

<https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.4.190733>

Обзор

# Роль фиксированных комбинаций в современной терапии артериальной гипертензии: новое или хорошо забытое старое?

Т.В. Адашева<sup>✉</sup>, Е.И. Саморукова, В.С. Задюченко, К.А. Ларичева

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>✉</sup>adashtv@mail.ru**Аннотация**

В статье обсуждаются изменения в терапевтической тактике и алгоритмы терапии артериальной гипертензии (АГ), принятые в последних рекомендациях Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов (ESH/ESC 2018). Анализируются причины неэффективности терапевтических стратегий: терапевтическая инерция, недостаточное использование комбинированной терапии, проблемы приверженности пациентов терапии, «сложность» применяемых терапевтических стратегий. Описаны этапы истории комбинированной терапии АГ и ренессанс терапии фиксированными комбинациями в 1990-е годы. Особое внимание уделяется трехкомпонентным фиксированным комбинациям лечения АГ. Обосновывается терапевтическая стратегия быстрого перехода к тройной антигипертензивной терапии при неэффективности двухкомпонентных схем. Приводятся последние экспертные консенсусы, метаанализы, исследования, обосновывающие основные положения повышения контроля АГ в популяции. Анализируются механизмы повышения приверженности терапии АГ. Отдельно анализируются результаты недавнего исследования по эффективности, безопасности и приверженности терапии при применении фиксированной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, комбинированная терапия, приверженность терапии.

**Для цитирования:** Адашева Т.В., Саморукова Е.И., Задюченко В.С., Ларичева К.А. Роль фиксированных комбинаций в современной терапии артериальной гипертензии: новое или хорошо забытое старое? Системные гипертензии. 2019; 16 (4): 33–37. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190733

## Role of fixed combinations in modern treatment of arterial hypertension: new or well overlooked old?

[Review]

Tatiana V. Adasheva<sup>✉</sup>, Elena I. Samorukova, Vladimir S. Zadionchenko, Kristina A. Laricheva

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

<sup>✉</sup>adashtv@mail.ru

**For citation:** Adasheva T.V., Samorukova E.I., Zadionchenko V.S., Laricheva K.A. Role of fixed combinations in modern treatment of arterial hypertension: new or well overlooked old? Systemic Hypertension. 2019; 16 (4): 33–37. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190733

**Abstract**

The article discusses therapeutic tactics changes and arterial hypertension (AH) treatment algorithms stated in latest European Society of Hypertension and European Society of Cardiology guidelines (ESH/ESC 2018). Causes of therapeutic strategies ineffectiveness are analyzed: therapeutical persistency, insufficient use of combined therapy, treatment adherence problems, and “complexity” of therapeutic strategies used. Stages of combined AH therapy history and treatment with fixed combinations renaissance in the 1990s are described. Special attention is given to triple-component fixed combination for AH treatment. Therapeutic strategy of rapid change to triple-component antihypertensive therapy in case of double-component schemes non-effectiveness is explained. The latest expert consensus, metaanalyses, and studies explaining fundamental principles of AH control increase in population are presented. Mechanisms of AH treatment adherence increase are analyzed. Results of the latest study of amlodipine/indapamide/perindopril fixed combination use effectiveness, safety, and treatment adherence are analyzed independently.

**Key words:** arterial hypertension, combined therapy, treatment adherence.

Как показали недавние обсервационные исследования, только 40% пациентов с артериальной гипертензией (АГ) лечатся, из них около 35% достигают целевого уровня артериального давления (АД) <140/90 мм рт. ст. независимо от региона (страны с низким или высоким экономическим уровнем) и от уровня развития здравоохранения [1]. Данные National Health and Nutrition Examination Survey (Национального обследования здоровья и питания) 2011–2014 гг. показали, что примерно у 50% больных АГ уровни АД не контролируются [2]. С другой стороны, данные рандомизированных клинических исследований демонстрируют, что контроль АД может быть достигнут у большинства включенных пациентов и только не более 5–10% пациентов являются истинно резистентными, а неэффективная терапия не единственная причина отсутствия контроля АД в популяции [3].

