрегантов врачи наиболее часто назначали ацетилсалициловую кислоту (35,57% случаев) и клопидогрел (1,26% случаев). При анализе последующей терапии (после завершения пациентом программы) сохранилась подобная тенденция.

Обсуждение

Основной задачей исследования ТРИКОЛОР являлась оценка в условиях реальной клинической практики антигипертензивной эффективности и переносимость терапии тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла, а также приверженности больных АГ этой терапии.

Характеристика общей когорты больных соответствовала подобным отечественным и зарубежным исследованиям с комбинированной двойной и тройной терапией [15–23]. Исходный средний уровень САД и ДАД на момент включения пациентов в программу свидетельствовал об отсутствии контроля АД, несмотря на назначенную ранее, в основном, комбинированную антигипертензивную терапию.

Среднее абсолютное снижение САД в течение 12 нед. приема ФК амлодипина/индапамида/периндоприла составило 33,9 мм рт.ст., ДАД — 14,3 мм рт.ст., что согласуется с данными, полученными в других наблюдательных программах с тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла [19, 21–23]. При этом следует отметить, что эффективность терапии нарастала от визита к визиту, но не сопровождалась развитием гипотензии (зафиксирован только 1 случай гипотензии за все время наблюдения).

Через 12 нед. наблюдения в исследовании ТРИКОЛОР ЦУ АД $< 140/90$ мм рт.ст. достигло подавляю-

щее число пациентов — 93,4%, а ЦУ АД $< 130/80$ мм рт.ст. — 67,8%, что значительно превышает полученные данные в других российских программах [19, 21–23]. Так, в российской наблюдательной программе ДОКАЗАТЕЛЬСТВО применение ФК амлодипина/индапамида/периндоприла сопровождалось достижением уровня АД $< 140/90$ мм рт.ст. у 87,0% пациентов, АД $< 130/80$ мм рт.ст. — только у 25,4% пациентов [19]. В наблюдательной программе ТРИО ЦУ АД $< 140/90$ мм рт.ст. достигли через 3 мес. терапии 87,8% пациентов, ЦУ АД $< 130/80$ мм рт.ст. — 34,3% пациентов, принимавших ФК амлодипина/индапамида/периндоприла [23]. Более высокий процент достижения ЦУ АД в исследовании ТРИКОЛОР, по всей видимости, можно объяснить более высоким процентом пациентов со 2 степенью АГ (89,6%) по сравнению с наблюдательными программами ДОКАЗАТЕЛЬСТВО и ТРИО — 55,4% и 68,1%, соответственно [19, 23]. Такая высокая частота достижения ЦУ АД на тройной антигипертензивной терапии в исследовании, где почти 90% пациентов имели 2 степень АГ, согласуется с позицией Европейских рекомендаций по ведению пациентов с АГ по ранней интенсификации терапии [14].

Вопрос необходимости и целесообразности достижения более жестких целевых значений АД широко обсуждается в последнее время и поддерживается позицией экспертов в Европейских и Российских рекомендациях по ведению пациентов с АГ [12, 14]. Так, данные крупного метаанализа 2016г демонстрируют положительное влияние на прогноз снижения САД на каждые 10 мм рт.ст. при исходном уровне 130–139 мм рт.ст. [24, 25]. Другой метаанализ показал снижение риска основных сердечно-сосудистых исходов при достижении уровня САД < 130 или ДАД < 80 мм рт.ст. по сравнению с менее интенсивным снижением [26]. В исследовании SPRINT у пациентов с АГ в возрасте 75 лет и старше с достижением уровня САД < 120 мм рт.ст. в сравнении с группой со стандартным ЦУ < 140 мм рт.ст. выявлено значимое снижение риска событий первичной конечной точки (кумулятивная частота нефатальных инфарктов, острого коронарного синдрома, нефатальных инсультов, случаев острой декомпенсации сердечной недостаточности), а также событий вторичной конечной точки — снижение риска общей смертности [27].

