

УДК 616.12-008.331.1

DOI 10.34014/2227-1848-2023-3-67-78

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТАРТОВОЙ ТРОЙНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Т.О. Окорокова<sup>1</sup>, О.Н. Крючкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ РК «Керченская больница № 1 им. Н.И. Пирогова», г. Керчь, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»,  
г. Симферополь, Россия

*Рекомендуемая в настоящее время стартовая двойная антигипертензивная терапия (АГТ) приводит к низкому уровню контроля артериального давления (АД), а большинству пациентов для достижения целевых уровней требуется назначение минимум трех лекарственных препаратов. В отличие от зарубежных источников отечественные публикации, касающиеся стартовой тройной АГТ, нами не обнаружены.*

*Цель. Сравнить стратегии традиционного пошагового назначения тройной АГТ и стартового использования трех гипотензивных препаратов.*

*Материалы и методы. Участники исследования были разделены на 2 группы: пациенты, получавшие традиционную двойную терапию с последующим усилением третьим лекарственным агентом (n=59), и пациенты, получавшие стартовую тройную АГТ (n=57). Частота назначения препаратов, а также дозы лекарственных средств были сопоставимы. Обследование проводилось согласно действующим стандартам медицинской помощи взрослым при АГ в стационаре. За целевой уровень АД принимались значения менее 140/90 мм рт. ст. Уровень офисного АД оценивался через 1 и 3 мес., контроль суточного мониторинга АД проводился спустя 12 нед. лечения.*

*Результаты. Проведенный анализ факторов сердечно-сосудистого риска не выявил межгрупповых различий (p>0,05). Обе схемы лечения продемонстрировали как снижение частоты жалоб, так и сопоставимую частоту нежелательных побочных реакций (p>0,05). Межгрупповое сравнение через 1 мес. лечения продемонстрировало более низкие уровни САД и ДАД (p<0,001), а также более значимое снижение АД по сравнению с исходным уровнем (p<0,001) во 2-й группе. Шанс достижения контроля АД при применении традиционной схемы составил 0,20, при использовании стартовой тройной АГТ – 2,35. Отношение шансов составило 11,53 (95 % ДИ 4,76; 27,96).*

*Выводы. Стартовая тройная АГТ имеет преимущество перед традиционным назначением ввиду более быстрого достижения целевых уровней АД. Учитывая сопоставимую эффективность и частоту нежелательных побочных реакций, данная стратегия может представлять интерес для дальнейшего изучения и внедрения в практическую медицину.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, стартовая антигипертензивная терапия, тройная терапия, артериальное давление.

**Введение.** Стартовая двойная антигипертензивная терапия (АГТ) на сегодняшний день является рекомендованной стратегией для большинства пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ) [1–3]. Впервые о возможностях использования сразу двух препаратов с различным механизмом действия заговорили уже в 2003 г. (в отчете JNC 7 рекомендовалось рассмотреть возможность назначения двух веществ у пациентов, чье артериальное давление (АД) превышает целевой уровень более чем на 20/10 мм рт. ст.) [4]. О преимуществах стартового назначения

двух гипотензивных препаратов свидетельствовали результаты проведенных в дальнейшем системных обзоров и метаанализов клинических исследований [5–8]. Для окончательного признания потребовалось около 15 лет. Этому в особенности поспособствовали результаты исследования SPRINT, свидетельствующие о необходимости интенсивного снижения АД и ужесточения целевых цифр контроля [9]. Тем не менее стартовая двойная АГТ не продемонстрировала ожидаемого результата, а уровень контроля АД на сегодняшний день в популяции остается неудовлетво-

рительным [2, 10]. В поисках более эффективной стратегии снижения АД были предприняты попытки назначения стартовой трех- и даже четырехкомпонентной низкодозовой терапии [11–17]. Крупнейшим стало многоцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое исследование QUARTET (NCT03640312 США; ASTRN12616001144404 Австралия и Новая Зеландия), продемонстрировавшее эффективность, удовлетворительную переносимость и простоту стратегии, основанной на применении квадропилюлей [14, 15, 17]. В 2023 г. опубликованы результаты метаанализа 18 клинических испытаний стартовой низкодозовой многокомпонентной терапии, подтверждающие преимущества последней перед монотерапией в полной дозировке [18]. Одним из основных достоинств стартовой агрессивной тактики лечения пациентов с неконтролируемой АГ считается быстрое достижение целевых уровней АД при сопоставимом с традиционной схемой числе нежелательных побочных реакций [11–17]. Это согласуется с рекомендациями ESH/ESC, гласящими, что время, необходимое для достижения контроля АД, является важным фактором, особенно у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) [3]. Подтверждают данное положение и результаты проведенных ранее исследований, согласно которым раннее интенсивное снижение АД связано со снижением частоты сердечно-сосудистых событий [19, 20]. В отличие от зарубежных источников, отечественные публикации, касающиеся стартового использования трех антигипертензивных лекарственных средств, нами не обнаружены.

