

Космачева Е.Д.^{1,2}, *Компаниец О.Г.², Петрик Г.Г.², Агафонова А.О.²

ПРИМЕНЕНИЕ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ АМЛОДИПИНА/ИНДАПАМИДА/ПЕРИНДОПРИЛА КАК ВОЗМОЖНЫЙ ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

¹ГБУЗ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, 1 мая ул., д. 167, г. Краснодар 350086, Краснодарский край, Российская Федерация;
²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Седина, д. 4, г. Краснодар 350063, Краснодарский край, Российская Федерация.

Об авторах:

***Автор, ответственный за переписку:** Компаниец Ольга Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры терапии №1, факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, Российская Федерация, ул. Седина, д. 4, г. Краснодар 350063, Краснодарский край, Российская Федерация, e-mail: olga-kompaniets1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9449-9241

Космачева Елена Дмитриевна, д.м.н., заместитель главного врача по лечебной части, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. С.В. Очаповского» Краснодарского края; профессор, заведующая кафедрой терапии №1, факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-8600-0199

Петрик Галина Георгиевна, д.м.н., профессор кафедры терапии №1, факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, Российская Федерация, ORCID: 0000-0003-4145-5602

Агафонова Анастасия Олеговна, студентка 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, Российская Федерация, ORCID: 0009-0000-1442-8217

РЕЗЮМЕ

Высокая приверженность лечению является необходимым условием для достижения целей при лечении больных артериальной гипертензией (АГ). В настоящем обзоре описаны факторы, влияющие на уровень приверженности, способы ее оценки и методы повышения приверженности лечению пациентов с АГ. Низкий уровень приверженности у большинства пациентов с АГ является в настоящее время большой проблемой в ведении пациентов с АГ, что диктует необходимость принятия дополнительных решений, связанных с недостаточной приверженностью.

Назначение фиксированных комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов может рассматриваться как один из основных и важных инструментов повышения приверженности к антигипертензивной терапии. Недавно опубликованные данные демонстрируют, что тройная ФК амлодипин/индапамид/периндоприл по сравнению со свободными комбинациями тех же компонентов уже через один год терапии способствует повышению приверженности терапии и снижению риска сердечно-сосудистых исходов, а также затрат на лечение пациентов.

Ключевые слова: приверженность лечению, артериальная гипертензия, фиксированные комбинации, амлодипин/индапамид/периндоприл

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке. Авторский вклад (по системе Credit): Космачева Е.Д. — формулирование идеи; формулирование исследовательских целей и задач. Администрирование проекта. Ответственность за управление и координацию планирования и осуществления научно-исследовательской деятельности. Компаниец О.Г. — подготовка и создание рукописи, её комментирование или пересмотр, включая этапы до или после публикации рукописи. Петрик Г.Г. — подготовка и создание чернови-

ка рукописи, в частности написание первоначального текста рукописи. Агафонова А.О. — Ресурсы. Предоставление учебных материалов, подбор литературы по сформулированной теме, оформление списка литературы, составление резюме и англоязычный перевод резюме, подготовка и создание черновика рукописи (введение, актуализация темы).

Конфликт интересов и финансирование статьи. Публикация подготовлена при информационной и финансовой поддержке фармацевтической компании Сервье, что не повлияло на мнение автора.

✉ OLGA-KOMPANIETS1@YANDEX.RU

Для цитирования: Космачева Е.Д., Компаниец О.Г., Петрик Г.Г., Агафонова А.О. Применение фиксированной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл как возможный инструмент для повышения приверженности лечению у пациентов с артериальной гипертензией. Евразийский кардиологический журнал. 2025;(2):44-51. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-2-44-51>

Рукопись получена: 03.02.2025 | **Рецензия получена:** 22.04.2025 | **Принята к публикации:** 28.04.2025

© Коллектив авторов, 2025

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



Helen D. Kosmacheva^{1,2}, *Olga G. Kompaniets², Galina G. Petrik², Anastasia O. Agafonova²

ADHERENCE TO ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IS A WAY TO IMPROVE CARDIOVASCULAR PROGNOSIS

¹RESEARCH INSTITUTE — OCHAPOVSKY REGIONAL HOSPITAL NO. 1,
1 MAY ST., 167, KRASNODAR 350086, RUSSIAN FEDERATION;

²KUBAN STATE MEDICAL UNIVERSITY,
4 SEDIN ST., KRASNODAR 350063, KRASNODAR REGION, RUSSIAN FEDERATION

*Corresponding author: Olga G. Kompaniets, Cand. Of Sci. (Med.), Associate Professor, the Department of Therapy no. 1, the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University, 4 Sedin st., Krasnodar 350086, Krasnodar region, Russian Federation, e-mail: olga-kompaniets1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9449-9241

Helen D. Kosmacheva, Dr. Of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Care, Research Institute — Ochapovsky Regional Hospital no. 1; Head of the Department of Therapy no. 1, the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-8600-0199

Galina G. Petrik, Dr. Of Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy no. 1, the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-4145-5602

Anastasia O. Agafonova, 6th year medical student in the faculty of internal medicine, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation, ORCID: 0009-0000-1442-8217

SUMMARY

High medical adherence is a prerequisite for achieving goals in the treatment of hypertension (HTN). This review describes the factors influencing adherence, ways of its assessment and methods of increasing medical adherence in hypertensive patients. The majority of patients with HTN showed low adherence to treatment, which requires finding ways to solve this problem. A number of studies demonstrated that single-pill combinations of antihypertensive drugs can make a significant contribution to solving such a complex problem as low adherence.

The use of single-pill combinations (SPC) of antihypertensive drugs can be considered as one of the main and important tools for increasing adherence to antihypertensive therapy. Recently published data have been demonstrated that the triple SPC of amlodipine/indapamide/perindopril, compared with free combinations of the same components, already after one year of therapy helps to increase adherence to therapy and reduce the risk of cardiovascular outcomes and patient costs.