В соответствии с действующими Европейскими [14] и Российскими рекомендациями по ведению пациентов с АГ [12], рекомендуется начинать лечение с комбинации блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с АК или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком в связи с наилучшим влиянием данной тройной комбинации на частоту достижения ЦУ АД и снижение сердечно-сосудистого риска, а также нефропротективным потенциалом блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Применение тройной ФК в исследовании ТРИКОЛОР демонстрирует хороший антигипертензивный эффект, выражающийся в снижении уровней САД и ДАД уже через 2 нед. терапии. Подобная динамика сохранялась на протяжении всего периода наблюдения, что сопровождалось достижением ЦУ АД у большинства пациентов.

Тройная терапия в лечении АГ позволяет достигать максимальной органопротекции, что позволяет снижать риск сердечно-сосудистых осложнений и улучшать прогноз пациентов [26].

Следует напомнить, что действие иАПФ преимущественно связано с улучшением эндотелиальной дисфункции, АК снижают тонус и гипертрофию гладкой мускулатуры, а тиазидоподобный диуретик индапамид увеличивает выведение натрия и уменьшает степень натрий-водородного обмена, способствуя снижению жесткости сосудистой стенки.

Согласно данным исследования ADVANCE, не отмечалось значимых различий в снижении уровня АД между тройной комбинацией (индапамид/периндоприл + АК) и двойной комбинацией (индапамид/периндоприл), однако дополнительное снижение риска общей смертности на 14% было отмечено только в группе тройной терапии [28]. В исследовании SPRINT тройная комбинация антигипертензивных препаратов по сравнению с двойной не только больше снижала АД, но и дополнительно снижала риск общей смертности на 27% [29].

Одним из важных результатов исследования ТРИКОЛОР является положительное влияние ФК амлодипина/индапамида/периндоприла на приверженность терапии, что выражалось в значимом увеличении доли пациентов с хорошей приверженностью лечению и снижении доли пациентов с низкой приверженностью. Очевидно, что с ростом количества принимаемых таблеток растет число неприверженных пациентов [30]. Достаточно высокая приверженность терапии является дополнительным фактором, свидетельствующим о том, что результаты оценки эффективности связаны с приемом ФК амлодипина/индапамида/периндоприла.

Еще один существенный результат исследования — это значимое улучшение показателей как физического, так и психического компонентов здоровья на фоне терапии ФК амлодипина/индапамида/периндоприла. Данные субанализа исследования SPRINT показывают, что на фоне тройной терапии достоверно снижался риск когнитивных нарушений и деменции, что напрямую оказывает влияние на качество жизни пациентов с АГ [31].

Полученные данные по профилю безопасности свидетельствуют о хорошей переносимости тройной комбинированной терапии. В целом, спектр всех зарегистрированных нежелательных явлений соответствовал известному профилю безопасности пре-

парата и характеристике включенных больных, каких-либо новых проблем безопасности в ходе исследования выявлено не было.

Ограничения исследования. Основным ограничением данного исследования является наблюдательный характер наблюдения, поэтому при интерпретации результатов следует учитывать возможность систематических ошибок. Кроме этого, в ходе исследования не проводилась оценка дозы исследуемого препарата, что также может являться ограничением данного исследования.

Заключение

Результаты многоцентровой наблюдательной программы ТРИКОЛОР демонстрируют высокую антигипертензивную эффективность, хорошую переносимость и хорошую приверженность при применении тройной ФК амлодипин/индапамид/периндоприл у пациентов с эссенциальной АГ в реальной клинической практике в России. Через 3 мес. наблюдения отмечено статистически значимое снижение уровня САД и ДАД — на 33,5 и 14,3 мм рт.ст., соответственно ($p < 0,001$). ЦУ АД $< 140/90$ мм рт.ст. через 3 мес. наблюдения достигли подавляющее большинство (93,4%) пациентов. Доля пациентов с хорошей приверженностью лечению увеличилась с 18,8% до 49,0%, а доля пациентов с низкой приверженностью, наоборот, снизилась с 46,3% до 5,1%.