Вывод из сложившейся ситуации однозначный, и он был сделан в последних рекомендациях по ведению АГ Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов (ESH/ESC, 2018) – терапевтические стратегии, принятые в предыдущих рекомендациях, не работают, необходим новый подход к ведению пациентов с АГ [3].

Анализируя причины неэффективности предыдущих терапевтических стратегий, необходимо обсудить следующие позиции:

• **Терапевтическая инерция.** Исследования показывают, что клиническая инерция тесно связана с субоптимальным

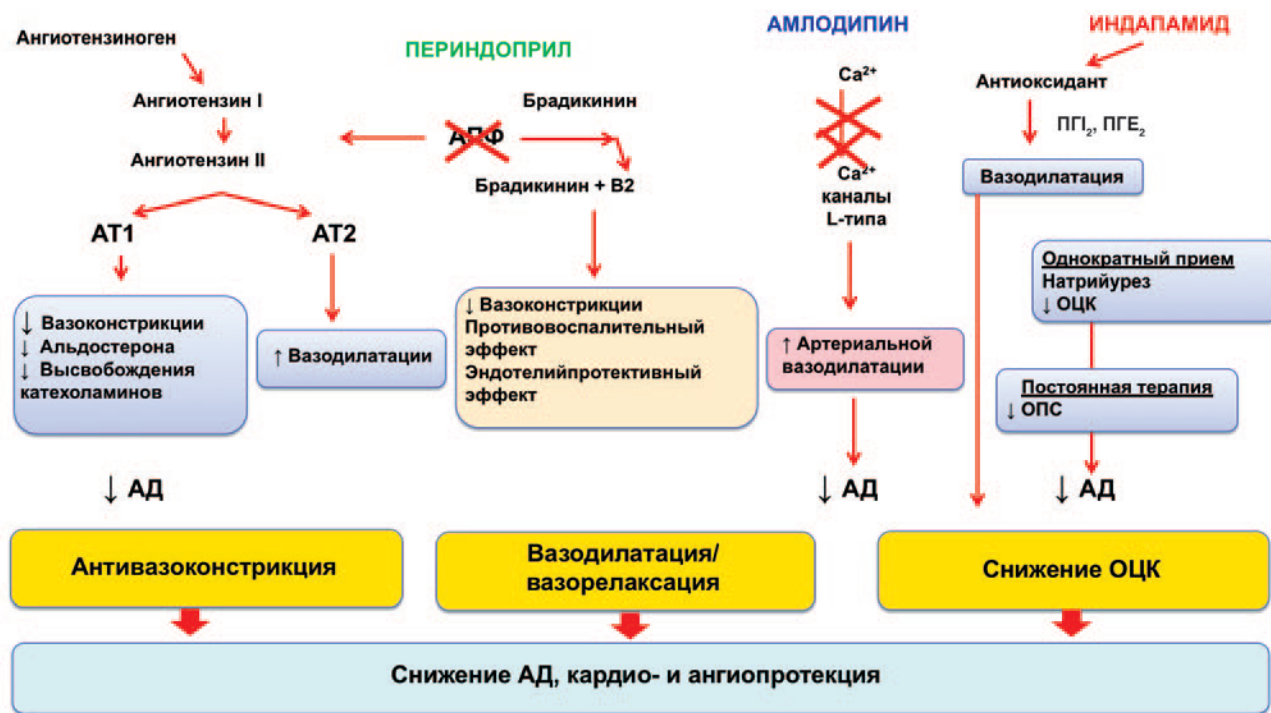
контролем АД (длительное ведение в режиме монотерапии, назначение низких доз из-за опасения плохой переносимости, неадекватная комбинированная терапия, отсутствие в схемах ведения пациентов с плохим контролем диуретиков и т.д.) [4–6]. В ретроспективном исследовании 7253 пациентов с АГ антигипертензивная терапия не была усилена в 86,9% случаях, когда АД ≥140/90 мм рт. ст. [7].