**Цель исследования.** Сравнить стратегии традиционного пошагового назначения АГТ и стартового использования трех антигипертензивных лекарственных средств.

**Материалы и методы.** Набор испытуемых проводился на базе ГБУЗ РК «Симферопольская городская клиническая больница № 7» в период с марта по декабрь 2019 г. Каждый участник дал письменное добровольное информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернад-

ского» (протокол № 3 от 19.03.2019), соответствует требованиям Хельсинкской декларации. Критериями включения являлись наличие неконтролируемой АГ высокого и очень высокого ССР (согласно критериям клинических рекомендаций по ведению АГ у взрослых 2020 г. [1]) и отсутствие базисной антигипертензивной терапии на момент госпитализации. Из исследования последовательно исключались пациенты с ишемической болезнью сердца, требующие приема бета-блокаторов и резервных гипотензивных средств, страдающие сердечной недостаточностью ПБ стадии и выше, имеющие значимые нарушения ритма и проводимости, пороки сердца, некоронарогенные заболевания миокарда, больные онкологического профиля, с тяжелой дыхательной и печеночно-клеточной недостаточностью, беременные и лактирующие женщины. Общее число участников составило 145 чел.

Лечебная стратегия включала в себя назначение препаратов из четырех основных антигипертензивных классов [1]. 88 больным была назначена традиционная стартовая двойная АГТ, из них 59 чел. не достигли контроля АД и нуждались в добавлении третьего агента (1-я группа, группа контроля,  $n=59$ ). Дополнительным критерием включения во 2-ю группу (экспериментальная группа,  $n=57$ ) стало анамнестическое указание на безуспешный прием минимум двух антигипертензивных лекарственных средств из основных четырех групп антигипертензивных препаратов в прошлом, прекратившийся минимум за 1 мес. до исследования. Этим пациентам назначалась стартовая тройная АГТ. Частота назначения тройных комбинаций, а также дозы лекарственных препаратов в группах были сопоставимы ( $p>0,05$ ).

Обследование проводилось согласно действующим стандартам медицинской помощи взрослым при АГ в стационаре. За целевой уровень АД принимались значения менее 140/90 мм рт. ст. [1, 2]. Уровень офисного АД оценивался через 1 и 3 мес., контроль суточного мониторинга АД (СМАД) проводился спустя 12 нед. лечения.

Статистический анализ проводился с использованием MedStatv.5.2., Statistica 12.5.192.7 (StatSoft, Inc., США). Нормальность распре-

деления оценивалась на основании критерия  $\chi^2$ . В случае нормального распределения описательные статистики представлены как среднее арифметическое  $M$  и стандартная ошибка среднего  $m$ , в случае альтернативного – как медиана  $Me$  и квантили (25 %; 75 %). Для оценки качественных данных использовалось угловое преобразование Фишера (с поправкой Йейтса). Для оценки различий в уровне признака в двух независимых выборках применялись  $t$ -критерий Стьюдента (нормальное распределение) и критерий Манна –

Уитни (альтернативное). Для выявления внутригрупповых различий и оценки сдвига в двух зависимых выборках применялись критерий Стьюдента (нормальное распределение) и критерий Вилкоксона (альтернативное). Для оценки эффективности медицинского вмешательства производился расчет отношения шансов с указанием 95 % доверительного интервала (ДИ).