Благодарности. Авторы выражают благодарность всем исследователям, принимавшим участие в исследовании ТРИКОЛОР.

***Исследователи ТРИКОЛОР: Москва/Московская область:** Адамян Н. С., Алешина Т. Д., Алхазова З. Х., Андришина О. В., Анисеева Н. Н., Базаева Т. С., Бобохонова А. С., Боголюбская А. Ю., Будрик Е. И., Вагин А. Б., Варламова Ю. Ю., Гаглошвили Т. Т., Гитинов А. М., Гончарова И. А., Довгаль С. А., Донецкая О. П., Ежовкина В. Д., Жарикова Н. В., Иванова С. В., Ильев Т. П., Ишкина Е. М., Киршина Е. Ю., Комиссаренко И. А., Кондратьева Н. А., Мальцева Л. Е., Масленникова Е. Н., Миронова В. В., Михеева Ю. В., Мурашко С. С., Новикова Ю. Б., Нелюба М. А., Нудикова И. Г., Обыденнова А. Ю., Овес Е. А., Орлова О. И., Паршикова Н. А., Пидунова М. Ю., Платонова Е. В., Попова А. А., Постникова А. С., Рогалевич В. А., Рыбина Е. А., Садчикова А. Н., Сафонова А. Н., Сирочинская Е. А., Солдатова О. В., Сопиева А. Д., Стынгач Д. П., Тадевосян Л. М., Умаров Н. А., Хруленко С. Б., Хубулова К. Б., Черкашина М. Л., Чипанина М. А., Чугунова И. В., Шагина Т. Ш., Шамсиева З. А., Шамсутдинова В. Н., Шерстянникова О. М., Штукатурова А. М., Шупенина Е. В., Юрчак Т. В.; **Альметьевск:** Закиева М. Н.; **Ангарск:** Лебедева О. Н.; **Архангельск:** Анисимова Н. В., Короткая В. С., Лап-

ко А. В.; **Барнаул:** Капитанов А. И., Кукшева Д. С.; **Белгород:** Козыичева О. В., Лобанец С. И., Хлапони-на Л. В.; **Брянск:** Возгрина Е. В., Каменец Я. Е., Ти-шина В. В.; **Великий Новгород:** Иванова О. В., Ко-роткова Н. П., Михайлова Н. Н.; **Владивосток:** Вихо-рева И. В., Ихтонова Н. Н., Харченко Е. В.; **Владимир:** Кононова М. А., Митина Л. В., Хинарова О. В.; **Вол-гоград:** Карасева Н. В., Карпук В. И., Кобызская О. В., Ли Л. А., Панченко А. В., Сукманова Н. В.; **Вологда:** Бойко И. Н., Кузнецова Н. В., Погодина О. Н., Бого-любова Е. В.; **Воронеж:** Баруздина Л. Н., Дронова А. Н., Крестина И. С., Кутузова С. А., Акперова Р. Р., Иван-цова Е. С., Хохлов Р. А.; **Екатеринбург:** Егорова А. Н., Изможеров М. А., Мильцева Е. С., Пойдо И. Ф., Чет-вертных А. В., Шимкевич А. М.; **Железногорск:** Крав-ченко Л. Г., Млечкова Ю. С., Шаститко А. Х.; **Ива-ново:** Вацура Т. А., Соколова Е. В.; **Ижевск:** Заки-ров А. М., Королёва М. В., Перескокова А. А.; **Ир-кутск:** Зарубина И. П., Кубенко М. А., Леонть-ева А. А., Плаксина Ю. В., Сосновская В. С.; **Казань:** Габидуллина С. В., Гафиятуллин А. Х., Горюнова М. Н., Кицан С. Ю., Романова О. В., Хасаншин М. З.; **Кали-нинград:** Колосовская А. А., Чейпеш И. С., Черле-нюк С. М.; **Кемерово:** Гончаренко А. Е., Пилипен-ко В. А., Рабкина Н. И.; **Киров:** Коновалова Е. Б., Стародубцева Е. Л., Телицына И. Е.; **Красноярск:** Гри-болева Е. Е., Ивкова А. В., Петухова Н. В.; **Курск:** Бец Т. В., Залозных Н. В., Тиганова Ю. Н.; **Липецк:** Журкина Н. В., Колодяжная Н. К., Тюрина О. В.; **Мур-манск:** Бойкова Е. С., Кожакин А. Т., Позднякова Т. А.; **Набережные Челны:** Самойлов А. П.; **Нижекамск:** Акименко А. В.; **Нижний Новгород:** Бодрова Я. С., Го-лубева Л. А., Гурьянова Ю. А., Катерова Н. В., Леуши-на Н. С., Серова О. Д.; **Новокузнецк:** Лапенко М. И., Рахманова М. М., Чиркова С. В.; **Новосибирск:** Мар-кова Я. Р., Митрофанова С. В., Тарасова В. Л., Тас-кина И. В., Фролова Т. В., Шпатова Е. Ю.; **Обнинск:** Евтиков М. В., Иволгин Е. М., Талабанов Е. Г.; **Омск:** Волоконцева А. Л., Головина Н. В., Ерёмкина В. С., Ликаровская И. В., Махортова И. В., Медведева Д. О.; **Орел:** Гурова Е. Е., Журавлева Л. Л., Шеметова Т. Н.; **Оренбург:** Галушко И. В., Золотова Ю. В., Рынк-ова Л. А.; **Пенза:** Иванкина Н. А., Малышева Т. К., По-повнина Ю. А.; **Пермь:** Богданов И. А., Докучаева Е. А., Кривая А. А., Лазарева М. В., Мартиросян А. О., Сабир-зянова Н. А.; **Петрозаводск:** Веденеева О. И., Мас-лова А. К., Пилипенко М. А.; **Псков:** Астафьева Е. В.,