Keywords: treatment adherence, antihypertensive therapy, fixed-dose combinations, amlodipine/indapamide/perindopril

Authors' contributions. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. The authors equally participated in the development of the methodology and content of the manuscript, obtaining and analyzing data, writing and editing the text of the article. CRediT author statement: Helen D. Kosmacheva – Ideas; formulation or evolution of overarching research goals and aims. Management and coordination responsibility for the research activity planning and execution. Olga G. Kompaniets – Preparation, creation and/or presentation of the published work by those from the original

research group, specifically critical review, commentary or revision – including pre- or postpublication stages. Galina G. Petrik – Preparation, creation and/or presentation of the published work, specifically writing the initial draft (including substantive translation). Anastasia O. Agafonova – Provision of study materials, computing resources, or other analysis tools.

Conflict of Interest and funding for the article. Manuscript was prepared with the Servier pharmaceutical company informational and financial support that did not impact on author's opinion.

✉ OLGA-KOMPANIETS1@YANDEX.RU

For citation: Helen D. Kosmacheva, Olga G. Kompaniets, Galina G. Petrik, Anastasia O. Agafonova. Adherence to antihypertensive therapy is a way to improve cardiovascular prognosis. Eurasian heart journal. 2024;(3):44-51. (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-2-44-51>

Received: 03.02.2025 | **Revision Received:** 22.04.2025 | **Accepted:** 28.04.2025

© Collective of authors, 2025

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Усилия фарминдустрии последних десятилетий увенчались революционными успехами в создании результативных и безопасных лекарственных средств для лечения ряда социально значимых заболеваний. В специальном докладе ВОЗ, фундаментальной работе «Adherence to long-term therapies: evidence for action» о значимости приверженности к лечению постулируется, что разработка методов, повышающих исполнительность пациентов к терапии, более перспективна, чем разработка новых методов лечения заболеваний [1]. Реализуя индивидуализированный подход к ведению пациента, рационально прежде всего оценивать его способность, возможность и желание выполнять врачебные рекомендации. Оценка приверженности позволяет избежать большого числа дорогостоящих обследований, усиления фармакотерапии с формированием проблем вынужденной полипрагмазии, интервенционного лечения последствий осложнений. В 2019 г. утверждены первые Российские рекомендации по приверженности лечению, на год позже разработан междисциплинарный согласительный документ «Управление лечением на основе приверженности», в настоящее время актуально отечественное руководство 2022 года «Приверженность к лечению» [2-4]. В России с целью разработки эффективных мер терапии на основе индивидуально оцениваемой и контролируемой приверженности работают междисциплинарные группы специалистов экспертного уровня, в том числе клинические фармакологи и кардиологи, что закономерно с точки зрения глобального вклада сердечно-сосудистой (СС) патологии в общую трагическую статистику смертности и инвалидизации.

Артериальная гипертензия (АГ) является значимым фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярных заболеваний, доля которых в структуре общей смертности по-прежнему остается высокой [5-9]. Примечательно, что существующие в настоящее время восемь классов антигипертензивных препаратов (АГП) с разной степенью органопroteкции и влияния на СС прогноз, могут быть вполне результативны хотя бы в отношении простой, понятной, контролируемой и измеримой в домашних условиях самими пациентами цели: достижения целевого уровня артериального давления (АД). В то же время, результаты исследований впечатляют разрывом между современными возможностями фармакотерапии и цифрами АД в реальной клинической практике. В 2021 году опубликованы данные масштабного анализа показателей из двухсот стран с более 100 миллионами участников в возрасте от 30 до 79 лет: контроль АД среди людей с АГ составил 23% среди женщин и 18% среди мужчин, самые высокие благоприятные результаты в Южной Корее, Канаде и Исландии (контроль более 50%), наиболее низкие (менее 10%) в некоторых странах Северной Африки, Восточной Европы, Центральной и Южной Азии [10]. В России, согласно данным крупного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации (РФ)), доля пациентов с уровнем АД менее 140/90 мм рт. ст. составила всего 22,7% в 2012-2014 году [9]. В скрининговом исследовании по измерению АД MMM17 (MAY MEASUREMENT MONTH 2017) с участием 5660 респондентов неконтролируемую АГ имели 55,9% участников [12]. В более позднем подобном скрининге MMM19 с включением 5274 пациентов целевой уровень АД <130/80 мм рт. ст. достигнут только у 11,8% мужчин и 17,2% женщин [13].

Важнейшим фактором недостаточного контроля АД признана низкая комплаентность к лечению, что неоднократно доказано в отечественных и зарубежных исследованиях. Не привержены

или недостаточно привержены назначенному лечению от 43% до 66% больных [14]. Муравицкая М.Н. и соавторы уточнили, что наибольший процент не приверженных среди пациентов с гипертонической болезнью II стадии (61,5%) и степенью АГ 2 (38,5%), причем 79,5% не приверженных терапии больных не внимательно относились к часам приема препарата [15]. Риски низкой приверженности возрастают при сочетании АГ с четырьмя и более другими заболеваниями [16], что не может не повлиять на выживаемость. В наблюдательном исследовании ЭССЕ-РФ из 11-ти регионов в сравнении с эффективно лечеными участниками самая низкая выживаемость оказалась у лиц с АГ, не достигающих целевого АД. Высокая приверженность к терапии ассоциируется с лучшей выживаемостью [17].

