

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ОРГАНОПРОТЕКЦИЯ ТРОЙНЫХ КОМБИНАЦИЙ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В проекте Российских рекомендаций по артериальной гипертензии 2022 года рекомендована инициация антигипертензивной терапии с комбинации препаратов у большинства пациентов при артериальном давлении выше 150/90 мм рт.ст. и/или наличии критериев высокого риска. В 2021 году были опубликованы результаты 12-летнего анализа Brisighella Heart Study (BHS). Целью данного исследования была сравнительная оценка применения различных тройных комбинаций антигипертензивных препаратов в итальянской когорте пациентов в условиях реальной клинической практики. Комбинированная антигипертензивная терапия ингибитора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, амлодипином и тиазидными/тиазидоподобными диуретиками способствует лучшему контролю артериального давления по сравнению с другими комбинациями антигипертензивных препаратов. Применение тройной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл ассоциируется с лучшим метаболическим профилем, чем любая другая рассматриваемая комбинация антигипертензивных препаратов, и более выраженным органопротективным эффектом.

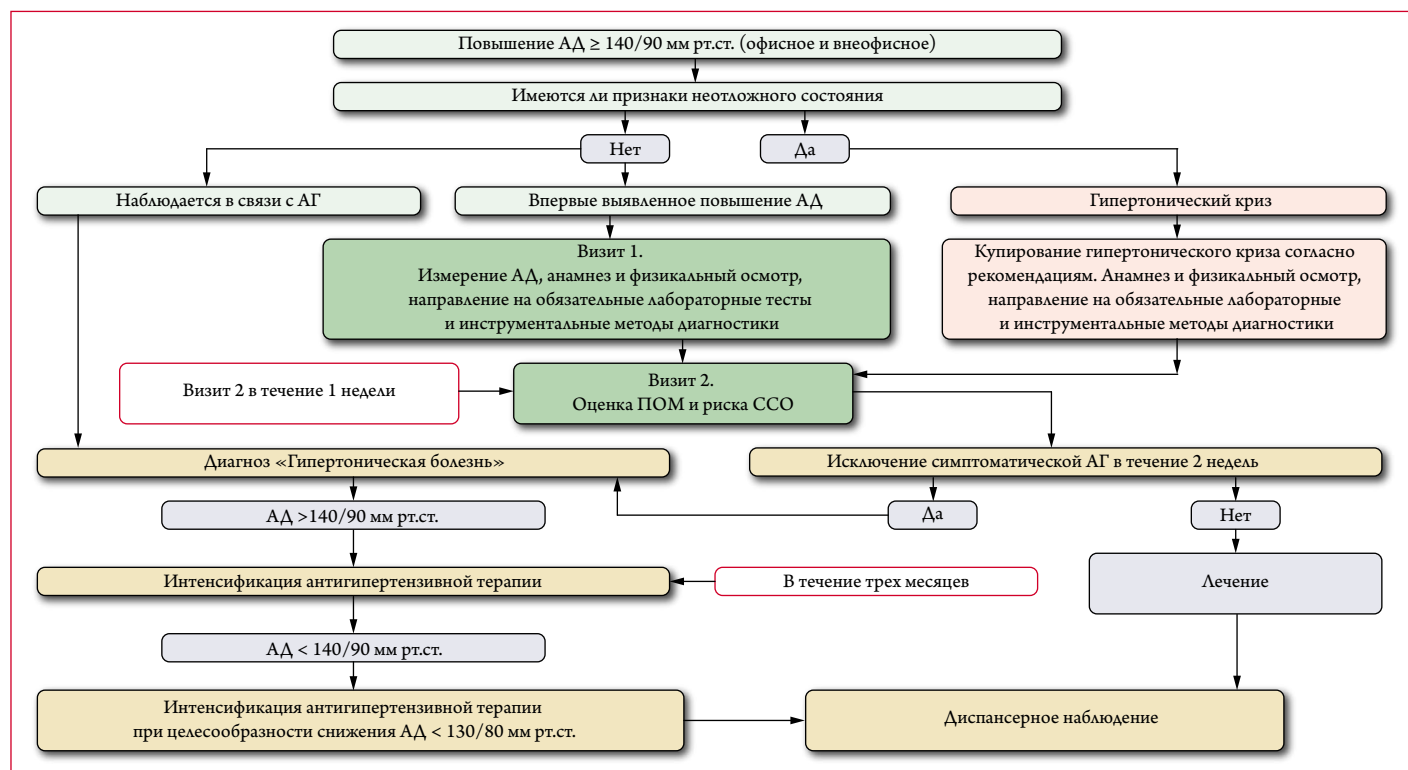
Ключевые слова	Артериальная гипертензия; комбинированная гипотензивная терапия; органопротекция
Для цитирования	Serdechnaya E.V. Efficacy and Organoprotection of Triple Combinations in the Treatment of Arterial Hypertension. Kardiologiya. 2023;63(11):80–86. [Russian: Сердечная Е.В. Эффективность и органопротекция тройных комбинаций в лечении артериальной гипертензии. Кардиология. 2023;63(11):80–86].
Автор для переписки	Елена Валерьевна Сердечная. E-mail: ekserdechny@yandex.ru