Прокопенко Е. В., Станевич Д. В.; **Ростов-на-Дону:** Бомбина О. В., Дроботя Н. В., Завадская Т. В., Курба-това В. А., Куценко Т. В., Мазрухо М. К., Моргунов Н. К., Сенченко Т. С., Сусь И. П., Тер-Акопян А. А.; **Рязань:** Бобошина М. В., Малашкина А. В., Скуратова Ю. Ю.; **Самара:** Абрамова З. В., Гайструк Г. И., Новико-ва О. Ю., Поповнина А. В., Сиротко Д. И., Хивин-цева М. В.; **Санкт-Петербург:** Бархаткина И. Е., Бого-любова Е. В., Буркова К. В., Гоголева Т. В., Городи-лова Т. С., Григорьева Н. А., Жигулева И. Н., Збыше-вская Е. В., Звартау Н. Э., Ионов М. В., Королева М. И., Кузнецова Г. В., Лапина Е. А., Литман О. И., Ляко-ва Н. Н., Муртазина В. Ю., Павлова Н. М., Петрачен-ко Н. А., Потапенко А. В., Середа Э. Ж., Тахер И. Х., Че-керес Д. Ю., Челак В. Н., Чоладзе Е. Д., Шато-ва Е. Ю., Храпков Д. Л., Юдина М. А.; **Самара:** Абра-мова З. В., Безрукова И. П., Гайструк Г. И., Нови-кова О. Ю., Поповнина А. В., Сиротко Д. И., Хивин-цева М. В., Разницына Н. С., Янина Ю. А.; **Саратов:** Бояркина Л. А., Каламина Е. Ф., Кузьмичева М. Д., Ланцберг М. С., Новокрещенова Н. В., Ястребова М. Б.; **Севастополь:** Дубовик Т. К., Стемковская С. Н.; **Сим-ферополь:** Жорник Г. Е., Корохова Л. В., Сахал-туев А. Д., Турна Э. Ю.; **Смоленск:** Решетов И. В., Че-петова Т. В., Шелякина О. Г.; **Старый Оскол:** Го-ловкова Е. Б., Кузнецова Л. И., Сергеев Р. И.; **Сык-тывкар:** Панфилова Н. Л., Пфефер Е. С., Третьяко-ва Е. Е.; **Тамбов:** Лукина Е. Р., Расстригина Л. Н., Супрун Ю. И.; **Томск:** Гомбоева Э. Н., Деменко Л. П., Ромашова А. А.; **Тула:** Коломейцева Т. М., Лазаре-ва Е. И., Любимова Т. В.; **Тюмень:** Волкова Е. Э., Да-выдюк И. Н., Таловикова Л. А.; **Уфа:** Идрисова Л. Р., Идрисова Э. Ф., Муратова Л. А., Погосян А. С., Са-фина А. Ф., Степанова Л. М.; **Хабаровск:** Мини-чева О. В., Тишкина М. Г., Филатова И. А.; **Челя-бинск:** Богданова Е. А., Воронина Д. В., Лукина Н. В., Мамедова И. З., Тришкин В. А., Хохрина Д. С.; **Чере-повец:** Данилова О. В., Орлова О. Д., Петрова Н. Н.; **Ярославль:** Емельянова Е. Б., Ермакина А. Г., Ларио-нова А. И.

