

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:615.225.03

Применение фиксированных комбинаций лекарственных средств как способ комплексной оптимизации антигипертензивной терапии: фокус на сочетание амлодипина, индапамида, периндоприла

С. В. Поветкин, А. А. Корнилов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Россия

Контактная информация:

Корнилов Арсен Александрович,
ФГБОУ ВО «Курский ГМУ»
Минздрава России,
ул. К. Маркса, д. 3, г. Курск,
Россия, 305041.
E-mail: drarsmen@mail.ru

Статья поступила в редакцию
18.03.22. и принята к печати 08.04.22.

Резюме

Настоящая статья представляет собой анализ современных данных об артериальной гипертензии (АГ) как ведущем факторе риска преждевременной смерти. Приводятся сведения, указывающие на недостижение целевых уровней артериального давления у значимого числа лиц в человеческой популяции. В статье описаны возможности фармакологической коррекции АГ основными классами антигипертензивных лекарственных средств в свете действующих клинических рекомендаций. Представлены преимущества применения фиксированных комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов как приоритетного подхода в лечении большинства больных гипертонической болезнью. Рассматриваются возможности комплексной оптимизации лечения пациентов с АГ за счет применения тройной ФК антигипертензивных средств, содержащей амлодипин, индапамид и периндоприл.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированные комбинации, оптимизация терапии, фармакотерапия

Для цитирования: Поветкин С. В., Корнилов А. А. Применение фиксированных комбинаций лекарственных средств как способ комплексной оптимизации антигипертензивной терапии: фокус на сочетание амлодипина, индапамида, периндоприла. Артериальная гипертензия. 2022; 28(1):17–26. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-17-26

Fixed drug combinations as a way of complex antihypertensive therapy optimization: focus on the combination of amlodipine, indapamide, perindopril

S. V. Povetkin, A. A. Kornilov
Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Corresponding author:
Arsen A. Kornilov,
Kursk State Medical University,
3 K. Marksa str., Kursk, 305041 Russia.
E-mail: drarsmen@mail.ru

Received 18 March 2022;
accepted 08 April 2022.

Abstract

This article is an analysis of current data on arterial hypertension (HTN) as a leading risk factor for premature death. We discuss the reasons of the failure to achieve target levels of blood pressure, and the available approaches to HTN pharmacological treatment by the main classes of antihypertensive drugs in accordance with current clinical guidelines. We show the advantages of fixed combinations (FC) of antihypertensive drugs and the ways to optimize antihypertensive treatment by administration of a triple FC, containing amlodipine, indapamide and perindopril.

Key words: hypertension, fixed combinations, therapy optimization, pharmacotherapy

For citation: Povetkin SV, Kornilov AA. Fixed drug combinations as a way of complex antihypertensive therapy optimization: focus on the combination of amlodipine, indapamide, perindopril. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022; 28(1):17–26. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-17-26

Распространенность артериальной гипертензии и необходимость ее контроля

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим фактором риска развития преждевременной смерти [1]. Распространенность АГ среди взрослого населения различных стран составляет 30–45 %, при этом отмечается тесная связь между уровнем артериального давления (АД) и риском неблагоприятных исходов [2]. Эксперты считают, что распространенность АГ будет расти, и число больных с данной патологией достигнет 1,5 миллиарда к 2025 году [1, 3].

При этом следует отметить, что достижение целевых уровней АД в европейской популяции остается ниже 50 % от леченых больных [2, 4–8].

Последние данные о мировых тенденциях в распространенности АГ и прогрессе в лечении и контроле с 1990 по 2019 год, основанные на объединенном анализе 1201 популяционно-репрезентативных исследований со 104 миллионами участников, говорят

о том, что число людей в возрасте 30–79 лет с АГ удвоилось с 1990 по 2019 год, с 331 (95 % доверительный интервал (ДИ) 306–359) миллиона женщин и 317 (292–344) миллионов мужчин в 1990 году до 626 (95 % ДИ 584–668) миллионов женщин и 652 (95 % ДИ 604–698) миллионов мужчин в 2019 году, несмотря на стабильную глобальную стандартизованную по возрасту распространенность. Показатели контроля АД среди людей с АГ в 2019 году составили 23 % (95 % ДИ 20–27) для женщин и 18 % (95 % ДИ 16–21) для мужчин [9].

Следовательно, эффективная антигипертензивная фармакотерапия является залогом улучшения прогноза у больных АГ [10]. Данные доказательной медицины демонстрируют преимущества медикаментозной коррекции АГ в отношении предотвращения основных сердечно-сосудистых исходов [7, 11–16]. Для лечения АГ рекомендованы пять основных классов антигипертензивных средств: ин-

гибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК), диуретики и бета-адреноблокаторы. Основой для их приоритетного использования является способность предупреждать развитие сердечно-сосудистых событий [17–21].