- **Недостаточное использование комбинированной терапии.** Не вызывает сомнений, что АГ развивается посредством активации разных патогенетических путей (ренин-ангиотензин-альдостероновая система – РААС, соль-чувствительность и гиперволемиа, повышенный сосудистый тонус, активация симпатoadреналовой системы – САС и т.д.). Исходя из этого, комбинации препаратов, блокирующих различные механизмы АГ, способны контролировать АД у большинства пациентов. Кроме того, монотерапия в максимальных дозах сопровождается активацией контррегуляторных или компенсаторных механизмов. Применение диуретиков, особенно в высоких дозах, приводит к активации САС и РААС; вазодилаторов – к активации САС и задержке жидкости и т.д.
- **Приверженность пациентов терапии.** Недавние исследования показали, что приверженность терапии более важный фактор контроля АД, чем ранее предполагалось. По данным реальной клинической практики, 50% пациентов,

Динамика показателей шкалы приверженности Хилл–Боун  
Heel–Bone medication adherence scale parameters dynamics

Параметр	Средняя	Медиана	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум	n
<b>2-й визит (1-й мес)</b>						
Прием лекарств (min 8, max 32)	9,6	9,0	2,3	8,0	26,0	2279
Снижение потребления соли (min 3, max 12)	4,7	5,0	1,3	3,0	12,0	2279
Соблюдение графика визитов (min 3, max 12)	4,7	5,0	1,3	3,0	12,0	2279
Сумма баллов (min 14, max 56)	19,1	18,0	4,1	14,0	44,0	2279
<b>3-й визит (4-й мес)</b>						
Прием лекарств (min 8, max 32)	9,3	8,0	2,0	8,0	18,0	2259
Снижение потребления соли (min 3, max 12)	4,6	5,0	1,2	3,0	12,0	2259
Соблюдение графика визитов (min 3, max 12)	4,6	5,0	1,2	3,0	12,0	2259
Сумма баллов (min 14, max 56)	18,4	18,0	3,8	14,0	40,0	2259
Среднее значение 2 визитов (min 14, max 56)	18,7	18,5	3,5	14,0	35,0	2259

Рис. 1. Механизм гипотензивного эффекта комбинации амлодипин + индапамид + периндоприл (Трипликсам).  
Fig. 1. Mechanism of amlodipine + indapamide + perindopril combination (Triplexam) antihypertensive effect.



Примечание. ОЦК – объем циркулирующей крови, ПГ – простагландин, ОПС – общее периферическое сопротивление.

имеющих «резистентную» АГ, обнаружили полную или частичную неприверженность терапии [8]. Как было показано в различных исследованиях, плохая приверженность связана с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений [9].

- **«Сложность» терапевтических стратегий.** Проблема тесно связана с приверженностью антигипертензивной терапии. Назначения нескольких препаратов, активное использование хронотерапии (прием препаратов в различное время суток) значительно нарушают приверженность терапии. Приверженность также тесно связана с количеством назначаемых препаратов. Не привержены обычно менее 10% пациентов на монотерапии, около 20% – при приеме 2 препаратов и около 40% – на фоне назначения 3

препаратов. Также очень высока полная или частичная неприверженность у пациентов, получающих 5 и более препаратов [3].

Исходя из изложенного, логичным действием явилась смена тактики ведения АГ, что и было предпринято в текущих европейских рекомендациях по АГ (ESH/ESC 2018). Впервые в европейских рекомендациях представлен яркий и четкий алгоритм антигипертензивной терапии со старта и в различных клинических ситуациях. Впервые применен прагматичный подход к терапии АГ. Первый принцип – старт с двойной фиксированной комбинации (ФК) в большинстве случаев инициации терапии АГ. Основания смены тактики терапии на старте – «застревание» на этапе монотерапии с бесконечным перебором различных препаратов в надежде найти наконец

эффективное средство и в результате отсутствие контроля АД в популяции пациентов.

Второй принцип – в случае отсутствия контроля АД на первом шаге (недостижение целевого уровня АД) быстрый переход к фиксированной тройной комбинации. Мотивирование врачей к отказу от перебора различных комбинаций в надежде найти эффективную и быстрый переход к трехкомпонентной схеме.

Итак, стратегия *sing pill* (1 пациент – 1 таблетка – 1 раз в день) – эффективный метод повышения приверженности терапии и улучшения контроля АД в популяции больных АД.