Отношения и деятельность. Данное исследование финансировалось компанией “Сервье”. Авторы Кар-пов Ю. А. и Горбунов В. М. сообщили о том, что явля-лись национальными координаторами в данном ис-следовании. Автор Логунова Н. А. сообщила, что яв-ляется сотрудником компании “Сервье”.

Литература/References

- Boytsov SA, Pogossova NV, Bubnova MG, et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(6):7-122. (In Russ.) Бойцов С. А., Погосова Н. В., Бубнова М. Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Рос-сийские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромтцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В. и др. Распространенность факторов риска неин-фекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты иссле-дования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
- Prugger C, Keil U, Wellmann J, et al. Blood pressure control and knowledge of target blood pressure in coronary patients across Europe: results from the EUROASPIRE III survey. J Hypertens. 2011;29(8):1641-8. doi:10.1097/HJH.0b013e328348efaf7.
- Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP. Combination Therapy Versus Monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med. 2009;3(122):290-300. doi:10.1016/j.amjmed.2008.09.038.

5. Chazova IE, Oshepkova EV, Zhernakova YuV, et al. Clinical guidelines. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2015;10(1):3-30. (In Russ.) Чазова И.Е., Ошепкова Е.В., Жернакова Ю.В. и др. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Кардиологический вестник*. 2015;10(1):3-30.
6. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
7. Ware JE, Sherbour CD. The MOS 36-item short form health survey: Conceptual framework and item selection. *Medical Care*. 1992;30:473-83.
8. Gierd X, Hanon O, Anagnostopoulos K, et al. Assessment of antihypertensive compliance using a self-administered questionnaire: development and use in a hypertension clinic. *Presse Med*. 2001;30(21):1044-8.
9. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;2(55):399-407. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816.
10. Mancía G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J. 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). *J Hypertens*. 2013;7(31):1281-357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
11. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian guidelines of Russian society of arterial hypertension/Russian society of cardiology. *Systemic Hypertension*. 2010;3:5-26. (In Russ.) Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского общества по артериальной гипертензии/Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии*. 2010;7(3):5-26.
12. Ministry of Health of Russian Federation. Clinical guidelines. Arterial hypertension in adults, 2020. (In Russ.) Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых, 2020. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/schema/687>.
13. Weir MR, Hsueh WA, Nesbitt SD, Littlejohn 3rd TJ. A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil +/- hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens*. 2011;6(13):404-12. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00437.x.
14. Williams B, Mancía G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
15. Ábrahám G, Dézsi CA. The Antihypertensive Efficacy of the Triple Fixed Combination of Perindopril, Indapamide, and Amlodipine: The Results of the PETRA Study. *Adv Ther*. 2017;34(7):1753-63. doi:10.1007/s12325-017-0572-1.
16. Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. *Clin Drug Investig*. 2014;34(10):701-8. doi:10.1007/s40261-014-0223-0.
17. Tóth K; PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST Study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(2):137-45. doi:10.1007/s40256-014-0067-2.
18. Lutai MI, on behalf of the TRIUMF multicenter study group TRIUMF. The effectiveness of combined treatment of arterial hypertension in Ukraine: the results of the TRIUMF multicenter study. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2016;4:17-28. (In Russ.) Лутай М.И. от имени многоцентровой исследовательской группы TRIUMF. Эффективность комбинированного лечения артериальной гипертензии в Украине: результаты многоцентрового исследования TRIUMF. 2016;4:17-28.