Значимость приверженности к лечению с точки зрения влияния на прогноз течения заболевания требует совершенствования методов оценки. Широкое распространение получили только опросники, анкеты, способы подсчета принятых доз препарата [18,19]; предпринимаются попытки выяснить вклад уровня приверженности в прогноз некоторых заболеваний с помощью нейросетевого анализа [20]. Наиболее адекватная оценка приверженности выполняется только в клинических исследованиях, причем в которых врач непосредственно контактирует с больным. Публикаций с такими задачами крайне мало, по данным одного из систематических обзоров только в 13 исследованиях из 22 сообщалось о приверженности к лечению, и только 5 из них являлись рандомизированными [21].

Как практикующему врачу за короткое время приема оценить приверженность пациента к лечению? Наиболее удобны и часто используются дневники пациентов по самоконтролю АД, в которых врач советует наряду с записью систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) указывать время и название принятого препарата, что дисциплинирует самого больного и дает представление о частоте пропусков лекарств. Более затратен по времени подсчет остатка таблеток и пустых блистеров. Ни один из существующих на сегодняшний день способов не лишен недостатков, не является абсолютно надежным и требует дополнительных временных ресурсов [21]. В то же время, независимо от исходной комплаентности, дополнительное преимущество получают пациенты, врачи которых склонны максимально придерживаться клинических рекомендаций.

Более двух десятилетий назад доктора достаточно быстро перешли от короткодействующих АГП, принимаемых несколько раз в сутки, к препаратам с 24-м часовым контролем АД, что, несомненно, позитивно сказалось на приверженности к лечению. В частности, одобренный для клинического применения с 1988 г. периндоприл, стремительно вошел в рутинную практику благодаря отличной переносимости и эффективности, доказанной в хорошо спланированных исследованиях [22]. В монотерапии АГП снижают САД и ДАД только на 10-15 и 8-10 мм рт. ст., соответственно [23]. Следует отметить, что применение фиксированных комбинаций (ФК), в состав которых входили диуретики, уменьшал вероятность неприверженности на 20% [24]. Поскольку рациональным дополнением к периндоприлу является тиазидоподобный диуретик индапамид, расширяющий терапевтические возможности периндоприла, врачи активно назначают эти препараты совместно, давно отказавшись от менее эффективных и/или короткодействующих АГП [25-27]. Более удручающая картина с переходом от свободных комбинаций АГП к ФК несмотря на то, что концепция использования поликомпонентных АГП в поле зрения медицинского сообщества не только в диссертационных советах и конгрессах,

но и в клинических рекомендациях разных стран уже в течение нескольких лет [29-31].

Для подавляющего большинства больных актуальные руководства предлагают старт лечения с двойной комбинированной терапии, преимущественно в виде ФК [29-31]. АГП, которые должны стать доминирующей альтернативой для большинства пациентов с учетом того, что, во-первых, самой уязвимой признана фаза начала лекарственной терапии [32], во-вторых, не менее 40% больных прекращает прием препаратов в течение года после инициации лечения [33-34], в-третьих, 30,4% почти ежедневно забывают принимать препараты или пропускают дозы [35]. При неосложненной АГ в качестве первого шага терапии должны быть применены ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иРААС) (за исключением прямого блокатора ренина) с диуретиком или с блокатором кальциевых каналов (БКК). Уверенная доказательная база имеется для ФК индапамид/периндоприл в различных когортах пациентов с АГ, в частности, с избыточной массой тела и ожирением, неинфекционным воспалением [36]. Применение ФК индапамид/периндоприл у лиц с сахарным диабетом (СД) и/или ожирением/метаболическим синдромом с ранее леченной, но неконтролируемой АГ позволило обеспечить адекватное снижение АД у 70%. Три месяца такой терапии у 42 пациентов снизили показатели нагрузки АД, нормализовали суточный профиль АД, улучшили диастолическую функцию левого желудочка, снизили жесткость сосудистой стенки [37]. Масштабное рандомизированное клиническое исследование ADVANCE показало, что ФК индапамид/периндоприл снижала риск общей смертности на 14%, крупного макрососудистого или микрососудистого события на 9%, новых случаев микроальбуминурии в группе активного лечения — на 21%, СС смертность — на 18% [38].

Успешность любого лечения во многом зависит от того, насколько авторитетен и убедителен врач в процессе объяснения пациенту сути назначаемой терапии. Назначая АГП, многие опытные доктора опираются на значимые ключевые слова и фразы, в частности, «жизненно важное лекарство», «снижение риска инвалидизации», «увеличение продолжительности и качества жизни». Для многих пациентов небезынтересна может быть информация, например, что ФК индапамид/периндоприл способствует улучшению эластичности сосудов и улучшать биологический возраст пациента. Терапия ФК индапамид/периндоприл в течение 3 месяцев приводила к улучшению ряда показателей: снижению сердечно-лодыжечного сосудистого индекса как основного показателя жесткости стенки магистральных артерий справа и слева с на 22,3% от исходных значений, $p < 0,05$) и $7,06 \pm 0,16$ м/с (на 23,6%, $p < 0,05$), соответственно; значимое уменьшение биологического возраста магистральных артерий: с $64,3 \pm 2,37$ лет до $50,9 \pm 2,57$ лет справа, с $63,8 \pm 2,39$ лет до $52 \pm 2,7$ лет слева ($p < 0,05$ для обоих значений) [37].

Большинству пациентов с АГ требуется не менее двух или трех АГП для достижения целевого уровня АД. По сравнению с использованием более высоких доз одного класса препаратов, сочетание нескольких классов препаратов имеет потенцирующую синергию с более сильным и быстрым снижением АД и пониженным риском побочных эффектов уже при инициации терапии. На протяжении последних десятилетий ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), БКК и тиазидные диуретики (ТД) входят в пятерку наиболее востребованных лекарственных средств с детально изученной фармакодинамикой, доказательной базой безопасности и эффективности. В эру ФК именно эти препараты являются доминирующей альтернативой для большинства пациентов. При недостижении

целевого АД на двойной терапии первого шага предполагается переход на тройную комбинацию. Доказано, что меньшее число таблеток, независимо от характера терапии и ее состава, повышает приверженность к лечению [39].