Однако, если обратиться к истории антигипертензивной терапии, нас ждет множество параллелей и открытий. Этапы истории ФК:

- **1950–60-е годы.** В 1950-е годы в мире использовались следующие ФК: Бутисерпин (резерпин/буталбитал), Гифекс (гексаметоний/гидралазин), Гипотензин А, В, & С (пентолин/гидралазин/резерпин), Ренир (резерпин/эфедрин) и т.д. Пропись, предложенная и применяемая в институте терапии и названная условно депрессинном: малые дозы нембутала (0,05 г), резерпина (0,1 мг), дибазола (0,02 г) и гипотиазида (25 мг) и комбинация резерпина с дибазолом, непрессинном, гексонием, пентамином описаны в монографии 1964 г. А.Л. Мясникова. Первые ФК гипотензивных препаратов в России появились в конце 1960-х годов: Адельфан (резерпин, дигидралазин); Кристепин (резерпин, дигидроэргокристин, клопамид); Неокристепин (резерпин, дигидроэргокристин, хлоргалидон) и т.д. Очень часто использовались фиксированные трехкомпонентные схемы терапии.

- **В 1970-е и 80-е годы** ведущее место заняли комбинации с использованием диуретиков с  $\beta$ -адреноблокаторами или препаратами центрального действия.

Затем после появления в клинической практике «новых» высокоэффективных препаратов (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента – ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, блокаторы кальциевых каналов) возникла иллюзия «победы» над АД, иллюзия возможности ведения АД в режиме монотерапии. В середине 1980-х годов доминировала тактика дифференцированного выбора препаратов и применения их в режиме монотерапии. Комбинированная терапия рекомендовалась на поздних этапах лечения.

Однако разочарование наступило быстро, и через 5–7 лет стали появляться ФК препаратов в новом формате и только двухкомпонентные схемы. Ренессанс в истории комбинированной гипотензивной терапии начался с появления ФК, не содержащих диуретика (антагонисты кальция – АК+ИАПФ; дигидропиридиновые АК +  $\beta$ -адреноблокаторы). Уже в 1997 г. в списке предлагаемых гипотензивных препаратов было представлено 29 ФК гипотензивных препаратов.

Возврат к трехкомпонентной фиксированной антигипертензивной терапии произошел, когда на отечественном рынке одной из первых появилась фиксированная трехкомпонентная комбинация – препарат Трипликсам (амлодипин/индапамид/периндоприл). Подводя итоги трехлетнего применения препарата в России, можно констатировать – подтверждены антигипертензивная эффективность и безопасность терапии, подобраны эффективные сочетания дозировок. Одним из преимуществ фиксированных многокомпонентных схем терапии являются синергитические взаимодействия компонентов с влиянием на различные пути патогенеза АД и с нивелированием контррегуляторных механизмов (рис. 1, 2).

Исследования показывают, что комбинированная двойная антигипертензивная терапия способна контролировать АД на целевом уровне приблизительно у 2/3 пациентов с АД [10]. Для пациентов, не контролирующихся АД на двухкомпонентной схеме, логичным представляется переход к трехкомпонентной ФК, такой подход, по мнению экспертов, способен достигнуть контроля АД у более 80% пациентов с АД [11, 12].

В числе последних исследований, не только подтверждающих эффективность и безопасность Трипликсама, но и пока-

зывающих повышение приверженности на фоне его применения, – греческое исследование, опубликованное в феврале 2019 г. в журнале «Clinical Drug Investigation» [13].

Основной целью данного исследования была оценка приверженности пациентов лечению ФК Трипликсам (амлодипин/индапамид/периндоприл). Также оценивались эффективность и безопасность терапии в течение 4-месячного периода лечения. Это проспективное неинтервенционное исследование проводилось в 230 частных клиниках, расположенных во всех географических районах Греции.

В исследование включались амбулаторные пациенты, мужчины или женщины в возрасте 18 лет и старше, с диагнозом «эссенциальная гипертензия». Решение о назначении ФК амлодипин/индапамид/периндоприл и выбор дозы были приняты врачами по клиническим критериям. Сверхтитрация проводилась по решению исследователя при необходимости. Был использован офисный метод контроля АД в соответствии с клиническими рекомендациями [14]. Кроме того, регистрировались время и причина прекращения приема препарата, побочные явления. Приверженность пациентов лечению была оценена на 1 и 4-м месяцах наблюдения с применением шкалы приверженности лечению АД Хилл–Боун.