**Результаты.** Проведенный анализ факторов ССР не выявил межгрупповых различий ( $p>0,05$ ), что отображено в табл. 1.

Таблица 1  
Table 1

### Факторы, определяющие сердечно-сосудистый риск у пациентов с АГ

#### Factors determining cardiovascular risks in hypertensive patients

Фактор риска Risk factor	Группа 1, n=59 Group 1, n=59	Группа 2, n=57 Group 2, n=57	p
Мужской пол Male	27 (45,8)	30 (52,6)	0,580
Возраст (мужчины старше 55 лет, женщины старше 65 лет) Age (men >55 y.o., women >65 y.o.)	32 (54,2)	33 (57,9)	0,835
Курение Smoking	22 (37,3)	32 (56,1)	0,065
Дислипидемия Dyslipidemia	52 (88,1)	55 (96,5)	0,182
Гипергликемия натощак или НТГ Fasting hyperglycemia or IGT	25 (42,4)	30 (52,6)	0,358
Избыточная масса тела или ожирение Overweight / obesity	50 (84,7)	53 (93,0)	0,267
Избыточная масса тела Overweight	21 (35,6)	24 (42,1)	0,598
Ожирение 1-й степени Obesity, Class 1	17 (28,8)	21 (36,8)	0,470
Ожирение 2-й степени Obesity, Class 2	9 (15,3)	6 (10,5)	0,631
Ожирение 3-й степени Obesity, Class 3	3 (5,1)	2 (3,5)	0,970
Ожирение (сумма) Obesity (total)	29 (49,2)	29 (50,9)	1,000
Семейный анамнез Family history	33 (55,9)	36 (63,2)	0,547
Гиперурикемия, чел. Hyperuricemia, n	45 (76,3)	43 (75,4)	0,912
Ранняя АГ в семье Early family history of hypertension	23 (39,0)	17 (29,8)	0,107

Фактор риска Risk factor	Группа 1, n=59 Group 1, n=59	Группа 2, n=57 Group 2, n=57	p
Ранняя менопауза (у женщин) Early menopause (in women)	13 (40,6)	10 (37,0)	0,991
Гиподинамия Hypodynamia	26 (44,1)	28 (49,1)	0,720
ЧСС >80 уд./мин Heart rate >80 bpm	17 (28,8)	25 (43,9)	0,136
Окружность талии (≥102 см у мужчин и ≥88 см у женщин) Waist circumference (≥102 cm for men and ≥88 cm for women).	41 (69,5)	42 (73,7)	0,796

**Примечание.** Данные приведены как n (%). НТГ – нарушение толерантности к глюкозе.

**Note.** Data are given as n (%). IGT – impaired glucose tolerance.

Таким образом, по частоте встречаемости всех факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний обе группы были однородны ( $p > 0,05$ ).

С целью оценки эффективности терапии проводился сбор жалоб у пациентов двух

групп. В табл. 2 приведена сравнительная характеристика жалоб у пациентов с АГ в динамике: при назначении лечения и через 3 мес. (после достижения целевых уровней АД согласно действующим клиническим рекомендациям) [1].

Таблица 2

Table 2

### Динамика жалоб у пациентов с АГ

#### Complaints in hypertensive patients

Жалобы Complaint	Группа 1, n=59 Group 1, n=59		Группа 2, n=57 Group 2, n=57	
	Исходно Baseline	Через 3 мес. In 3 months	Исходно Baseline	Через 3 мес. In 3 months
Тошнота Nausea	35 (59,3)	12 (20,3)	24 (42,1)	9 (15,8)
	<0,001*		0,004*	
Чувство жара Hot flash	13 (22,0)	5 (8,5)	13 (22,8)	7 (12,3)
	0,073		0,219	
Головная боль Headache	55 (93,2)	19 (32,2)	51 (89,5)	14 (24,6)
	<0,001*		<0,001*	
Головокружение Dizziness	55 (93,2)	14 (23,7)	54 (94,7)	18 (31,6)
	<0,001*		<0,001*	
Шум в голове, звон ушах Head noises, ear buzzing	46 (78,0)	17 (28,8)	44 (77,2)	19 (33,3)
	<0,001*		<0,001*	

Жалобы Complaint	Группа 1, n=59 Group 1, n=59		Группа 2, n=57 Group 2, n=57	
	Исходно Baseline	Через 3 мес. In 3 months	Исходно Baseline	Через 3 мес. In 3 months
Мушки перед глазами Seeing spots	30 (50,8)	9 (15,3)	21 (36,8)	11 (19,3)
	<0,001*		0,061	
Сердцебиение Palpitation	18 (30,5)	11 (18,6)	17 (29,8)	8 (14,0)
	0,200		0,070	
Кардиалгия Cardialgia	3 (5,1)	2 (3,4)	4 (7,0)	4 (7,0)
	1,000		0,715	
Одышка Dyspnea	37 (62,7)	25 (42,4)	35 (61,4)	24 (42,1)
	0,043*		0,061	
Диссомния Dyssomnia	22 (37,3)	17 (28,8)	27 (47,4)	19 (33,3)
	0,434		0,182	
Общая слабость Fatigue	57 (96,6)	22 (37,3)	54 (94,7)	21 (36,8)
	<0,001*		<0,001*	
Отеки Edema	23 (39,0)	17 (28,8)	29 (50,9)	20 (35,1)
	0,331		0,456	

**Примечание.** Данные приведены как n (%). \* – различия на уровне статистической значимости  $p < 0,05$  при сравнении с исходными данными.