В Российском наблюдательном исследовании ТРИКОЛОР применение ФК амлодипин/индапамид/периндоприл позволило достичь целевого уровня АД $< 140/90$ мм рт. ст. более, чем у 90% пациентов через 3 месяца терапии [40]. Эффективность и переносимость ФК амлодипин/индапамид/периндоприл продемонстрирована в клинических испытаниях и наблюдениях реальной клинической практики [41-42].

Долгосрочное влияние комбинации амлодипин+индапамид+периндоприл на контроль АД, паттерны метаболизма и СС показано в ретроспективном наблюдательном исследовании Brisighella Heart Study (BHS), включавшим исходно 2939 пациентов в Италии с АГ, у которых каждые 4 года проводили опрос и оценивали клинические и лабораторные показатели на протяжении с 2012 по 2020 гг. [43].

Из этих пациентов в три волны опроса (2012, 2016 и 2020 гг.) было включено 185 пациентов с подтвержденной АГ, без сопутствующих СС событий исходно, получавших 3, но не более АГП, распределенных в четыре группы тройных комбинаций: амлодипин+индапамид+периндоприл ($n=43$), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)+БКК+ТД ($n=45$), иАПФ+БКК+ТД ($n=46$), любая другая АГТ ($n=51$). За 8 лет наблюдения терапия комбинацией амлодипин/индапамид/периндоприл по сравнению с применением других тройных комбинаций, содержащих БРА+БКК+ТД, иАПФ+БКК+ТД или любую другую АГТ, продемонстрировала значимо лучший долгосрочный контроль АД ($p < 0,05$ для трендов 2012-2016-2020) отсутствие увеличения числа АГП для улучшения контроля АД (4,2% vs 8,4%, 6,9% и 9,8%, соответственно) ($p < 0,05$ для трендов 2012-2016-2020), отсутствие новых случаев СД 2 типа (0% vs 4,4%, 4,3 и 5,9%, соответственно) ($p < 0,05$ для трендов 2012-2016-2020), наименьшую частоту развития гипертрофии левого желудочка (4,2% vs 8,4%, 6,9% и 9,8%, соответственно) ($p < 0,05$ для трендов 2012-2016-2020), наименьшую частоту больших СС событий (МАСЕ), включавших сердечную недостаточность, фибрилляцию предсердий, острый коронарный синдром, коронарную реваскуляризацию, инсульт, перемежающуюся хромоту или острую ишемию конечностей или ее рецидивы, а также внезапную смерть (4,6% vs 8,8%, 8,6% и 15,7%, соответственно) ($p < 0,05$ для трендов 2012-2016-2020) [43].

Терапия комбинацией амлодипин+индапамид+периндоприл по сравнению с применением других тройных комбинаций (БРА+БКК+ТД, иАПФ+БКК+ТД или любая другая АГТ) за 8 лет терапии показала благоприятный метаболический профиль при длительном использовании. Уровень общего холестерина увеличился во всех подгруппах, кроме подгруппы пациентов, получавших комбинацию амлодипин, индапамид, периндоприл. Уровень мочевой кислоты в сыворотке увеличился только в группе иАПФ+БКК+ТД, тогда как скорость клубочковой фильтрации снизилась во всех подгруппах. Уровни холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и триглицеридов значимо увеличились во всех подгруппах, тем не менее, пациенты на терапии иАПФ (в том числе периндоприлом) имели уровни ХС-ЛПНП и триглицеридов значимо ниже, чем лица контрольной группы [43]. Однако, с учётом небольшой выборки исследования, делать далеко идущие выводы из полученных результатов не представляется возможным.

Недавно опубликованный ретроспективный мета-анализ немецкого государственного фонда здравоохранения в период с

2012 по 2018 гг. [44], включавшем анонимные данные 50 622 пациентов с АГ и высоким СС риском (25 311 пациентов получали ФК vs 25 311 пациентов – свободные комбинации (СК)), демонстрирует преимущества концепции «одной таблетки» по сравнению с применением свободных комбинаций по частоте СС событий, времени до СС события и смерти от всех причин, а также превосходство ФК по фармакоэкономическим параметрам [44]. В группе ФК частота следующих СС событий была значимо ниже по сравнению с применением СК: инсульт (отношение рисков (ОР)=0,77; 95% ДИ 0,67-0,88; $p<0,001$), транзиторная ишемическая атака (ОР=0,61; 95% ДИ 0,48-0,78; $p<0,001$), инфаркт миокарда (ОР=0,76; 95% ДИ 0,63-0,90; $p=0,0016$), ИБС (ОР=0,66; 95% ДИ 0,57-0,77; $p<0,001$), сердечная недостаточность (ОР=0,59; 95% ДИ 0,54-0,64; $p<0,001$), острая почечная недостаточность (ОР=0,54; 95% ДИ 0,56-0,64; $p<0,001$), госпитализация по всем причинам (ОР=0,72; 95% ДИ 0,71-0,74; $p<0,001$), госпитализация по поводу СС заболеваний (ОР=0,63; 95% ДИ 0,57-0,69; $p<0,001$) и общая смертность (ОР=0,62; 95% ДИ 0,57-0,68; $p<0,001$). Среднее время до первого события и время до смертельного исхода также были в пользу применения ФК. Средние общие затраты составили 4 708 евро для ФК против 5 669 евро для СК, соответственно (ОР 0,830, $p<0,001$) [44].