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди взрослого населения составляет 30–45% [1]. В Российской популяции среди мужчин в возрасте 25–65 лет распространенность АГ несколько выше (в некоторых регионах она достигает 47%), тогда как среди

женщин она составляет около 40% [2]. Распространенность АГ увеличивается с возрастом, достигая 60% и выше у лиц старше 60 лет [1]. Согласно прогнозу к 2025 году число пациентов с АГ увеличится на 15–20% и достигнет 1,5 миллиардов [3]. Повышенное артериальное давление

Центральная иллюстрация. Тактика ведения пациентов

с артериальной гипертензией и интенсификация антигипертензивной терапии [7]



АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ПОМ – поражение органов-мишеней; ССО – сердечно-сосудистые осложнения.

(АД) является основным фактором риска развития преждевременной смерти и причиной почти 10 миллионов смертей и более чем 200 миллионов случаев инвалидности в мире [4, 5]. По результатам мета-анализа [6], объединившего данные 48 рандомизированных клинических исследований и 344 716 пациентов, дополнительное снижение систолического артериального давления на 5 мм рт. ст. приводило к снижению сердечно-сосудистых осложнений примерно на 10% как в первичной, так и во вторичной профилактике, даже у пациентов с нормальным и высоким нормальным артериальным давлением. Алгоритм, предложенный в проекте новых Российских клинических рекомендаций 2022 года [7], подходит для большинства пациентов с поражением органов-мишеней (ПОМ), а также может быть использован при лечении пациентов с цереброваскулярной болезнью, сахарным диабетом (СД) или заболеваниями периферических артерий (центральная иллюстрация).

В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) ASCOT [8] была апробирована стратегия перехода на комбинированную терапию, которая потребовалась у большинства пациентов. В проекте Российских рекомендаций по артериальной гипертензии 2022 года [7] рекомендована инициация антигипертензивной терапии с комбинации препаратов у большинства пациентов при артериальном давлении (АД) выше 150/90 мм рт. ст. и/или наличии критериев высокого риска. В настоящее время комбинированная терапия показана большинству пациентов с АГ. Монотерапия может быть назначена пациентам очень пожилого возраста (> 80 лет) и со старческой астенией, пациентам с АГ 1 ст. с АД до 150/90 мм рт. ст. и низким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО), наличием не более трех факторов риска. Основной причиной интенсификации стратегии лечения является эволюция целевого уровня АД: для всех паци-

ентов в возрастной группе 18–69 лет, а также лицам в возрасте ≥70 лет при хорошей переносимости рекомендован целевой уровень АД менее 130/80 мм рт. ст. (табл. 1).