**Note.** Data are given as n (%). \* – the differences are significant compared with the baseline ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, на фоне проводимого лечения в обеих группах отмечалось статистически значимое снижение частоты таких жалоб, как тошнота, головная боль, головокружение, шум в голове и звон в ушах, общая слабость. При этом в группе традиционной терапии также отмечалось улучшение самочувствия в виде снижения частоты одышки и мелькания мушек перед глазами. Стоит отметить, что в случае одышки абсолютные величины были близки в обеих группах, а статистическая раз-

ница была минимальна. Таким образом, обе схемы лечения продемонстрировали положительное влияние на субъективное состояние больных. Более того, в экспериментальной группе (стартовая тройная АГТ) частота побочных реакций была сопоставима с группой традиционной пошаговой антигипертензивной комбинации ( $p > 0,05$ ).

Динамика уровней АД на фоне АГТ (офисного при первом посещении, через 1 и 3 мес.) приведена в табл. 3.

Таблица 3

Table 3

## Динамика показателей офисного АД у пациентов с АГ, мм рт. ст.

## Blood pressure levels in hypertensive patients, mm Hg

	Группа 1, n=59 Group 1, n=59		Группа 2, n=57 Group 2, n=57	
	Офисное САД Office SBP	Офисное ДАД Office DBP	Офисное САД Office SBP	Офисное ДАД Office DBP
Исходно Baseline	170 (165; 170)	105 (100; 110)	170 (165; 180)	110 (105; 115)
Через 1 мес. In 1 month	145 (135; 150)	90 (85; 95)	135 (130; 135)	85 (80; 90)
$\Delta_1$	-25 (-30; -20)	-15 (-20; -40)	-40 (-40; -35)	-25 (-30; -20)
$p_1$	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Через 3 мес. In 3 months	130 (125; 130)	80 (75; 85)	130 (125; 130)	80 (75; 80)
$\Delta_2$	-15 (-20; -10)	-10 (-15; -5)	-5 (-10; -5)	-5 (-10; 0)
$p_2$	<0,001**	<0,001**	<0,001**	<0,001**

**Примечание.** \* –  $p_1 < 0,05$  по отношению к значениям, зафиксированным при первичном посещении; \*\* –  $p_2 < 0,05$  по отношению к значениям, зафиксированным при повторном посещении через 1 мес. после назначения стартовой антигипертензивной терапии;  $\Delta_1$  – разница между исходными значениями и значениями через 1 мес.;  $\Delta_2$  – разница между значениями через 1 и 3 мес. САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

**Note.** \* –  $p_1 < 0.05$  compared with the parameters obtained during the initial consultation; \*\* –  $p_2 < 0.05$  compared with the parameters obtained during the follow-up visit 1 month after antihypertensive therapy;  $\Delta_1$  – the difference between the initial parameters and the parameters 1 month after treatment;  $\Delta_2$  – the difference between the parameters 1 month and 3 months after treatment. SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure.

Обращает на себя внимание тот факт, что через 1 мес. в обеих группах наблюдалось статистически значимое снижение как САД, так и ДАД. При этом межгрупповое сравнение показателей через 1 мес. лечения продемонстрировало как более низкие уровни САД и ДАД во 2-й группе ( $p < 0,001$  для обоих параметров), так и более значимое снижение АД по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,001$ ).

Анализ показателей СМАД продемонстрировал аналогичные результаты: через 3 мес. лечения отмечалось снижение всех показателей АД (табл. 4).

На основании значений офисного АД рассчитана вероятность достижения целевых уровней АД при применении различных режимов тройной АГТ через 1 мес. от начала исследования (рис. 1).

Таблица 4  
Table 4Динамика показателей СМАД у пациентов с АГ, мм рт. ст.  
Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients, mmHg

	Группа 1, n=59 Group 1, n=59		Группа 2, n=57 Group 2, n=57	
	Исходно Baseline	2-й визит 2 <sup>nd</sup> visit	Исходно Baseline	2-й визит 2 <sup>nd</sup> visit
Дневное САД Daytime SBP	140±1,186	124 (121; 127)	144 (138; 150)	124 (121; 139)
	p<0,001*		p<0,001*	
Ночное САД Nocturnal SBP	130 (123; 142)	114 (112; 117)	138 (132; 144)	116,7±0,363
	p<0,001*		p<0,001*	
Суточное САД 24-hour SBP	136 (131; 143)	120 (118; 123)	141,8±1,424	121 (120; 124),
	p<0,001*		p<0,001*	
Дневное ДАД Daytime DBP	83,39±1,208	74 (70; 78)	85,7±1,382	78 (72; 80)
	p<0,001*		p<0,001*	
Ночное ДАД Nocturnal DBP	75 (69; 82)	65 (60; 70)	78 (75; 83)	70 (66; 72)
	p<0,001*		p<0,001*	
Суточное ДАД 24-hour DBP	81,1±1,09	70 (66; 74)	86 (78; 90)	73,26±0,713
	p<0,001*		p<0,001*	