Всего 1888 (82,6%) пациентам была назначена постоянная доза, которая не менялась за весь период исследования, 397 (17,4%) пациентам была проведена титрация дозы. Из 2285 пациентов, участвовавших в исследовании, 53,1% составляли мужчины, средний возраст – 64,8±11,0 года, индекс массы тела (ИМТ) 28,5±3,9 кг/м<sup>2</sup>, и 5 (0,5%) из 10 пациентов имели высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск (SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation).

На обоих визитах (1 и 4-й месяц терапии) средние значения шкалы приверженности Хилл–Боун (прием лекарств, снижение потребления соли и соблюдение графика визитов) были очень близки к минимальному значению (высокая приверженность). По данным анализа множественной линейной регрессии средняя приверженность была статистически значимо связана с целым рядом показателей. Пациенты мужского пола ( $p<0,05$ ), молодые ( $p<0,001$ ), пациенты с более высоким ИМТ ( $p<0,05$ ), курильщики ( $p<0,05$ ) и пациенты, страдающие от цереброваскулярных заболеваний или метаболического синдрома ( $p<0,01$ ), показали более низкую приверженность (более высокие значения на шкале приверженности Хилл–Боун); см. таблицу.

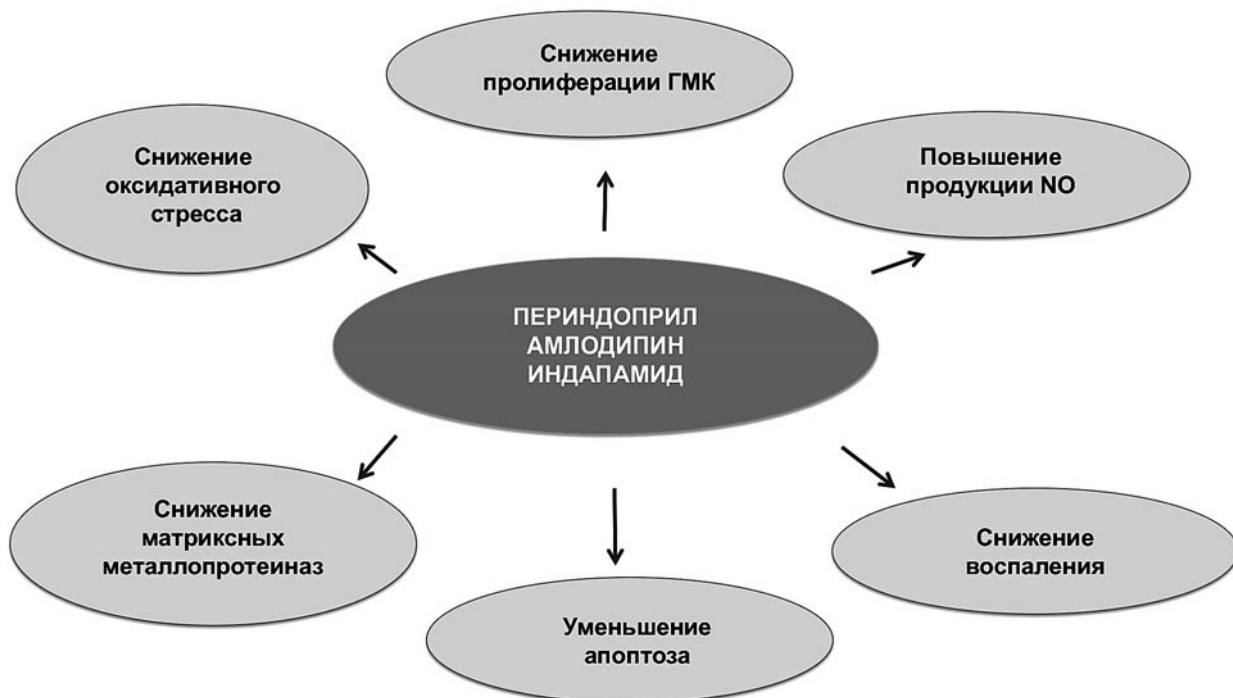
Средние значения систолического АД (САД)/диастолического АД (ДАД) уменьшились с 162,3±13,3/93,1±9,3 мм рт. ст. на исходном уровне до 135,3±10,2/81,4±7,6 мм рт. ст. через 1 мес и до 129,7±8,3/78,6±7,1 мм рт. ст. через 4 мес ( $p<0,001$ ). Среднее снижение САД/ДАД при 3-м посещении по сравнению с 1-м составило 32,6±14,6/14,5±10,0 мм рт. ст. ( $p<0,001$ ). Пациенты с гипертензией 1, 2 и 3-й степени показали снижение САД/ДАД на 21,5/10,4, 34,2/14,7 и 51,2/22,5 мм рт. ст. соответственно при завершении исследования;  $p<0,001$  (рис. 3). Пациенты с более высоким уровнем АД и риском сердечно-сосудистых заболеваний (SCORE) в начале исследования, пациенты с высокой приверженностью лечению, а также не страдающие цереброваскулярными заболеваниями или метаболическим синдромом, показали статистически большее снижение САД ( $p<0,001$ ).