Однако различные классы отличаются между собой по отдельным исходам [21]. В качестве одной из наиболее распространенных причин, позволяющих объяснить такие отличия, некоторые авторы выделяют влияние антигипертензивных препаратов и их комбинаций на суточный профиль АД, особенности фармакокинетики и фармакодинамики различных лекарственных средств, обеспечивающие сохранение антигипертензивного эффекта в течение суток при однократном приеме [22, 23].

Адекватное лечение больных АГ обеспечивается не только за счет применения современных классов антигипертензивных препаратов, но и за счет повышения приверженности пациентов к проводимой терапии. Достижение целевого уровня АД не менее чем в 70% случаев, по данным различных исследований, связывают с повышением приверженности к лечению со стороны пациентов [21, 24].

Подходы к комплексной оптимизации терапии больных артериальной гипертензией

Решением проблемы комплексной оптимизации терапии больных АГ, позволяющей достичь целевых уровней АД и сформировать высокую приверженность к фармакотерапии, является применение фиксированных комбинаций (ФК) лекарственных средств. Данный подход имеет также патогенетическое обоснование ввиду того, что эссенциальная АГ является мозаичным заболеванием, в развитии которого участвуют множество факторов, механизмов, систем, детерминирующих инициацию и прогрессирование повышения АД, повреждение органов-мишеней и развитие осложнений. Данная точка зрения имеет доказательную базу, заключающуюся в том, что в ряде крупных исследований у пациентов с АГ была показана возможность достижения стабильного целевого уровня АД только при одновременном назначении как минимум двух или трех антигипертензивных препаратов [25–29].

Согласно Европейским и Российским клиническим руководствам по ведению пациентов с АГ [7, 17], рекомендованными комбинациями уже со стар-та терапии для большинства пациентов с АГ (кроме пациентов низкого риска с АД < 150/90 мм рт. ст., пациентов ≥ 80 лет, пациентов с синдромом старческой астении) остаются сочетания блокаторов ре-

нин-ангиотензин-альдостероновой системы — РААС (ИАПФ или БРА) с БКК или тиазидными/тиазидоподобными диуретиками (ТД), предпочтительно в одной таблетке. Отмечено, что и другие препараты из пяти основных классов могут применяться в комбинациях. При неэффективности двойной терапии должен быть назначен третий антигипертензивный препарат (рис. 1). В качестве базовой сохраняет свои приоритеты тройная комбинация блокаторов РААС (ИАПФ или БРА), БКК с ТД [7, 17].

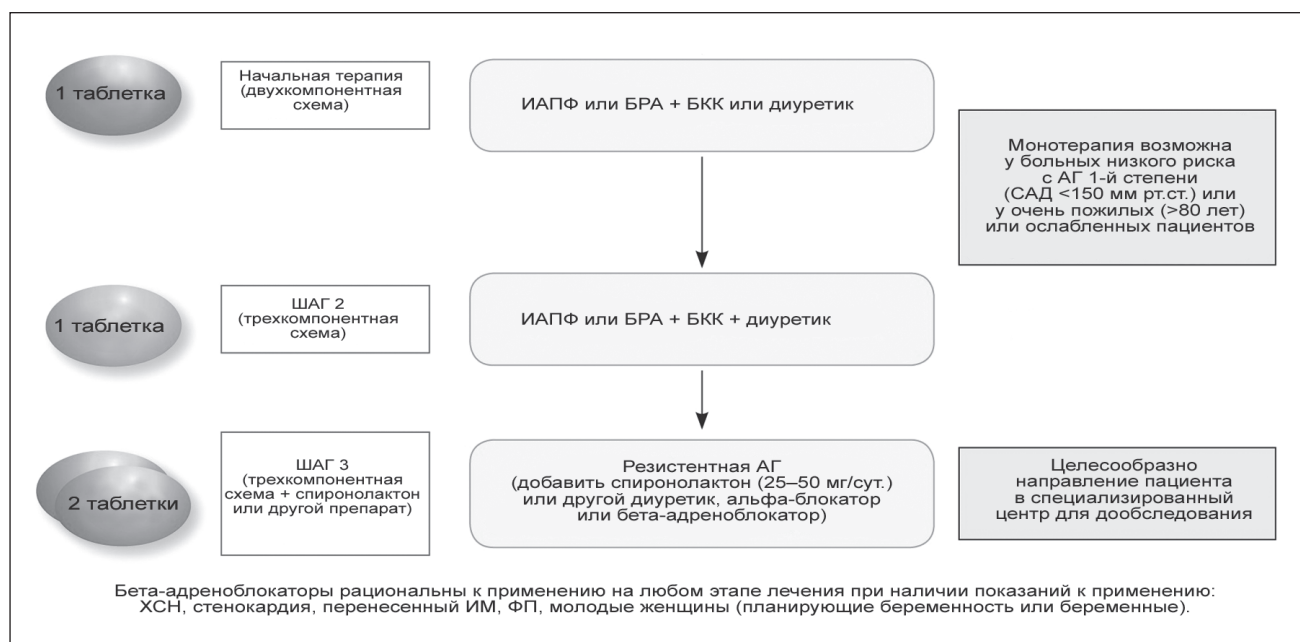
Национальные и зарубежные клинические рекомендации по диагностике и лечению АГ рассматривают ФК антигипертензивных препаратов как приоритетный подход в лечении большинства пациентов с АГ [7, 16, 17, 30, 31]. Существует множество исследований и их метаанализов, которые доказывают повышение приверженности к терапии при применении ФК [32–34].