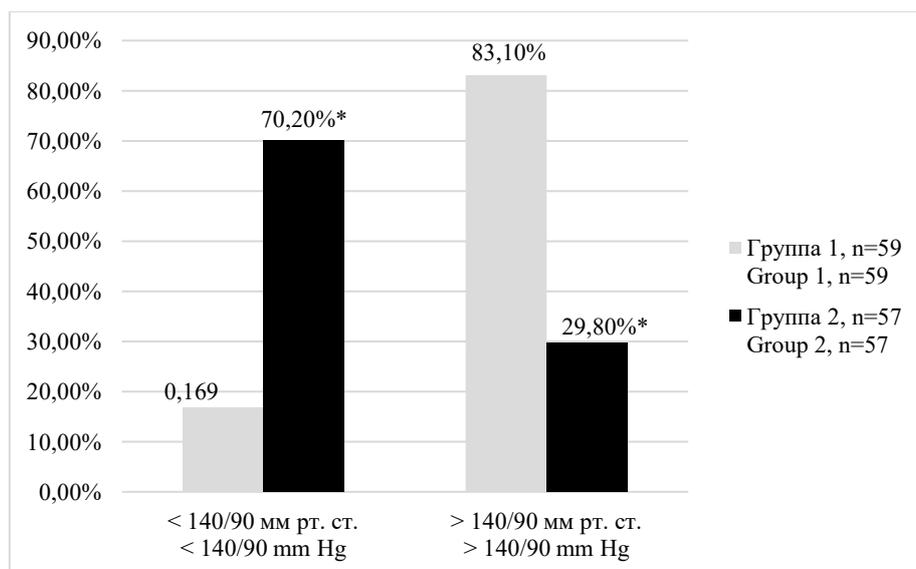
**Примечание.** \* – p<0,001 по отношению к показателям, полученным при первичном посещении.

**Note.** \* – p<0.001 compared with the indicators obtained during the initial consultation; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure.

Полученные данные позволяют провести расчет отношения шансов. Шанс достижения контроля АД при применении традиционной схемы пошагового усиления АГТ составил 0,20, тогда как в группе стартовой тройной АГТ – 2,35. Отношение шансов составило 11,53 (95 % ДИ 4,76; 27,96).

Согласно проведенной оценке отдален-

ных результатов лечения (приверженности терапии, числа госпитализаций по поводу АГ, нефатальных сердечно-сосудистых событий за 12 мес. наблюдения) группы были однородными по всем анализируемым параметрам (p>0,05). Фатальных кардиоваскулярных событий за период наблюдения не отмечалось ни в одной из исследуемых групп.



**Рис. 1.** Достижение контроля АД через 1 мес. лечения (\* –  $p < 0,001$  при межгрупповом сравнении)

**Fig. 1.** BP control after 1 month of treatment (\* –  $p < 0.001$ , intergroup comparison).

**Обсуждение.** Полученные данные свидетельствуют о сопоставимом улучшении качества жизни больных в результате лечения в обеих группах, что выражается в уменьшении числа жалоб на фоне снижения АД. При этом основным отличием стартовой тройной АГТ от традиционной схемы пошагового усиления стало более быстрое достижение целевых уровней АД – через 1 мес. после начала лечения, тогда как в группе контроля достичь целевых цифр удалось лишь к 12-й нед. В большинстве исследований, оценивавших эффективность стартовых низкодозовых трех- и четырехкомпонентных комбинаций, в качестве первичной конечной точки рассматривался уровень снижения АД через 12 нед. лечения. При этом, как правило, в группе контроля назначалась монотерапия. Так, в исследовании QUARTET (США) сравнивались комбинация (кандесартан 2 мг + амлодипин 1,25 мг + индапамид 0,625 мг + бисопролол 2,5 мг) и монотерапия кандесартаном в дозировке 8 мг [17]. А в QUARTET (Австралия и Новая Зеландия) проводился сравнительный анализ комбинации (ирбесартан 37,5 мг + амлодипин 1,25 мг + индапамид 0,625 мг + бисопролол 2,5 мг) и полной дозы ирбесартана 150 мг [14]. В проведенном нами исследовании такое

сравнение не актуально, поскольку дизайн предполагал назначение как группе контроля, так и экспериментальной группе аналогичных комбинаций лекарственных средств в сопоставимых дозировках.