Большинство пациентов в России обращаются к врачу с уже с высокими цифрами АД (более 160/100 мм рт. ст.) и часто имеют несколько факторов сердечно-сосудистого (СС) риска. Для таких пациентов следует отдавать предпочтение комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ).

В соответствии с действующими Европейскими [5] и проектом Российских рекомендаций по АГ 2022 года [7] рекомендуется начинать лечение с комбинации ингибитора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иРААС) с антагонистами кальция (АК)/или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком в связи с наилучшим влиянием данной двойной комбинации на частоту достижения целевого уровня (ЦУ) АД и снижение СС риска, а также нефропротективным потенциалом иРААС. Мета-анализ восьми рандомизированных клинических исследований [9] с участием 20451 пациента с АГ недавно подтвердил более высокую эффективность иРААС и АК в сравнении с другими комбинациями гипотензивных препаратов в предотвращении риска СС событий, при сопоставимом снижении уровня АД. Наиболее изучена комбинация ингибитора АПФ и АК в исследовании ASCOT-BPLA [8], где было включено 19 257 пациентов и 10 615 человеко-лет наблюдения (оно было досрочно прекращено). В этом исследовании комбинация периндоприла и амлодипина была ассоциирована со снижением риска развития всех коронарных событий на 13% (ОР 0,87; 95% ДИ: 0,79–0,96), всех коронарных событий и процедур на 16% (ОР 0,84; 95% ДИ: 0,78–0,90), общей смертности на 11% (ОР 0,89; 95% ДИ: 0,81–0,99), сердечно-сосудистой смертности на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ: 0,65–0,90) и на 23% фатальных и нефатальных инсультов

Таблица 1. Целевые значения систолического и диастолического АД в зависимости от возраста и ассоциированных заболеваний

Возраст	Целевое значение САД (мм рт.ст.)					Целевое значение ДАД, измеренного в медицинском учреждении (мм рт.ст.)
	АГ	+ СД	+ ХБП	+ ИБС	+ Инсульт/ТИА	
18–69 лет	≤130 при переносимости. Не <120	≤130 при переносимости. Не <120	≤130 при переносимости. Не <120	≤130 при переносимости. Не <120	≤130 при переносимости. Не <120	70–79
≥70 лет	130–139 при переносимости	130–139 при переносимости	≤130 при переносимости. Не <120	≤130 при переносимости. Не <120	≤130 при переносимости. Не <120	70–79
Целевое значение ДАД, измеренного в медицинском учреждении (мм рт.ст.)	70–79	70–79	70–79	70–79	70–79	70–79

(ОР 0,77; 95% ДИ: 0,66–0,89), по сравнению с атенололом и бендрофлуметиазидом. Эти результаты были подтверждены через 10 лет после окончания исследования [10]. Назначение трехкомпонентной комбинации антигипертензивных препаратов рассматривается в Европейских и Российских рекомендациях по АГ, как следующий шаг в случае неэффективности двойной АГТ. Применение тройной фиксированной комбинации (ФК) амлодипин/индапамид/периндоприл в наблюдательном исследовании ТРИКОЛОР демонстрирует хороший антигипертензивный эффект, выражающийся в значимом снижении уровней систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) уже через 2 недели терапии [11]. Тройная терапия в лечении АГ позволяет достичь максимальной органопroteкции, снизить риск ССО и улучшить прогноз пациентов [12].

Согласно данным субанализа исследования ADVANCE, при сопоставимом снижении уровня АД добавление к двойной ФК индапамид/периндоприл АК давало дополнительное снижение риска общей смертности на 14% [13]. В исследовании SPRINT тройная комбинация антигипертензивных препаратов по сравнению с двойной не только значимо снижала АД, но и дополнительно снижала риск общей смертности на 27% [12].

Несмотря на то, что международные руководства рекомендуют добавлять третий агент (обычно диуретик) к иРААС и АК для оптимизации контроля АД и снижения СС риска [5, 13, 14], эти рекомендации в основном подтверждаются косвенными доказательствами и небольшими клиническими испытаниями [15, 16]. По этой причине необходимы дальнейшие РКИ и исследования реальной клинической практики, демонстрирующие преимущества различных тройных комбинаций антигипертензивных препаратов.