Из 2285 пациентов, включенных в исследование, в 34 случаях были зарегистрированы неблагоприятные явления, которые в 32 случаях были связаны с терапией. Наиболее частыми причинами прекращения лечения были артериальная гипотензия (4 пациента), отеки нижних конечностей/лодыжек (3 пациента) и кашель (2 пациента). В результате лечения было прекращено лишь у 13 (0,58% от общей выборки) пациентов.

Настоящее наблюдательное исследование, проведенное в реальной клинической практике, обнаружило высокую приверженность лечению ФК амлодипин/индапамид/периндоприл, а также быстрое и значительное снижение уровня АД, хорошую безопасность и переносимость.

Рис. 2. Синергизм АК, ИАПФ, индапамида.

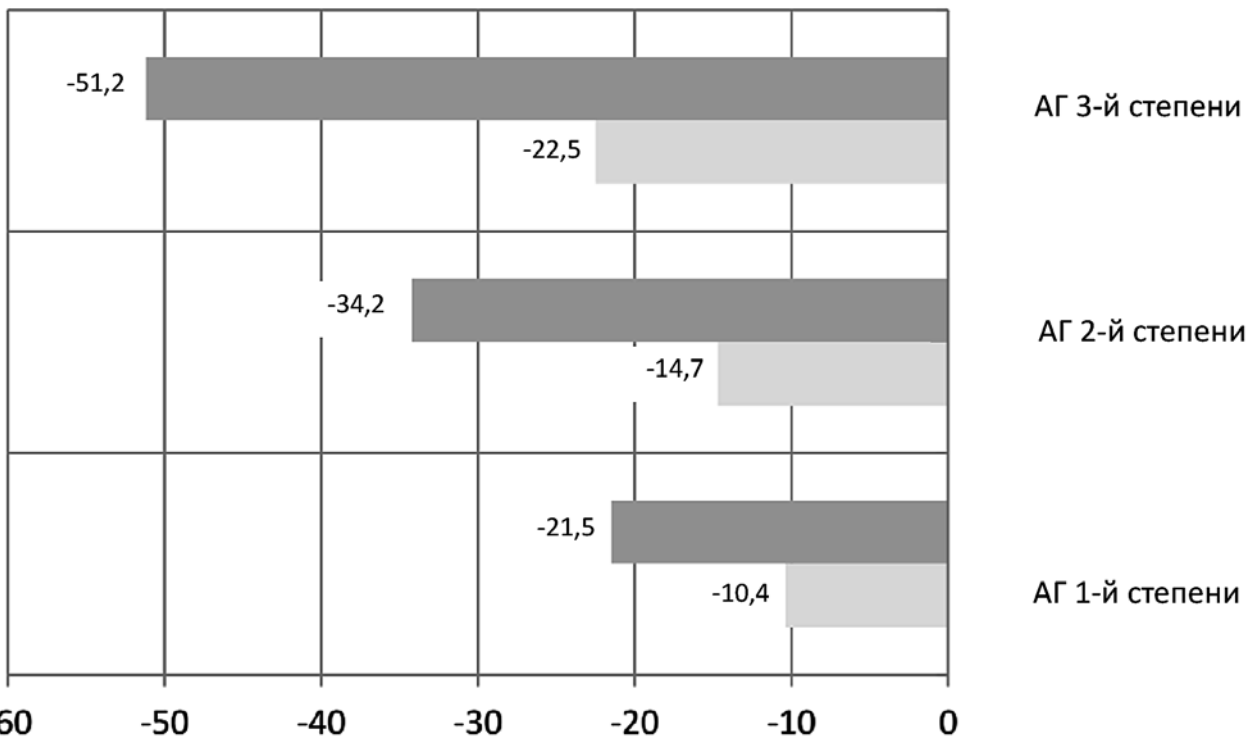
Fig. 2. Calcium antagonists, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and indapamide synergism.