В проведенном исследовании частота нежелательных побочных реакций на снижение АД в экспериментальной группе была сопоставима с традиционной пошаговой АГТ, что согласуется с результатами более ранних исследований стартового применения трех и четырех гипотензивных средств [7, 12, 14, 17, 18]. Таким образом, проведенное исследование подтвердило предположение о безопасности и эффективности применения стартовой тройной АГТ. Более того, данная стратегия лечения может быть более интересна в плане быстрого снижения АД до целевых значений.

**Заключение.** Стартовая тройная АГТ имеет преимущество перед традиционным назначением двух гипотензивных препаратов с дальнейшим добавлением третьего ввиду более быстрого достижения целевых уровней АД. Учитывая сопоставимые эффективность и частоту нежелательных побочных реакций, данная стратегия может представлять интерес для дальнейшего изучения и внедрения в практическую медицину.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов**

Концепция и дизайн исследования: Огорокова Т.О., Крючкова О.Н.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Огорокова Т.О., Крючкова О.Н.

Статистическая обработка данных: Огорокова Т.О.

Анализ и интерпретация данных: Огорокова Т.О., Крючкова О.Н.

Написание и редактирование текста: Огорокова Т.О., Крючкова О.Н.

**Литература**

1. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (3): 3786.
2. Российское кардиологическое общество. Проект клинических рекомендаций 2022. Артериальная гипертензия у взрослых. URL: [https://scardio.ru/news/novosti\\_obschestva/proekt\\_rekomendaciy\\_po\\_arterialnoy\\_gipertenzii\\_u\\_vzroslyh/](https://scardio.ru/news/novosti_obschestva/proekt_rekomendaciy_po_arterialnoy_gipertenzii_u_vzroslyh/) (дата обращения: 03.05.2023).
3. Williams B., Mancia G., Spiering W., eds. 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. 2018; 39: 3021–3104.
4. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., eds. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA. 2003; 289 (19): 2560–2572.
5. Salam A., Kanukula R., Atkins E., eds. Efficacy and safety of dual combination therapy of blood pressure-lowering drugs as initial treatment for hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Hypertens. 2019; 37 (9): 1768–1774. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002096.
6. Selak V., Webster R., Stepien S., eds. Reaching cardiovascular prevention guideline targets with a polypill-based approach: a meta-analysis of randomised clinical trials. Heart. 2019; 105 (1): 42–48.
7. Webster R., Patel A., Selak V., eds. Effectiveness of fixed dose combination medication ('polypills') compared with usual care in patients with cardiovascular disease or at high risk: a prospective, individual patient data meta-analysis of 3140 patients in six countries. Int J Cardiol. 2016; 205: 147–156.
8. Law M.R., Wald N.J., Morris J.K., Jordan R.E. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. BMJ. 2003; 326 (7404): 1427.
9. Drawz P.E., Pajewski N.M., Bates J.T., eds. Effect of intensive versus standard clinic-based hypertension management on ambulatory blood pressure: results from the SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) ambulatory blood pressure study. Hypertension. 2017; 69 (1): 42–50.
10. Atkins E.R., Chow C.K. Low-Dose Combination Therapy for Initial Treatment of Hypertension. Curr Hypertens Rep. 2020; 22 (9): 65.
11. Mahmud A., Feely J. Low-dose quadruple antihypertensive combination. Hypertension. 2007; 49 (2): 272–275.
12. Chow C.K., Thakkar J., Bennett A., eds. Quarter-dose quadruple combination therapy for initial treatment of hypertension: placebo-controlled, crossover, randomised trial and systematic review. Lancet. 2017; 389 (10073): 1035–1042.
13. Webster R., Salam A., de Silva H., eds. Fixed low-dose triple combination antihypertensive medication vs usual care for blood pressure control in patients with mild to moderate hypertension in Sri Lanka: a randomized clinical trial. JAMA. 2018; 320 (6): 566–579.
14. Munoz D., Uzoije P., Reynolds C., eds. Polypill for cardiovascular disease prevention in an underserved population. N Engl J Med. 2019; 381 (12): 1114–1123.
15. Chow K.C., Atkins E.R., Hillis G.S., eds. Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET): a phase 3, randomised, double-blind, active-controlled trial. The Lancet. 2021; 398 (10305): 1043–1052.
16. Chow C.K., Atkins E.R., Billot L., eds. Ultra-low-dose quadruple combination blood pressure-lowering therapy in patients with hypertension: The QUARTET randomized controlled trial protocol. Am Heart J. 2021; 231: 56–67.
17. Baldrige A.S., Huffman M.D., Lazar D., eds. Efficacy and safety of a quadruple ultra-low-dose treatment for hypertension (QUARTET USA): Rationale and design for a randomized controlled trial. Am Heart J. 2022; 254: 183–193.