При этом прослеживается четкая связь между приверженностью к терапии и риском развития осложнений АГ. В связи с этим, несмотря на отсутствие прямых сопоставлений, назначение ФК — как двойных, так и тройных — признано предпочтительным в лечении большинства пациентов с АГ [7, 16, 17, 35].

При рассмотрении результатов клинических исследований, оценивающих значимость различных сочетаний основных классов антигипертензивных средств, существенные доказательства снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений были получены в работах, в которых использовали в качестве компонентов комбинированной терапии блокаторы РААС (ИАПФ или БРА), БКК, ТД. Благоприятное действие указанных классов препаратов обусловлено как основными, так и плеiotропными фармакодинамическими эффектами. В частности, для ИАПФ можно отметить нормализацию эндотелиальной дисфункции; БКК снижают тонус и гипертрофию гладкой мускулатуры сосудистой стенки; индапамид, как представитель ТД, реализует диуретический и вазодилатирующий эффекты, способствуя снижению жесткости сосудистой стенки, БРА способны улучшать функцию эндотелия, проявлять противовоспалительную активность [36–48].

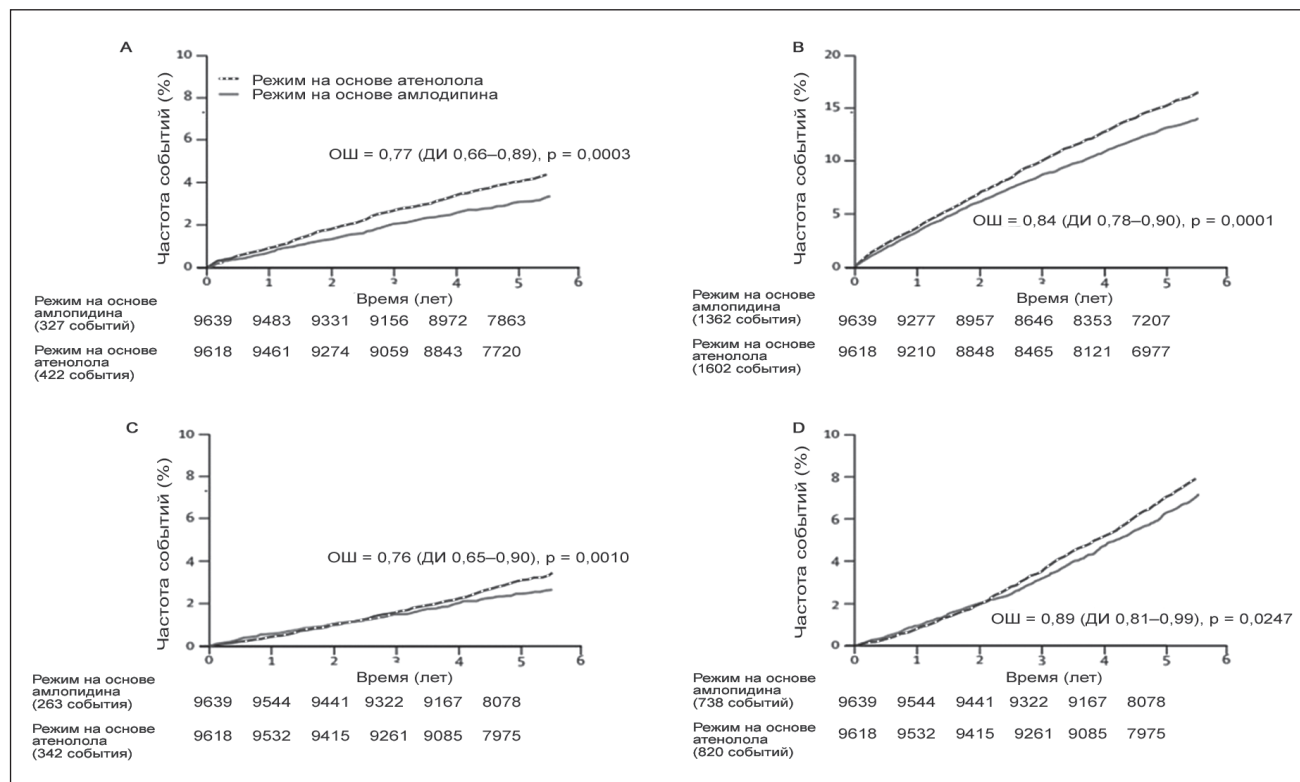
Результаты клинических исследований и метаанализов свидетельствуют, что отдельные препараты, в том числе действующие на РААС, не эквивалентны по своим кардиопротективным свойствам [15]. Совокупность проведенных ранее клинических исследований позволяет выделить в качестве кандидатов для эффективной трехкомпонентной схемы антигипертензивной фармакотерапии сочетание периндоприла, индапамида и амлодипи-