19. Kobalava ZhD, Troitskaya EA, Tolkacheva VV. Combined Therapy of Arterial Hypertension With Triple Fixed-Dose Combination of Amlodipine/Indapamide/Perindopril Arginine in Real Clinical Practice: the Organization and the Main Results of the DOKAZATEL'STVO (Proof) Study. *Kardiologiya*. 2018;58(9):21-30. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А., Толкачева В.В. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием трехкомпонентной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина в клинической практике: организация и основные результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО. *Кардиология*. 2018;58(9):21-30. doi:10.18087/cardio.2018.9.10170.
20. Xie L, Frech-Tamas F, Marrett E. Medication Adherence and Persistence Comparison of Hypertensive Patients Treated with Single-, Double- and Triple-pill Combination Therapy. *Current Medical Research & Opinion*. 2014;30: 2415-2422. doi:10.1185/03007995.2014.964853.
21. Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Lukyanova EA. Combined Therapy of Arterial Hypertension With the Fixed Combination of Perindopril Arginine/Amlodipine in Real Clinical Practice: the Organization and the Main Results of the Program CONSTANTA. *Kardiologiya*. 2013;53(6):25-34. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Лукьянова Е.А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. *Кардиология*. 2013;53(6):25-34.
22. Nedogoda SV, Chumachek EV, Ledyeva AA, et al. Amlodipine, Indapamide and Perindopril Fixed Combination in Patients With Uncontrolled Hypertension. *Kardiologiya*. 2017;57(6):29-32. (In Russ.) Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А. и др. Возможности фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2017;57(6):29-32.
23. Mareev VYu, Minina YuV, Begrambekova YuL, Levin AM. Therapeutic approaches to the Rational Use of triple combination therapy with a fixed combination of amlodipine, indapamide and perindopril arginine (TRIPLE COMBINATION) in patients with hypertension who do not control blood pressure on conventional treatment. (Description and main results of the TRIO program). *Kardiologiya*. 2020;60(5):62-73. (In Russ.) Мареев В.Ю., Минина Ю.В., Беграмбекова Ю.Л., Левин А.М. Терапевтические подходы к Рациональному Использованию тройной комбинированной терапии фиксированной комбинацией амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина (ТРОЙНАЯ КОМБИНАЦИЯ) у больных АГ, не контролируемых АД на Обычном лечении. (Характеристика и основные результаты программы ТРИО). *Кардиология*. 2020;60(5):62-73. doi:10.18087/cardio.2020.5.n1149.
24. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-67. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
25. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels — updated overview and meta-analyses of randomized trials. *Journal of Hypertension*. 2016;34(4):613-22. doi:10.1097/HJH.0000000000000881.
26. Guerrero-García C, Rubio-Guerra A. Combination therapy in the treatment of hypertension. *Drugs Context*. 2018;7:212531. doi:10.7573/dic.212531.
27. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. SPRINT Research Group. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(24):2673-82. doi:10.1001/jama.2016.7050.
28. Chalmers J, Arima H, Woodward M, et al. Effects of Combination of Perindopril, Indapamide, and Calcium Channel Blockers in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Controlled Evaluation (ADVANCE) Trial. *Hypertension*. 2014;63(2):259-64. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02252.
29. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2103-16. doi:10.1056/NEJMoa1511939.
30. Gupta P, Patel P, Strauch B, et al. Risk Factors for Nonadherence to Antihypertensive Treatment. *Hypertension*. 2017;69(6):1113-20. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08729.
31. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group, Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(6):553-61. doi:10.1001/jama.2018.21442.