18. O'Hagan E.T., McIntyre D., Nguyen T., Chow C.K. Hypertension therapy using fixed-dose polypills that contain at least three medications. *Heart*. 2023; 21. URL: <https://heart.bmj.com/content/early/2023/02/20/heartjnl-2022-321496.long> (дата обращения: 08.05.2023). DOI: 10.1136/heartjnl-2022-321496.
19. Bergler-Klein J. What's new in the ESC 2018 guidelines for arterial hypertension: The ten most important messages. *Wien Klin Wochenschr*. 2019; 131 (7): 180–185.
20. Mancia G., Parati G., Bilo G., Choi J., eds. Blood pressure control by the nifedipine GITS-telmisartan combination in patients at high cardiovascular risk: the TALENT study. *J Hypertens*. 2011; 29 (3): 600–609.

Поступила в редакцию 13.05.2023; принята 21.05.2023.

#### Авторский коллектив

**Окороква Татьяна Олеговна** – врач-кардиолог, ГБУЗ РК «Керченская больница № 1 им. Н.И. Пирогова». 298302, Россия, г. Керчь, ул. Ж. Дудник, 1; e-mail: [petr\\_ugadaev@mail.ru](mailto:petr_ugadaev@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8888-8168>.

**Крючкова Ольга Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7; e-mail: [kryuchkova62@yandex.ru](mailto:kryuchkova62@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0350-6843>.

#### Образец цитирования

Окороква Т.О., Крючкова О.Н. Перспективы использования стартовой тройной антигипертензивной терапии. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2023; 3: 67–78. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-67-78.

## PROSPECTS FOR INITIAL TRIPLE ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

T.O. Okorokova<sup>1</sup>, O.N. Kryuchkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kerch hospital № 1 named after N.I. Pirogov, Kerch, Russia;

<sup>2</sup> V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

*The currently recommended initial dual antihypertensive therapy (AHT) results in poor blood pressure (BP) control, whereas most patients should undergo triple-combination therapy to achieve target levels. We have found only foreign publications concerning initial triple antihypertensive treatment.*

*The aim of the study is to compare the traditional step by step strategy of drug administration and application of three antihypertensive drugs simultaneously.*

*Materials and Methods. Trial subjects were divided into 2 groups: patients who received conventional dual therapy followed by a third drug agent (n=59) and patients who received initial triple AHT (n=57). The frequency of prescribed drugs and their dosage were comparable. The examination was carried at hospital according to the current standards of medical care for hypertensive adults. Values <140/90 mm Hg were taken as BP target level. Office blood pressure was tested 1 and 3 months after the therapy. 24-hour BP control was carried out 12 weeks after treatment.*

*Results. The analysis of cardiovascular risks (CVRs) did not reveal significant intergroup differences (p>0.05). Both treatment regimens demonstrated fewer complaints and a comparable frequency of adverse reactions (p>0.05). Intergroup comparison conducted 1 month after treatment showed lower SBP and DBP levels (p<0.001) and a significant decrease in blood pressure in the 2<sup>nd</sup> group compared to baseline (p<0.001). The chance of achieving BP target level with the traditional scheme was 0.20, while with the initial triple AHT it was 2.35. The odds ratio was 11.53 (95 % CI 4.76; 27.96).*

*Conclusion. Initial triple antihypertensive therapy has an advantage over the conventional one due to faster achievement of BP target levels. Given the comparable efficacy and frequency of adverse reactions, the strategy may be of interest for further study and implementation in practical medicine.*

**Key words:** hypertension, initial antihypertensive therapy, triple therapy, blood pressure.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

### Author contributions

Research concept and design: Okorokova T.O., Kryuchkova O.N.

Literature search, participation in the research study, data processing: Okorokova T.O., Kryuchkova O.N.

Statistical data processing: Okorokova T.O.

Data analysis and interpretation: Okorokova T.O., Kryuchkova O.N.

Text writing and editing: Okorokova T.O., Kryuchkova O.N.