Рисунок 1. Алгоритм лекарственной терапии больных неосложненной артериальной гипертензией.
Адаптировано из [7]



Примечание: ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; БКК — блокаторы кальциевых каналов; АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИМ — инфаркт миокарда; ФП — фибрилляция предсердий.

Рисунок 2. Кривые Каплана–Мейера кумулятивной частоты событий в исследовании ASCOT-BPLA. Адаптировано из B. Dahlöf [26]



Примечание: А — частота смертельного и несмертельного инсульта; В — частота общего числа сердечно-сосудистых событий и процедур; С — частота сердечно-сосудистой смертности; Д — частота смертности от всех причин; ОШ — отношение шансов; ДИ — 95 % доверительный интервал.

на. Данное утверждение базируется на ряде работ, показавших не только выраженную антигипертензивную активность указанных лекарственных препаратов, но и реализацию на фоне их применения кардио- и вазопротективного действия [26, 39, 41, 49–54]. Так, например, результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО [55] продемонстрировали, что 3-месячное применение ФК амлодипина/индапамида/периндоприла у пациентов с АГ в рутинной клинической практике сопровождалось снижением систолического АД (САД) с $165,5 \pm 15,3$ до $127,6 \pm 8,5$ мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) — с $96,2 \pm 9,7$ до $78,3 \pm 6,4$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$). Частота достижения клинического АД $< 140/90$ мм рт. ст. составила 87%, амбулаторного АД $< 135/85$ мм рт. ст. — 68,1% соответственно. Оценка приверженности к лечению увеличилась с $2,9 \pm 1,6$ до $5,1 \pm 1,0$ балла ($p < 0,001$).

Результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования ASCOT-BPLA продемонстрировали (рис. 2), что антигипертензивный режим, включавший амлодипин с добавлением периндоприла по мере необходимости, по сравнению с атенололом с добавлением бендрофлуметиазида по мере необходимости, приводил к снижению риска фатального и нефатального инсульта (327 против 422; 0,77, 95% ДИ 0,66–0,89, $p = 0,0003$), общее количество сердечно-сосудистых событий и процедур (1362 против 1602; 0,84, 95% ДИ 0,78–0,90, $p < 0,0001$), сердечно-сосудистой смертности (263 против 342; 0,76, 95% ДИ 0,65–0,90, $p = 0,001$) и смертности от всех причин (738 против 820; 0,89, 95% ДИ 0,81–0,99, $p = 0,0247$). Частота развития сахарного диабета была меньше при лечении на основе амлодипина (567 против 799; 0,70, 95% ДИ 0,63–0,78, $p < 0,0001$) [26].

Комбинированная терапия периндоприлом и индапамидом в исследовании PROGRESS [50] приводила к большему снижению АД (на 12/5 мм рт. ст.) и большему снижению риска инсульта (на 43%), чем монотерапия периндоприлом, который снижал АД на 5/3 мм рт. ст. и не приводил к статистически значимому снижению риска инсульта.

Прогностическая значимость суточного профиля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией

При проведении антигипертензивной терапии важным является не только достижение целевого офисного АД, но и полноценная коррекция исходно измененного суточного профиля АД, что определяется с помощью суточного мониторинга АД (СМАД). Методика СМАД имеет ряд определенных преимуществ, к числу которых можно от-

нести: предоставление информации об уровне АД в реальной жизни пациента; возможность оценки уровня АД в течение дневного и ночного периодов; более точную оценку эффекта антигипертензивной терапии [17].