В 2021 году были опубликованы результаты 12-летнего анализа Brisighella Heart Study (BHS) [17]. Целью данного исследования была сравнительная оценка применения различных тройных комбинаций антигипертензивных препаратов в итальянской когорте пациентов в условиях реальной клинической практики. Долгосрочные (12 лет) эффекты различных антигипертензивных препаратов сравнивали между предварительно определенными группами пациентов.

BHS – это лонгитудинальное эпидемиологическое исследование, которое стартовало в 1972 году и включило рандомизированную выборку пациентов из 2939 представителей европеоидной расы (из них 1491 мужчина и 1448 женщин) в возрасте от 14 до 84 лет без сердечно-сосудистых заболеваний. Все участники данного исследования оценивались в трех эпидемиологических опросах 2012, 2016 и 2020 годов. Всем участникам оценивали демографические, клинические и лабораторные показате-

ли, исходно и далее каждые четыре года. Данные о смертности и заболеваемости, а также основных сердечно-сосудистых факторах риска регистрировали на протяжении всего исследования. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом университетского госпиталя г. Болоньи (код: BrixFollow-up_1972-2024). Все пациенты подписали информированное согласие до их включения в исследование. У каждого пациента собирался анамнез (с особым вниманием к образу жизни и диетическим привычкам, статусу курения и фармакологическому лечению), проводилось физикальное обследование (включая антропометрические данные), измерение АД в состоянии покоя и частоты сердечных сокращений. Образцы крови брали натощак и снималась электрокардиограмма в 12 отведениях (код Миннесоты). Все участники исследования оценивались в трех эпидемиологических опросах между 2012 и 2020 годами. Исключались пациенты, получавшие <3 или ≥3 лекарственных препаратов для контроля АД, пациенты, не принимающие ингибиторы АПФ (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК) и/или тиазидные/тиазидоподобные диуретики. Все участники были разделены на три группы лечения: в первую группу вошли пациенты, принимающие трехкомпонентную схему лечения амлодипин/индапамид/периндоприл (n=43), во вторую (n=45) – пациенты, принимающие иАПФ (кроме периндоприла)/АК/тиазидные диуретики, в третью группу (n=46) – блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)/БКК, тиазидные диуретики, допускалось использование свободных и фиксированных комбинаций. В контрольную группу (n=51) вошли пациенты, принимающие любые другие тройные комбинации антигипертензивных препаратов. Оценивали частоту следующих основных СС событий: впервые возникшую сердечную недостаточность, фибрилляцию предсердий, острый коронарный синдром, коронарную реваскуляризацию, инсульт, перемежающуюся хромоту или острую ишемию конечностей, или их рецидивы, или внезапную коронарную смерть.

На момент включения в исследование уровень АД <140/90 мм рт.ст. был достигнут у 68% пациентов в группе лечения иАПФ/АК/тиазидными диуретиками, аналогичные показатели АД были достигнуты в группе лечения БРА/АК/тиазидными диуретиками – у 61% больных, а в группе лечения периндоприлом/амлодипином/индапамидом – у 71% пациентов. В то же время в группе контроля достигли аналогичных показателей АД только 59% пациентов (p < 0,05).