В 2023 году опубликованы данные исследования Lombardy (по названию региона Италии, в котором проведено исследование), также подтверждающие преимущества ФК по влиянию на СС прогноз и еще более усиливающие их позиции. Основной целью данного исследования реальной клинической практики являлось сравнение приверженности к АГТ у пациентов, получавших амлодипин/индапамид/периндоприл в виде ФК, и получавших иАПФ, БКК и диуретик в виде двух или трех таблеток в виде СК, а также выявление взаимосвязи между приверженностью к фармакотерапии и клиническими исходами, измеряемыми частотой госпитализаций по поводу MACE (инсульт, инфаркт миокарда и сердечная недостаточность) как первичный диагноз в течение 1 года наблюдения в двух группах лечения, чтобы выяснить, привели ли различия в приверженности к лечению к каким-то клиническим преимуществам [45].

Параметры, использованные в этом исследовании, были получены в Италии из баз данных по использованию медицинских услуг Ломбардии, региона Италия, на долю которой приходится почти 16% ее населения (около 10 миллионов жителей). Приверженность к тройной АГТ оценивалась в течение года от момента назначения лекарственного препарата как доля дней наблюдения, на которые имелись препараты в соответствии с рецептом врача (proportion of days covered, PDC). На тройной ФК амлодипин/индапамид/периндоприл через 1 год терапии 59% пациентов продемонстрировали высокую приверженность ($PDC>75\%$), в то время как на фоне трехкомпонентной комбинации в свободной форме высокая приверженность наблюдалась в 2 раза реже (лишь у 25% пациентов) ($p<0,001$), что не зависело от пола, возраста, сопутствующих заболеваний и количества сопутствующих процедур. Кроме того, на 41% был ниже риск прекращения лечения при использовании тройной ФК и на 26% ниже риск госпитализации по причине серьезных СС заболеваний. За время наблюдения в группе ФК по сравнению со СК было зарегистрировано на 15% меньше СС исходов на каждые 10000 пациенто-лет (207 vs 246) ($p<0,01$). Согласно обобщенным оценкам, во всей исследуемой популяции наблюдалось постепенное снижение риска госпитализаций по мере повышения приверженности с очень низкого уровня до высокого. По сравнению с очень низкой приверженностью, пациенты со средней и высокой приверженностью продемон-

стрировали скорректированное снижение риска на 8% (0-15%) и 26% (20-32%), соответственно, не было зависимости снижения риска от стратегии лечения в разных группах ($p=0,066$ и $p=0,923$, соответственно), т.е. повышение приверженности к АГП дает больше преимуществ, независимо от описанных стратегий лечения [45].

По сравнению со стратегией приема трех препаратов из двух таблеток, стратегия тройной ФК обеспечивает более низкие расходы системы здравоохранения: общие затраты на услуги здравоохранения в группе тройной ФК составили 721 евро, что на 90 евро меньше лечения в альтернативном режиме, причем сокращение числа госпитализаций имело наиболее заметный эффект экономии средств (393 евро vs 477 евро, соответственно). Преимущества стратегии ФК амлодипин/индапамид/периндоприл не зависело от дозы, пола, возраста, клинического статуса пациента, количества препаратов в сопутствующей терапии [45].

Важными представляются данные ретроспективного наблюдательного анализа еще одного итальянского исследования CLICON, оценивавшие также приверженность тройной ФК амлодипин/индапамид/периндоприл по сравнению с приемом этих же компонентов в виде двух или трех таблеток. Большинство пациентов (65,8%), включенных в исследование, были в возрасте от 60 до 79 лет. Более 55%, помимо АГП, получали липидснижающую терапию, в основном статины [46]. Включались пациенты, которые принимали амлодипин/индапамид/периндоприл в течение 12 месяцев на момент включения в свободной комбинации, далее проводился 6-ти месячный анализ когорты пациентов, которые перешли на ФК ($n=158$). При PDC ниже 40% пациенты считались неприверженными, PDC 40-79% — частично приверженные, PDC более 80% — высоко приверженные лечению. Доля пациентов с высокой приверженностью ($PDC>80\%$) была значимо выше в группе тройной ФК по сравнению с теми же препаратами в СК (75,3% vs 44,3%, соответственно, $p<0,05$) [46].

Исследование CliCon 2 итальянской административной базы данных является продолжением первой части CliCon [47]. Целью данной работы стала оценка и сравнение приверженности к медикаментозному лечению, частоты СС событий и смертности от всех причин, а также затраты на медицинское обслуживание среди пациентов с АГ, получавших лечение тройной ФК амлодипин/индапамид/периндоприл в виде приема одной таблетки или комбинации из нескольких таблеток (две, либо три таблетки) в период с 2010 по 2020 гг. Данные пациентов должны были быть доступны как минимум за один год до и после индексной даты (± 1 месяц от момента первого назначения трех активных ингредиентов в качестве комбинации из нескольких таблеток в когорте СК или ФК амлодипин/индапамид/периндоприл в когорте с одной таблеткой). В анализ было включено 18 255 пациентов (средний возраст 66,0 лет, 54,3% мужчины), принимавшей одну таблетку. В группе, принимавшей несколько таблеток (из них 97,6% получили комбинацию из двух таблеток плюс одна) — 6105 пациентов (средний возраст 68,2 года, 50,8% мужчины). В группе тройной ФК регистрировался значимо более высокий процент высоко приверженных пациентов ($PDC>80\%$), по сравнению с группой, принимавшей несколько таблеток в СК (59,9% vs 26,9%, соответственно, $p<0,001$). С низкой приверженностью терапии ($PDC<40\%$) значимо больше пациентов в группе, принимавшей несколько таблеток, чем в группе, принимавшей тройную ФК (54,0 против vs 20,8%, соответственно, $p<0,001$) [47].