Данные СМАД являются лучшим предиктором поражения органов-мишеней, обусловленного АГ, чем результаты офисных измерений. Доказано, что среднесуточное АД, зарегистрированное амбулаторно, по сравнению с офисными значениями, более тесно взаимосвязано с заболеваемостью и смертностью, а также является более чувствительным предиктором риска сердечно-сосудистых исходов, в частности, фатальных коронарных событий и инсультов [54, 56–61]. Результаты клинических исследований с использованием СМАД показывают, что ночной уровень АД по сравнению с дневным является лучшим предиктором сердечно-сосудистых исходов [60–66]. У пациентов с недостаточным снижением АД или его повышением в ночной период отмечается еще большее повышение риска осложнений [67, 68]. Имеются также доказательства повышения риска и у пациентов с чрезмерным снижением АД в ночное время [69]. Ряд дополнительных параметров, оцениваемых при СМАД, также имеет определенное влияние на прогноз, среди них: суточная вариабельность АД, утренний подъем АД, индекс сглаживания и другое [70–72].

В литературе имеются результаты исследований по комплексной оценке (включающей и данные СМАД) эффективности тройной антигипертензивной терапии с использованием ФК амлодипина, индапамида и периндоприла. Выраженная клиническая эффективность и безопасность указанной комбинации лекарственных средств продемонстрированы как в российских, так и в зарубежных исследованиях [73–77].

Доказательная база антигипертензивной эффективности тройной комбинированной терапии больных артериальной гипертензией с использованием амлодипина, индапамида, периндоприла

В исследовании ТРИКОЛОР [73] была поставлена цель оценить антигипертензивную эффективность и переносимость терапии тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла, а также приверженность пациентов с АГ этой терапии в условиях реальной клинической практики. Результаты работы, оцененные через 12 недель наблюдения, зафиксировали статистически значимое снижение уровня САД и ДАД: на 33,5 и 14,3 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$). Целевого уровня АД $< 140/90$ мм рт. ст. достигло абсолютное 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%.

Субанализ исследования ТРИКОЛОР [74], в котором у 54 пациентов оценивали параметры парных СМАД, продемонстрировал, что 12-недельная терапия ФК амлодипин/индапамид/периндоприл приводила к значимому снижению среднего ($M \pm SD$) уровня суточного, дневного и ночного САД и ДАД: исходные значения составили $141,1 \pm 15,4 / 85,9 \pm 9,9$, $144,2 \pm 15,5 / 88,8 \pm 10,5$ и $132,6 \pm 18,0 / 78,1 \pm 9,9$ мм рт. ст. соответственно, в период завершения исследования — $123,1 \pm 10,5 / 75,6 \pm 8,5$, $125,7 \pm 10,9 / 77,9 \pm 8,7$ и $115,4 \pm 10,2 / 68,6 \pm 8,8$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$). В конце срока наблюдения доля пациентов с ночной АГ снизилась с 64,8% до 25,0% ($p < 0,001$). Используемая схема фармакотерапии обеспечивала равномерность антигипертензивного эффекта в течение суток.

Полученный результат согласуется с динамикой показателей, наблюдавшейся у больных, принимавших изучаемую ФК лекарственных средств в исследовании PAINТ [75]. В указанной работе переход с предшествующей терапии на амлодипин/индапамид/периндоприл и использование последней в течение 4 месяцев сопровождались значимым снижением среднего 24-часового САД и ДАД с исходного уровня $138,7 \pm 12,5 / 77,5 \pm 11,4$ мм рт. ст. до $125,5 \pm 12,8 / 70,4 \pm 8,7$ мм рт. ст. соответственно ($-13,2 \pm 13,7$ и $-7,1 \pm 9,0$ мм рт. ст., $p < 0,001$). Авторы отмечают, что у пациентов, ранее принимавших ингибитор РААС и амлодипин, 24-часовое амбулаторное САД и ДАД снизилось с $136,9 \pm 12,8$ до $125,4 \pm 13,3$ мм рт. ст. ($p = 0,0003$) и с $76,3 \pm 12,6$ до $70,2 \pm 9,5$ мм рт. ст. ($p = 0,0005$) соответственно. У больных, которые ранее принимали ингибитор РААС и гидрохлоротиазид, 24-часовое амбулаторное САД и ДАД уменьшилось с $137,8 \pm 12,7$ до $122,7 \pm 15,4$ мм рт. ст. ($p = 0,0039$) и с $73,6 \pm 9,4$ до $65,7 \pm 7,3$ мм рт. ст. ($p = 0,002$) соответственно. Большинство пациентов в обеих подгруппах (74% и 80% соответственно) достигли целевых значений суточного АД.

В исследовании PIANIST [76] пациентов с неконтролируемой АГ (среднее исходное офисное АД составляло $160,5 \pm 13,3 / 93,8 \pm 8,7$ мм рт. ст.) переводили с предшествующей терапии на ФК амлодипин/индапамид/периндоприл. Через 4 месяца лечения офисное АД снизилось на $28,3 \pm 13,5 / 13,8 \pm 9,4$ до $132,2 \pm 8,6 / 80,0 \pm 6,6$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$). У пациентов, которым проводился амбулаторный мониторинг АД ($n = 104$), среднее суточное САД и ДАД под влиянием исследуемой комбинированной терапии снизилось с $147,4 \pm 13,8 / 82,1 \pm 11,9$

до $122,6 \pm 9,1 / 72,8 \pm 7,4$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,0001$).