К концу наблюдения доля пациентов, сохранивших аналогичный уровень АД <140/90 мм рт.ст, составила в группе трехкомпонентной терапии амлодипином/индапамидом/периндоприлом – 69% пациентов, 65% – в груп-

158/100*

ТРИПЛИКСАМ
Не откладывай второй шаг**

ТРИПЛИКСАМ®
5 мг + 1,25 мг + 5 мг
таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Амлодипин/Индапамид/Периндоприл

ТРИПЛИКСАМ®
5 мг + 2,5 мг + 10 мг
таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Амлодипин/Индапамид/Периндоприл

ТРИПЛИКСАМ®
10 мг + 2,5 мг + 10 мг
таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Амлодипин/Индапамид/Периндоприл

Двухкомпонентная терапия
Трехкомпонентная терапия***

амлодипин индапамид периндоприл

*** свободная комбинация

[illegible]

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

SEDVIED 

пе лечения иАПФ/АК/тиазидные диуретики, еще ниже этот показатель был в группе лечения БРА/АК/тиазидные диуретики – 59%, в группе контроля – только 58% пациентов ($p < 0,05$). За период наблюдения, несмотря на проводимое лечение, отмечалась тенденция к повышению как систолического, так и диастолического АД во всех группах пациентов (значение p для тренда 2012–2016–2020 составило $<0,05$), но в подгруппе пациентов, получавших амлодипин/индапамид/периндоприл, этот показатель был значимо ниже ($p < 0,05$). Лабораторные данные демонстрируют, что с 2012 по 2020 г. уровень общего холестерина повысился во всех подгруппах пациентов, за исключением подгруппы пациентов, получавших амлодипин/индапамид/периндоприл. Уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) значимо увеличились во всех подгруппах ($p < 0,05$ для тренда 2012–2016–2020 гг.), однако в группе пациентов, получавших лечение, включающее иАПФ (в том числе периндоприл), уровни ХС-ЛПНП и ТГ оставались значимо ниже, чем у лиц, входящих в контрольную группу ($p < 0,05$). Мочевая кислота значимо увеличилась только в группе иАПФ/АК/тиазидных диуретиков ($p < 0,05$ для тенденции 2012–2016–2020 гг.), тогда как скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снизилась во всех подгруппах ($p < 0,05$ для тренда 2012–2016–2020 гг.). Наиболее высокий показатель выявления частоты гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) был у пациентов контрольной группы – 9,8%, у пациентов группы, получавших иАПФ/АК/тиазидные диуретики – 8,4%, значимо реже были отмечены критерии ГЛЖ в группе пациентов, получающих БРА/АК/тиазидные диуретики, и в группе пациентов, принимающих амлодипин/индапамид/периндоприл, 6,9% и 4,2%, соответственно ($p < 0,05$ для тренда 2012–2016–2020 гг.). За 12-летний период наблюдения доля пациентов, у которых развился сахарный диабет (СД) 2 типа, составила 4,4% и 4,3% в группах пациентов, получающих иАПФ/АК/тиазидный диуретик и БРА/АК/тиазидный диуретик. Интересно отметить, что в группе лечения амлодипин/индапамид/периндоприл не было выявлено ни одного случая развития СД 2 типа. Доля пациентов, нуждавшихся в большем количестве антигипертензивных препаратов для улучшения контроля АД, составила 4,4% в группе иАПФ/АК/тиазидный диуретик, 6,5% – в группе БРА/АК/тиазидный диуретик, а в группе пациентов, получающих амлодипин/индапамид/периндоприл, таких пациентов не было. Основные сердечно-сосудистые события развились в два раза чаще среди пациентов, получавших иАПФ/АК/тиазидный диуретик и БРА/АК/тиазидный диуретик (соответственно 8,8% и 8,6%), по сравнению с группой лечения амлодипином/индапамидом/периндоприлом, где этот показатель был существенно ниже – 4,6%. В контрольной

группе было зафиксировано 3 (5,9%) случая дебюта СД и 8 (15,7%) сердечно-сосудистых событий; при этом 5 человек (9,8%) нуждались в большем количестве антигипертензивных препаратов для улучшения контроля АД. Наконец, доля умерших по причинам, не связанным с СС заболеваниями, составила 3 (6,6%), 2 (4,3%) и 2 (4,6%) пациентов в группе иАПФ/АК/тиазидный диуретик, БРА/АК/тиазидный диуретик, в группе амлодипин/индапамид/периндоприл соответственно, и 3 (5,9%) в контрольной группе ($p > 0,05$).