После первого года наблюдения уровень смертности был ниже в группе, принимавшей тройную ФК (29,9 на 1000 чело-

век в год, средний период наблюдения 1,6-0,9 года), по сравнению с группой, принимавшей несколько таблеток (33,7 на 1000 человек в год, среднее наблюдение 3,3-2,3 года, $p < 0,05$). Комбинированная конечная точка для оценки клинических исходов представляла собой частоту общей смертности и СС событий (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, заболевания периферических сосудов). В течение 1-го года наблюдения в когорте тройной ФК эта комбинированная конечная точка значимо чаще встречалась в группе СК по сравнению с ФК: 105,8 vs 139,0 на 1000 человек в год, соответственно ($p < 0,001$) [47]. Средние ежегодные прямые затраты на медицинское обслуживание, оцененные в течение доступного периода наблюдения, при приеме одной таблетки составили 2970 евро; в когорте, принимавшей несколько таблеток 3642 евро ($p < 0,05$). Основной вклад в рост затрат внесли расходы, связанные с госпитализацией по всем причинам (1262 евро в группе, принимавшей несколько таблеток, против 1525 евро в группе, принимавшей одну таблетку, $p < 0,05$) [47].

Таким образом, результаты вышеописанных исследований позволяют рассматривать назначение ФК как приоритетную стратегию с целью повышения приверженности к АГП, снижения риска СС исходов и затрат системы здравоохранения в реальной клинической практике.

Современные рекомендации по ведению пациентов с АГ поддерживают роль ФК как инструмента для повышения приверженности терапии. На заре создания ФК были низкодозовыми, в последние годы доступен широкий спектр ФК вплоть до полноразмерных.

К сожалению, в реальной практике как переход на ФК, так и пошаговое увеличение терапии не всегда проходят своевременно. Согласно действующим клиническим рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых» 2024 года, критерием качества оценки медицинской помощи является достижение целевого АД в течение первых трех месяцев терапии всем пациентам [30]. В рекомендациях по АГ подчеркивается, что «одним из подходов к повышению приверженности терапии на уровне лекарственной терапии является упрощение схем приема препаратов, предпочтение, ФК и стратегии одной таблетки» [30]. Врач должен быть осведомлен, что в случае отсутствия целевого АД в течение этого периода, он должен обосновать/объяснить этот факт в медицинской документации. Преодоление собственной инертности в использовании ФК, в частности, содержащих все значимые действующие вещества на первой и второй ступени лечения позволит специалистам не только продлить жизнь больным, но и избавит от дополнительных рутинных записей. Кроме того, в целом, использование ФК требует меньших временных затрат от врача в ежедневной работе оформления документов и снизит поток пациентов с неконтролируемым АД.

Немаловажно использовать убедительную лексику в общении с пациентом, мотивируя его на ежедневный прием АГП, разъясняя суть заболевания и негативных последствий отсутствия и/или прерывистого лечения. Незадействованным порой подспорьем в этом процессе являются сведения для пациента в клинических рекомендациях «Артериальная гипертензия», обобщенные экспертами на понятном для немедицинского работника языке [33]. Полезно дать прочесть эту информацию пациенту в качестве домашнего задания, а затем применить методику «обратного обучения», когда пациент вкратце расскажет врачу свое понимание заболевания и логики терапии. В то же время мы осознаем, что не существует метода стопро-

центной мотивации пациента, однако назначение ФК в лечении АГ гарантированно улучшит результативность лечения, независимо от пола, возраста и клинического состояния пациентов. Принципиально придерживаться многофакторного подхода в оценке, формировании и контроле приверженности к лечению. Для достижения целевых значений АД, снижения риска СС осложнений и финансовой нагрузки на здравоохранение приоритетно раннее назначение комбинированной АГП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva (Switzerland): World Health Organization (WHO). 2003.198p. ISBN
2. Цуцунава М.Р. И снова о приверженности к лечению. Специалист здравоохранения. 2024;35:(33-39). [Tsutsunava M.R. And again about adherence to treatment. Health specialist. 2024;35:(33-39). (In Russ.)]
3. Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скирденко Ю.П. и соавт. Управление лечением на основе приверженности. Согласительный документ – Междисциплинарные рекомендации РНМОТ, НОГР, НАТГ, ОДН, ГОРАН, РОО, РОФ. Consilium Medicum. 2020;22(5):9-18. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.5.200078> [Nikolaev N.A., Martynov A.I., Skirdenko Yu.P. et al. Management of treatment on the basis of adherence. Consensus document – Clinical recommendations. RSMSIM, SSGR, NATH, SEBN, GS RAS, RSH, RSP. Consilium Medicum. 2020;22(5):9-18. (in Russ.). <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.5.200078>]
4. Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скирденко Ю.П. и соавт. Приверженность лечению. Российское национальное руководство. Под общей ред. Николаева Н.А., Мартынова А.И., Скирденко Ю.П. М.: Издательский дом «Академия естествознания», 2022. 224 с. ISBN: 978-5-91327-746-6. <https://doi.org/10.17513/np.541> [Nikolaev N.A., Martynov A.I., Skirdenko Y.P. et al. Adherence to treatment. Russian national guidelines. Ed. by Nikolaev NA, Martynov AI, Skirdenko YP. M.: Publishing house «Academy of natural sciences», 2022. 224 p. ISBN: 978-5-91327-746-6. (in Russ.). <https://doi.org/10.17513/np.541>]
5. Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и соавт. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):44-50. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-3-8> [Boytsov S.A., Luk'yanov M.M., Yakushin S.S. et al. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):44-50. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-3-8>]
6. Переверзева К.Г., Лукьянов М.М., Андреев Е.Ю. и соавт. Амбулаторный регистр пациентов, перенесших инфаркт миокарда (РЕГАТА): данные проспективного наблюдения и исходы. Кардиология. 2022;62(2):12-9. <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.2.n1712> [Pereverzeva K.G., Lukyanov M.M., Andreenko E.Yu. et al. Outpatient register of patients who have suffered a myocardial infarction (REGATA): prospective follow-up data and outcomes. Kardiologiya. 2022;62(2):12-9. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.2.n1712>]
7. Чазова И.Е., Чихладзе Н.М., Блинова Н.В. и соавт. Клинические рекомендации российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) и Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК) по диагностике и лечению артериальной гипертензии (2024). Системные гипертензии. 2024;21(4):5-110. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-4-5-109> [Chazova I.E., Chikhladze N.M., Blinova N.V. et al. Clinical guidelines of the Russian Medical Society on arterial Hypertension (RSH) and the Eurasian association of Cardiologists (EaC) for the diagnosis and treatment of arterial hypertension (2024). Systemic Hypertension. 2024;21(4):5-110. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-4-5-109>]
8. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic

- analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223-1249. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30752-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2)
9. Visseren FLG, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2021;42:3227-37. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
10. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). 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. *Lancet*. 2021;398(10304):957-980. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1)
11. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и соавт. 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. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>
[Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A. et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>]
12. Rotar O.P., Konradi A.O., Tanicheva A.A., Nakonechnikov S.N. et al. May Measurement Month 2017 in Russia: hypertension treatment and control-Europe. *Eur Heart J Suppl*. 2019;21(Suppl D):D101-D103. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suz068>
13. Ротарь О.П., Толкунова К.М., Солнцев В.Н. и соавт. Приверженность к лечению и контроль артериальной гипертензии в рамках российской акции скрининга МММ19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3745. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3745>
[Rotar O.P., Tolkunova K.M., Solntsev V.N., et al. May Measurement Month 2019: adherence to treatment and hypertension control in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3745. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3745>]
14. Giovanni Corrao I, Andrea Parodi, Federica Nicotra, Antonella Zambon, Luca Merlino, Giancarlo Cesana, Giuseppe Mancini. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2011;29(3):610-618. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328342ca97>
15. Муравицкая М.Н., Зуйкова А.А., Посметьева О.С., Тырнова Н.Ю. Исследование факторов, влияющих на комплаентность амбулаторных больных гипертонической болезнью. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2020;19(1):159-164. <https://doi.org/10.25987/VSTU.2020.19.1.023>
[Muravitskaya M.N., Zulkova A.A., Posmetyeva O.S., Tyrnova N.Yu. Study of factors influencing compliance of outpatients with hypertension. Systems analysis and management in biomedical systems. 2020;19(1):159-164. (In Russ.) <https://doi.org/10.25987/VSTU.2020.19.1.023>]
16. Cooke CE, Xing S, Gale SE, et al. Initial non-adherence to antihypertensive medications in the United States: a systematic literature review. *J Hum Hyperten*. 2022;36:3-13. <https://doi.org/10.1038/s41371-021-00549-w>
17. Franchi C, Ludergrani M, Merlino L, et al. Multiple medication adherence and related outcomes in community-dwelling older people on chronic polypharmacy: a retrospective cohort study on administrative claims data. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022;19:5692. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095692>
18. Лукина Ю.В., Кутишенко Н. П., Марцевич С.Ю., Шепель Р.Н., Драпкина О.М. Методические рекомендации: «Приверженность к лекарственной терапии у больных хроническими неинфекционными заболеваниями. Решение проблемы в ряде клинических ситуаций». Профилактическая медицина. 2020;23(32):4260. <https://doi.org/10.17116/profmed20202303242>
[Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, et al. Methodological recommendations. Adherence to drug therapy in patients with chronic non-communicable diseases. Addressing the problem in a number of clinical situations. *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2020;23(32):4260. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20202303242>]
19. Nguyen HT, Nguyen TD, van den Heuvel ER, et al. Medication Errors in Vietnamese Hospitals: Prevalence, Potential Outcome and Associated Factors. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138284. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138284>
20. Космачева Е.Д., Бабич А.Э., Халафян А.А., Акиншина В.А. Кардиоваскулярные заболевания, качество жизни и комплаентность в структуре нейросетевой прогностической модели осложнений у реципиентов печени. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):84-90. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190426>
[Kosmacheva E.D., Babich A.E., Khalafyan A.A., Akinshina V.A. Cardiovascular diseases, quality of life and compliance in the structure of a neural network prognostic model of complications in liver transplant recipients. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):84-90. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190426>]
21. Ulley J, Harrop D, Ali A et al. Deprescribing interventions and their impact on medication adherence in community-dwelling older adults with polypharmacy: a systematic review. *BMC Geriatrics*. 2019;19:15. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1031-4>
22. Напалков Д.А., Жиленко А.В. Периндоприл: доказательная база и возможности применения. Системные гипертензии. 2011;8(2):32-36. <https://doi.org/10.26442/SG28911>
[Napalkov D.A., Zhilenko A.V. Perindopril: evidence base and application possibilities. *Systemic hypertension*. 2011;8(2):32-36. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/SG28911>]
23. Paz MA, de-La-Sierra A, Sáez M, Barceló MA, Rodríguez JJ, Castro S, Lagarón C, Garrido JM, Vera P, Coll-de-Tuero G. Treatment efficacy of anti-hypertensive drugs in monotherapy or combination: ATOM systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials according to PRISMA statement. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul;95(30):e4071. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000004071>
24. Schulz M, Krueger K, Schuessel K, et al. Medication adherence and persistence according to different antihypertensive drug classes: A retrospective cohort study of 255,500 patients. *Int J Cardiol*. 2016;220:668-76. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.263>
25. Chaffman M, Heel RC, Brogden RN, et al. Indapamide. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs*. 1984;3(28):189-235. <https://doi.org/10.2165/00003495-198428030-00001>
26. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Российская доказательная медицина – программа МИНОТАВР: преимущества ретардной формы индапамида при лечении метаболического синдрома. *Consilium Medicum*. 2006;8(5):46-50.
[Mychka VB, Chazova IE. Russian evidencebased medicine — MINOTAUR program: advantages of the retard form of indapamide in the treatment of metabolic syndrome. *Consilium Medicum*. 2006;8(5):4650. (In Russ.)]
27. Кисляк О. А., Постникова С. Л., Матюхина М. Н. и др. Выбор антигипертензивного препарата для достижения целевых значений артериального давления: от программы АРГУС 2 к программе ОРИГИНАЛ. Лечебное дело. 2011;1:23.
[Kislyak O. A., Postnikova S. L., Matyukhina M. N., et al. Selection of antihypertensive drug to achieve target blood pressure values: from the ARGUS 2 program to the ORIGINAL program. *Medical Affairs*. 2011;1:23. (In Russ.)]
28. Baguet JP, Legallier B, Auquier P, et al. Updated Meta-Analytical Approach to the Efficacy of Antihypertensive Drugs in Reducing Blood Pressure. *Clin Drug Invest*. 2007;27(11):735-53. <https://doi.org/10.2165/00044011-200727110-00001>
29. NICE Guidelines: Hypertension in adults: diagnosis and management. 2019. Accessed April 21, 2020. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>;
30. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В. и соавт. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал 2024; 29(9):230-329. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117>
[Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., et al. 2024 clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9): 230-329. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117>]
31. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024 Oct 7;45(38):3912-4018. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>
32. Maffoni M, Traversoni S, Costa E, et al. Medication adherence in the older adults with chronic multimorbidity: a systematic review of qualitative studies on patient's experience. *Eur Geriatr Med*. 2020;11(3):369-81. <https://doi.org/10.1007/s41999-020-00313-2>