Основной целью исследования РЕТРА [77] было исследование эффективности контроля АД при однократном ежедневном приеме различных доз тройной ФК амлодипин/индапамид/периндоприл. Оценка была основана на показаниях офисного АД и данных СМАД. В процессе 3-месячного наблюдения была подтверждена значимая 24-часовая антигипертензивная эффективность трехкомпонентной ФК амлодипин/индапамид/периндоприл как по результатам измерений офисного АД, так и по данным СМАД. Среднее суточное АД снизилось с $155,51 \pm 17,43 / 85,28 \pm 11,48$ до $134,63 \pm 12,51 / 77,83 \pm 8,99$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$).

Важнейшим аспектом антигипертензивной фармакотерапии является безопасность. Известно, что использование «тактики одной таблетки», при которой назначаются препараты с дополняющим друг друга механизмом действия, сопровождается меньшей частотой развития нежелательных лекарственных реакций как за счет возможности применения меньших доз препаратов, так и за счет синергизма между ними, что было подтверждено в ряде исследований [55, 78, 79].

Заключение

Вышеуказанные данные свидетельствуют о том, что рассматриваемая тройная ФК амлодипина/индапамида/периндоприла может обеспечивать возможность комплексной оптимизации лечения пациентов с АГ, в первую очередь тех, у кого не удалось достичь целевого уровня АД на фоне предшествующей комбинированной терапии различными классами антигипертензивных средств. При этом реализуются разносторонние фармакодинамические эффекты комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла, обеспечивающие нормализацию контроля суточного профиля АД, достижение целевых уровней офисного АД, органопroteкцию, повышение приверженности пациентов к проводимой терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья подготовлена при информационной поддержке компании «Сервье» (Франция), что никоим образом не повлияло на мнение авторов и материал статьи. / The article was prepared with the informational support of the Servier company (France), which in no way affected the opinion of the authors and the presented data.

Список литературы / References

1. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. J Am Med Assoc. 2017;317(2):165–182.

2. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *J Am Med Assoc.* 2013;310(9):959–968.
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005;365(9455):217–223.
4. Vishram JK, Borglykke A, Andreassen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jorgensen T et al. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MONica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) project. *Hypertension.* 2012;60(5):1117–1123.
5. Brown DW, Giles WH, Greenlund KJ. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. *Am J Hypertens.* 2007;20(3):338–341.
6. Lawes CM, Rodgers A, Bennett DA, Parag V, Suh I, Ueshima H et al. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens.* 2003;21(4):707–716.
7. 2018 ЕОК/ЕОАГ рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):143–228. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-143-228 [2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2018;23(12):143–228. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-143-228. In Russian].
8. Привалова Е. В., Лишута А. С. Антигипертензивная эффективность трехкомпонентной фиксированной комбинации периндоприла, индапамида и амлодипина: клиническая эффективность в амбулаторной практике (обсуждение результатов исследования PETRA). *Кардиология.* 2018;58(11):63–71. [Privalova EV, Lishuta AS. Antihypertensive efficacy of a three-component fixed combination of perindopril, indapamide and amlodipine: clinical efficacy in outpatient practice (discussion of the results of the PETRA study). *Kardiologiya.* 2018;58(11):63–71. In Russian].
9. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. NCD Risk Factor Collaboration. *Lancet.* 2021;398(10304):957–980. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1
10. Banegas JR, Lopez-Garcia E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J.* 2011;32(17):2143–2152.
11. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2014;32(12):2285–2295.
12. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment for prevention of heart failure and new-onset heart failure — meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2016;34(3):373–384.
13. Sundstrom J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J et al. Blood pressure-lowering treatment trialists' collaboration. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;162(3):184–191.
14. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2014;32(12):2296–2304.
15. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, Bu X, Kelly TN, Mills KT et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2017;2(7):775–781. doi:10.1001/jamacardio.2017.1421
16. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. Арутюнов Г. П., Баранова Е. И., Барбараш О. Л. и др. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. Российский кардиологический журнал. 2018;(12):131–142. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-131-142 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Arutyunov GP, Baranova EI, Barbarash OL et al. Russian Society of Cardiology position paper on 2018 Guidelines of the European Society of Cardiology/European Society of Arterial Hypertension for the management of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(12):131–142. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-131-142. In Russian].
17. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149–218. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):149–218. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].
18. Brunstrom M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2018;178(1):28–36.
19. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10022):957–967.
20. Rutten FH, Zuihof NP, Halk F, Grobbee DE, Hoes AW. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 2010;170(10):880–887.
21. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs — overview and meta-analyses. *J Hypertens.* 2015;33(7):1321–1341.
22. Kario K, Hoshida S, Mizuno H, Kabutoya T, Nishizawa M, Yoshida T et al. Nighttime blood pressure phenotype and cardiovascular prognosis: practitioner-based nationwide JAMP Study. *Circulation.* 2020;142(19):1810–1820.
23. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension.* 2008;51(1):55–61. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.100727
24. Dusing R, Waeber B, Destro M, Maia CS, Brunel P. Triple-combination therapy in the treatment of hypertension: a review of the evidence. *J Hum Hypertens.* 2017;31(8):501–510. doi:10.1038/jhh.2017.5
25. Bakris GL. The importance of blood pressure control in the patient with diabetes. *Am J Med.* 2004;116(5A):30S–38S.
26. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9489):895–906.
27. Gradman AH. Rationale for triple-combination therapy for management of high blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2010;12(11):869–878.