Обсуждение

В данном исследовании длительное комбинированное лечение иРААС, АК и тиазидными/тиазидоподобными диуретиками ассоциировалось с лучшим контролем АД и липидного спектра по сравнению с другими антигипертензивными препаратами тройной комбинации. Важно отметить, что при использовании трехкомпонентной схемы лечения потребность в увеличении общего количества препаратов была незначительной практически во всех группах лечения. У пациентов, получавших амлодипин/индапамид/периндоприл, не наблюдалось повышения уровня общего холестерина в сыворотке крови. Более того, в ходе 12-летнего наблюдения ни у одного пациента этой группы не развился СД 2 типа и не было потребности в увеличении количества антигипертензивных препаратов. Эти результаты согласуются с предыдущими выводами крупных наблюдательных исследований (PIANIST, PETRA), показавших отсутствие отрицательных метаболических эффектов тройной комбинированной терапии ФК амлодипин/индапамид/периндоприл [18, 19]. Во время наблюдения в группе, получавшей амлодипин/индапамид/периндоприл, не было отмечено увеличения уровня мочевой кислоты, в отличие от того, что наблюдается у пациентов группы лечения ингибиторы АПФ/БКК/тиазидный диуретик [20]. Концентрация мочевой кислоты также не увеличивалась в группе, получавшей БРА/БКК/тиазидный диуретик, вероятно, из-за известного положительного влияния некоторых БРА на уровни мочевой кислоты [21]. Более того, положительное органопротективное действие в отношении ГЛЖ также было отмечено в группе амлодипина/индапамида/периндоприла, по сравнению с другими группами антигипертензивных препаратов. Данные о степени контроля АД соответствуют российским и европейским исследованиям [8, 11]. Это исследование подтверждает указание в последних рекомендациях по сердечно-сосудистой профилактике, касающиеся применения комбинации антигипертензивных препаратов для эффективного снижения риска СС заболеваний.

Настоящий анализ имеет некоторые ограничения, которые необходимо отметить. Во-первых, применение

строгих критериев включения значительно уменьшило размер выборки, что, однако, отражает реальное использование исследуемых комбинированных антигипертензивных препаратов. Вероятно, с незначительным возрастзависимым повышением АД было связано увеличение дозы антигипертензивных препаратов в течение периода наблюдения. С другой стороны, в текущем анализе было оценено действие тройных комбинированных антигипертензивных препаратов, обычно предполагающих полипилл, содержащий два препарата и свободный третий препарат. Однако использование одной комбинации повысило бы эффективность лечения за счет улучшения соблюдения пациентами режима лечения [11]. Другим ограничением является отсутствие информации об электролитах, включая калий, на уровень которых в сыворотке часто влияют диуретики. Кроме того, эхокардиография не была включена в протокол VHS, по этой причине ГЛЖ определялась по ЭКГ критериям с относительно низкой чувствительностью в диагностике. Также следует учитывать, что VHS включала образовательное вмешательство, направленное на улучшение пищевых привы-

чек. Это безусловно повлияло на частоту сердечно-сосудистых событий, которая в целом была низкой, а также на вероятность наблюдения значимой разницы между рассматриваемыми группами лечения. Наконец, количество инцидентов было недостаточным для оценки выживания.