### References

1. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii 2020 [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2020; 25 (3): 3786 (in Russian).
2. Rossiyskoe kardiologicheskoe obshchestvo. *Proekt klinicheskikh rekomendatsiy 2022. Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh* [Russian Society of Cardiology. Draft of clinical guidelines 2022. Arterial hypertension in adults]. Available at: [https://scardio.ru/news/novosti\\_obschestva/proekt\\_rekomendatsiy\\_po\\_arterialnoy\\_gipertenzii\\_u\\_vzroslykh/](https://scardio.ru/news/novosti_obschestva/proekt_rekomendatsiy_po_arterialnoy_gipertenzii_u_vzroslykh/) (accessed: May 03, 2023) (in Russian).
3. Williams B., Mancia G., Spiering W., eds. 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.* 2018; 39: 3021–3104.
4. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., eds. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289 (19): 2560–2572.
5. Salam A., Kanukula R., Atkins E., eds. Efficacy and safety of dual combination therapy of blood pressure-lowering drugs as initial treatment for hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2019; 37 (9): 1768–1774. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002096.
6. Selak V., Webster R., Stepien S., eds. Reaching cardiovascular prevention guideline targets with a poly-pill-based approach: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Heart*. 2019; 105 (1): 42–48.
7. Webster R., Patel A., Selak V., eds. Effectiveness of fixed dose combination medication ('polypills') compared with usual care in patients with cardiovascular disease or at high risk: a prospective, individual patient data meta-analysis of 3140 patients in six countries. *Int J Cardiol.* 2016; 205: 147–156.
8. Law M.R., Wald N.J., Morris J.K., Jordan R.E. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003; 326 (7404): 1427.
9. Drawz P.E., Pajewski N.M., Bates J.T., eds. Effect of intensive versus standard clinic-based hypertension management on ambulatory blood pressure: results from the SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) ambulatory blood pressure study. *Hypertension*. 2017; 69 (1): 42–50.
10. Atkins E.R., Chow C.K. Low-Dose Combination Therapy for Initial Treatment of Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2020; 22 (9): 65.
11. Mahmud A., Feely J. Low-dose quadruple antihypertensive combination. *Hypertension*. 2007; 49 (2): 272–275.
12. Chow C.K., Thakkar J., Bennett A., eds. Quarter-dose quadruple combination therapy for initial treatment of hypertension: placebo-controlled, crossover, randomised trial and systematic review. *Lancet*. 2017; 389 (10073): 1035–1042.
13. Webster R., Salam A., de Silva H., eds. Fixed low-dose triple combination antihypertensive medication vs usual care for blood pressure control in patients with mild to moderate hypertension in Sri Lanka: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018; 320 (6): 566–579.
14. Munoz D., Uzoije P., Reynolds C., eds. Polypill for cardiovascular disease prevention in an underserved population. *N Engl J Med*. 2019; 381 (12): 1114–1123.
15. Chow K.C., Atkins E.R., Hillis G.S., eds. Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET): a phase 3, randomised, double-blind, active-controlled trial. *The Lancet*. 2021; 398 (10305): 1043–1052.
16. Chow C.K., Atkins E.R., Billot L., eds. Ultra-low-dose quadruple combination blood pressure-lowering therapy in patients with hypertension: The QUARTET randomized controlled trial protocol. *Am Heart J*. 2021; 231: 56–67.

17. Baldrige A.S., Huffman M.D., Lazar D., eds. Efficacy and safety of a quadruple ultra-low-dose treatment for hypertension (QUARTET USA): Rationale and design for a randomized controlled trial. *Am Heart J.* 2022; 254: 183–193.
18. O'Hagan E.T., McIntyre D., Nguyen T., Chow C.K. Hypertension therapy using fixed-dose polypills that contain at least three medications. *Heart.* 2023; 21. Available at: <https://heart.bmj.com/content/early/2023/02/20/heartjnl-2022-321496.long> (accessed: May 8, 2023). DOI: 10.1136/heartjnl-2022-321496.
19. Bergler-Klein J. What's new in the ESC 2018 guidelines for arterial hypertension: The ten most important messages. *Wien Klin Wochenschr.* 2019; 131 (7): 180–185.
20. Mancia G., Parati G., Bilo G., Choi J., eds. Blood pressure control by the nifedipine GITS-telmisartan combination in patients at high cardiovascular risk: the TALENT study. *J Hypertens.* 2011; 29 (3): 600–609.

*Received May 13, 2023; accepted May 21, 2023.*

#### **Information about the authors**

**Okorokova Tat'yana Olegovna**, Cardiologist, Kerch Hospital № 1 named after N.I. Pirogov. 298302, Russia, Kerch, Zh. Dudnik St., 1; e-mail: [petr\\_ugadaev@mail.ru](mailto:petr_ugadaev@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8888-8168>.

**Kryuchkova Ol'ga Nikolaevna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Medical Practice (Family Medicine), Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Simferopol, Lenin Blvd., 5/7; e-mail: [kryuchkova62@yandex.ru](mailto:kryuchkova62@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0350-6843>.

#### **For citation**

Okorokova T.O., Kryuchkova O.N. Perspektivy ispol'zovaniya startovoy troynoy antigipertenzivnoy terapii [Prospects for initial triple antihypertensive therapy]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal.* 2023; 3: 67–78. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-67-78 (in Russian).