28. Corrao G, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens*. 2010;28(7):1584–1590.
29. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55(2):399–407.
30. Parati G, Lombardi C, Pengo M, Bilo G, Ochoa JE. Current challenges for hypertension management: From better hypertension diagnosis to improved patients' adherence and blood pressure control. *Int J Cardiol*. 2021;331:262–269. doi:10.1016/j.ijcard.2021.01.070
31. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
32. Corrao G, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens*. 2010;28(7):1584–1590. doi:10.1097/HJH.0b013e328339f9fa
33. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55(2):399–407. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816
34. Jung O, Gechter JL, Wunder C, Paulke A, Bartel C, Geiger H et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens*. 2013;31(4):766–774. doi:10.1097/HJH.0b013e32835e228
35. Конради А. О. Тройная фиксированная комбинация антигипертензивных препаратов — зеленый свет в контексте новых Европейских рекомендаций 2018 года. Артериальная гипертензия. 2018;24(6):716–722. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-716-722 [Konradi AO. Triple fixed combination of antihypertensive drugs is a green light in the context of the new European guidelines 2018. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(6):716–722. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-716-722. In Russian].
36. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M 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). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–2219.
37. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, McCormack T, Williams B; Guideline Development Group. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2011;343: d4891. doi:10.1136/bmj.d4891
38. Williams B, Lindholm LH, Sever P. Systolic pressure is all that matters. *Lancet*. 2008;371(9631):2219–2221.
39. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887–1898.
40. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9590):829–840. doi:10.1016/S0140-6736(07)61303-8
41. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2417–2428.
42. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A et al. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens*. 2005;23(12):2157–2172.
43. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (SystEur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350(9080):757–764.
44. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *Arch Intern Med*. 2000;160(2):211–220.
45. Потешкина Н. Г., Селиванова Г. Б., Жалсаарев Т. Ж. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертензии: перспективы клинического применения. Артериальная гипертензия. 2013;2(19):117–124. [Poteschkina NG, Selivanova GB, Zhalsaraev TZ. Angiotensin II receptor antagonists in the treatment of arterial hypertension: prospects for clinical application. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2013;2(19):117–124. In Russian].
46. Бувальцев В. И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Международный медицинский журнал. 2001;7(3):202–208. [Buvaltsev VI. Endothelial dysfunction as a new concept of prevention and treatment of cardiovascular disease. *Mezhdunarodniy Meditsinskiy Zhurnal = International Medical Journal*. 2001;3(7):202–208. In Russian].
47. Кисляк О. А. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: современные подходы к лечению артериальной гипертензии. Российский медицинский журнал. 2004;12(15):935–941 [Kisljak OA. Angiotensin receptor blockers: current approaches to the treatment of hypertension. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal = Russian Medical Journal*. 2004;12(15):935–941. In Russian].
48. Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Иванова Н. А., Стеценко Т. М., Щеглова И. Ю. Блокаторы AT₁-ангиотензиновых рецепторов: особенности клинической фармакологии и опыт использования при лечении артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2003;9(4):117–123. doi:10.18705/1607-419X-2003-9-4-117-123 [Preobrazhensky DV, Sidorenko BA, Ivanova NA, Stetsenko TM, Shcheglova IYu. AT₁-angiotensin receptor blockers: features of clinical pharmacology and experience of use in the treatment of hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2003;9(4):117–123. doi:10.18705/1607-419X-2003-9-4-117-123. In Russian].
49. Fox KM. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362(9386):782–788.
50. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358(9287):1033–1041.
51. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(18):2217–2226.
52. ALLHAT. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288(23):2981–2997.
53. Chalmers J, Arima H, Woodward M, Mancia G, Poulter N, Hirakawa Y et al. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action in Diabetes and Vascular Disease:

Preterax and Diamicron Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension*. 2014;63(2):259–264.

54. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens*. 2008;26(10):1919–1927.

55. 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 [Kobalava ZhD, Troitskaya EA, Tolкачева 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. doi:10.18087/cardio.2018.9.10170. In Russian].

56. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH et al. Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2407–2415.

57. Segal R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005;111(14):1777–1783.

58. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz J et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med*. 2018;378(16):1509–1520.

59. Roush GC, Fagard RH, Salles GF, Pierdomenico SD, Reboldi G, Verdecchia P et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13,844 patients with hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(12):2332–2340; discussion 2340.

60. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen J, Clement DL, De Buyzere M et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008;51(1):55–61.

61. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Agarwal R, Covic A, Dekker FW et al. European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Hypertension in chronic kidney disease part 2: role of ambulatory and home blood pressure monitoring for assessing alterations in blood pressure variability and blood pressure profiles. *Hypertension*. 2016;67(6):1102–1110.

62. Yano Y, Kario K. Nocturnal blood pressure and cardiovascular disease: a review of recent advances. *Hypertens Res*. 2012;35(7):695–701. doi:10.1038/hr.2012.26

63. Li Y, Wang JG. Isolated nocturnal hypertension: a disease masked in the dark. *Hypertension*. 2013;61(2):278–283. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00217

64. Yang WY, Melgarejo JD, Thijs L, Zhang ZY, Boggia J, Wei FF et al. Association of office and ambulatory blood pressure with mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Med Assoc*. 2019;322(5):409–420. doi:10.1001/jama.2019.9811

65. Wang C, Li Y, Zhang J, Ye Z, Zhang Q, Ma X et al. Prognostic effect of isolated nocturnal hypertension in Chinese patients with nondialysis chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(10):e004198. doi:10.1161/JAHA.116.004198

66. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood pressure variability. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(3):143–155. doi:10.1038/nrcardio.2013.1

67. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32(7):1359–1366.

68. Mancia G, Verdecchia P. Clinical value of ambulatory blood pressure: evidence and limits. *Circ Res*. 2015;116(6):1034–1045.

69. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CRL, Pierdomenico SD, Verdecchia P et al. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the Ambulatory Blood pressure Collaboration in patients with Hypertension (ABC-H) meta-analysis. *Hypertension*. 2016;67(4):693–700.

70. Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. *Hypertension*. 2012;60(2):512–517.

71. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*. 2003;107(10):1401–1406.

72. Parati G, Schillaci G. What are the real determinants of the ambulatory arterial stiffness index? *J Hypertens*. 2012;30(3):472–476.

73. 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 [Karpov YA, Gorbunov VM, Logunova NA on behalf of the TRICOLOR research team. Triple fixed-dose combination in the treatment of hypertension: the results of the Russian observational study TRICOLOR. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4130. doi:10.15829/1560-4071-2020-4130. In Russian].

74. Горбунов В. М., Карпов Ю. А., Платонова Е. В., Кошеляевская Я. Н. от имени группы исследователей программы ТРИКОЛОР. Суточное мониторирование и клиническое измерение артериального давления в комплексной оценке эффективности 12-недельной терапии тройной фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид/периндоприл у пациентов с артериальной гипертензией в реальной клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4498. doi:10.15829/1560-4071-2021-4498 [Gorbunov VM, Karpov YuA, Platonova EV, Koshelyaevskaya YaN on behalf of the group of researchers of the TRICOLOR program. Daily monitoring and clinical measurement of blood pressure in a comprehensive assessment of the effectiveness of 12-week therapy with a triple fixed combination of amlodipine/indapamide/perindopril in patients with hypertension in real clinical practice. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4498. doi:10.15829/1560-4071-2021-4498. In Russian].

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

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

77. Abraham G, Dezsai 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):1753–1763. doi:10.1007/s12325-017-0572-1

78. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *Br Med J*. 2003;326(7404):1427. doi:10.1136/bmj.326.7404.1427

79. Bennett A, Chow CK, Chou M, Dehbi HM, Webster R, Salam A et al. Efficacy and safety of quarter-dose blood pressure-lowering agents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2017;70(1):85–93. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09202

Информация об авторах

Поветкин Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Курский ГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–1302–9326, e-mail: povetkinsv@kursksmu.net;

Корнилов Арсен Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Курский ГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–0197–9826, e-mail: drarsmen@mail.ru.

Author information

Sergey V. Povetkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Clinical Pharmacology, Kursk State Medical University, ORCID: 0000–0002–1302–9326, e-mail: povetkinsv@kursksmu.net;

Arsen A. Kornilov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology, Kursk State Medical University, ORCID: 0000–0002–0197–9826, e-mail: drarsmen@mail.ru.