Выводы

1. Комбинированная антигипертензивная терапия иРААС, амлодипином и тиазидными/тиазидоподобными диуретиками способствует лучшему контролю АД по сравнению с другими комбинациями антигипертензивных препаратов.
2. Применение тройной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл ассоциируется с лучшим метаболическим профилем, чем любая другая рассматриваемая комбинация антигипертензивных препаратов, и более выраженным органопротективным эффектом.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 04.09.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V. et al. The prevalence of non-infectious disease risk factors in the Russian population in 2012-2013. Results of the ESSE-RF study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11. [Russian: Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
2. Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shal'nova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M. et al. Arterial hypertension among persons aged 25-64: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(4):4-14. [Russian: Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль по материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. The Lancet. 2005;365(9455):217-23. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17741-1
4. Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, Mitchell GF, Larson MG, Vasan RS et al. Single Versus Combined Blood Pressure Components and Risk for Cardiovascular Disease: The Framingham Heart Study. Circulation. 2009;119(2):243-50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.797936
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018;39(33):3021-104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
6. Rahimi K, Bidel Z, Nazarzadeh M, Copland E, Canoy D, Ramakrishnan R et al. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. The Lancet. 2021;397(10285):1625-36. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00590-0
7. Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Therapists. Arterial hypertension in adults. Clinical recommendations. Av. at: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/KR_AG.pdf. 2022. [Russian: Российское кардиологическое общество. Российское научное медицинское общество терапевтов. Артериальная гипертония у взрослых. Клинические рекомендации. 2022. Доступно на: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/KR_AG.pdf]
8. Dahlöf 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 multicentre randomised controlled trial. The Lancet. 2005;366(9489):895-906. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1
9. Chi C, Tai C, Bai B, Yu S, Karamanou M, Wang J et al. Angiotensin System Blockade Combined With Calcium Channel Blockers Is Superior to Other Combinations in Cardiovascular Protection With Similar Blood Pressure Reduction: A Meta-Analysis in 20,451 Hypertensive Patients. The Journal of Clinical Hypertension. 2016;18(8):801-8. DOI: 10.1111/jch.12771
10. Gupta A, Mackay J, Whitehouse A, Godec T, Collier T, Pocock S et al. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. The Lancet. 2018;392(10153):1127-37. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31776-8
11. Karpov Yu.A., Gorbunov V.M., Logunova N.A. Triple fixed-dose combination in the treatment of hypertension: the results of the Russian observational study TRICOLOR. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(10):104-15. [Russian: Карпов Ю.А., Горбунов В.Н., Логунова Н.А. Применение тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертонии – возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии: основные результаты Российского наблюдательного

- исследования ТРИКОЛОР Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):104-15]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4130
12. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM et al. 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
13. 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):259–64. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02252
14. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269–324. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000066
15. Hong SJ, Sung K-C, Lim S-W, Kim S-Y, Kim W, Shin J et al. Low-Dose Triple Antihypertensive Combination Therapy in Patients with Hypertension: A Randomized, Double-Blind, Phase II Study. *Drug Design, Development and Therapy*. 2020;14:5735–46. DOI: 10.2147/DDDT.S286586
16. Nakagawa N, Sato N, Saijo Y, Morimoto H, Koyama S, Ogawa Y et al. Assessment of suitable antihypertensive therapies: Combination with high-dose amlodipine/irbesartan vs triple combination with amlodipine/irbesartan/indapamide (ASAHI-AI study). *The Journal of Clinical Hypertension*. 2020;22(9):1577–84. DOI: 10.1111/jch.13977
17. Cicero A, Fogacci F, Rizzoli E, D'Addato S, Borghi C. Long-Term Impact of Different Triple Combination Antihypertensive Medications on Blood Pressure Control, Metabolic Pattern and Incident Events: Data from the Brisighella Heart Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(24):5921. DOI: 10.3390/jcm10245921
18. Tóth K, on behalf of 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). *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2014;14(2):137–45. DOI: 10.1007/s40256-014-0067-2
19. Abraham G, Dezi CA. The Antihypertensive Efficacy of the Triple Fixed Combination of Perindopril, Indapamide, and Amlodipine: The Results of the PETRA Study. *Advances in Therapy*. 2017;34(7):1753–63. DOI: 10.1007/s12325-017-0572-1
20. Cicero AFG, Fogacci F, Kuwabara M, Borghi C. Therapeutic Strategies for the Treatment of Chronic Hyperuricemia: An Evidence-Based Update. *Medicina*. 2021;57(1):58. DOI: 10.3390/medicina57010058
21. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *The Lancet*. 2002;359(9311):995–1003. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08089-3