33. Burnier M, Egan BM. Adherence in hypertension. *Circ Res*. 2019;124(7):1124–40. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313220>
34. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Elnour AA. Non-adherence to antihypertensive drugs: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(4): e5641. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005641>
35. Ротарь О.П., Ильянова И.Н., Бояринова М.А., и соавт. Результаты Всероссийского скрининга артериальной гипертензии 2023. Российский кардиологический журнал. 2024;29(5):5931. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5931>
[Rotar O.P., Ilyanova I.N., Boyarinova M.A., et al. 2023 All-Russian screening for hypertension: results. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(5):5931. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5931>]
36. Кочергина А.М., Кашталап В.В. Фиксированная комбинация индапамида и периндоприла: возможности практического применения. Российский кардиологический журнал. 2024;29(3):5831. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5831>
[Kochergina A.M., Kashtalap V.V. Single-pill combination of indapamide and perindopril: potential of practical application. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(3):5831. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5831>]
37. Дроботья Н.В., Гусейнова Э.Ш., Пироженко А.А., Калтыкова В.В. Влияние жесткости сосудистой стенки на диастолическую функцию левого желудочка у больных артериальной гипертензией. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2011;6(2):100-103. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-2-217-226>
[Drobotya N.V., Guseinova E.Sh., Pirozhenko A.A., Kaltykova V.V. The influence of vascular wall stiffness on the diastolic function of the left ventricle in patients with arterial hypertension. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov*. 2011; 6(2):100-103. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-2-217-226>]
38. Patel A. 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 Sep 8;370(9590):829-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61303-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61303-8)
39. Del Pinto R, Desideri G, Ferri C, Agabiti Rosei E. Real-world antihypertensive treatment patterns, treatment adherence, and blood pressure control in the elderly: An Italian Awareness-raising Campaign on Hypertension by Senior Italia Feder Anziani, the Italian Society of Hypertension and the Italian Federation of General Practitioners. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2021;28(5):457-466. <https://doi.org/10.1007/s40292-021-00465-7>
40. Карпов Ю.А., Горбунов В.М., Логунова Н.А. 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. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4130>
[Karpov YuA, Gorbunov VM, Logunova NA. 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.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4130>]
41. 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. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.9.10170>
[Kobalava Zh.D., Troitskaya E.A., Tolkacheva V.V. Combined Therapy of Arterial Hypertension With a 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.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.9.10170>]
42. Мареев В.Ю., Минина Ю.В., Беграббекова 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 контролирующихся АД на Обычном лечении. (Характеристика и основные результаты программы ТРИО). Кардиология. 2020;60(5):62-73. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.5.n1149>
[Mareev VY, Minina YV, Begrambekova YL, 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;60:62-73. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.5.n1149>]
43. Cicero AFG, 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. *J Clin Med*. 2021;10(24):5921. <https://doi.org/10.3390/jcm10245921>
44. Weisser B, Predel HG, Gillissen A, Hacke C, Vor dem Esche J, Rippin G, et al. Single-pill regimen leads to better adherence and clinical outcome in daily practice in patients suffering from hypertension and/or dyslipidemia: results of a meta-analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2020; 27:157-164. <https://doi.org/10.1007/s40292-020-00370-5>
45. Rea F, Morabito G, Savaré L, Pathak A, Corrao G, Mancina G. Adherence and related cardiovascular outcomes to single pill vs. separate pill administration of antihypertensive triple-combination therapy. *J Hypertens*. 2023;41(9):1466-1473. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003497>
46. Borghi C., Jayagopal P.B., Konradi A.O. et al. Adherence to triple single-pill combination of perindopril/indapamide/amlodipine: findings from real-world analysis in Italy. *Adv Ther*. 2023;40(4):1765-1772. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02451-y>
47. Snyman et al. A real-world analysis of outcomes and healthcare costs of patients on perindopril/indapamide/amlodipine single-pill vs. multiple-pill combination in Italy. *J Hypertens*. 2024;42(1):136-142. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003570>