Примечание. ГМК – гладкомышечные клетки.

Рис. 3. Динамика средних значений САД и ДАД (мм рт. ст.) между исходным уровнем и 3-м визитом в соответствии с тяжестью АГ в исходе (n=2259).

Fig. 3. Mean systolic BP and diastolic BP levels dynamics (mm Hg) between baseline and 3rd visit according to arterial hypertension severity at baseline (n=2259).



Приверженность лечению являлась основной конечной точкой этого исследования. Упрощение схемы приема антигипертензивных препаратов путем назначения 1 таблетки вместо 3 различных препаратов, быстрое достижение целевых уровней АД и низкое число нежелательных явлений могут объяснить наблюдаемый высокий уровень приверженности. Действительно, известно, что использование комбинированного лечения приводит к быстрому ответу (реакции) АД с большей вероятностью достижения целевого уровня у пациентов с высокими значениями АД, со снижением вероятности отказа пациента соблюдать предписанную терапию [3].

Недавний ретроспективный анализ, включивший 9929 пациентов на фоне терапии ФК в сравнении с 18 665 пациентами на свободных комбинациях, показал, что 5-летняя частота кардиоваскулярных событий была ниже в группе ФК по сравнению с группой свободной комбинации (относительный риск 0,74, 95% доверительный интервал 0,70–0,77,  $p < 0,0001$ ) [15].

## Выводы

ФК препарат Трипликсам в реальной клинической практике быстро и значительно снижает уровень АД у пациентов с эссенциальной гипертензией. Наблюдаемая степень снижения АД ассоциирована с выраженностью АГ и/или с общим сердечно-сосудистым риском на исходном уровне. Высокая приверженность и переносимость являются дополнительным аргументом в пользу применения этого трехкомпонентного препарата.

Таким образом, препарат Трипликсам способствует коррекции большей части случаев так называемой резистентной АГ и является простым и прагматичным решением проблемы улучшения контроля АД и исходов сердечно-сосудистых заболеваний.

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

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

## Литература/References

1. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S et al. PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013; 310: 959–68.
2. Yoon SS, Carroll MD, Fryar CD. Hypertension prevalence and control among adults: United States, 2011–2014. *NCHS Data Brief* 2015; 220: 1–8.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39 (33): 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
4. Márquez PHP, Torres OH, San-José A et al. Potentially inappropriate antihypertensive prescriptions to elderly patients: results of a prospective, observational study. *Drugs Aging* 2017; 34: 453–66.
5. Petrák O, Zelinka T, Strauch B et al. The analysis of 1254 consecutive patients with uncontrolled hypertension. *J Hum Hypertens* 2016; 30: 35–9.
6. Al-Ganmi AH, Perry L, Gholizadeh L, Alotaibi AM. Cardiovascular medication adherence among patients with cardiac disease: a systematic review. *J Adv Nurs* 2016; 72: 3001–14.
7. Okonofua EC, Simpson KN, Jesri A et al. Therapeutic inertia is an impediment to achieving the Healthy People 2010 blood pressure control goals. *Hypertension* 2006; 47: 345–51.
8. McCallum L. Hypertension – state of the art 2017. *Clin Med (Lond)* 2017; 17: 338–40.
9. Corrao G, Parodi A, Nicotra F et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 2011; 29: 610–8.
10. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290–300.
11. Weir MR, Hsueh WA, Nesbitt SD et al. A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil ± hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13: 404–12.
12. Volpe M, Christian Rump L, Ammentorp B, Laeis P. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination. *Clin Drug Investig* 2012; 32: 649–64.
13. Tsioufis K, Douma S, Kallistratos MS, Manolis AJ. Effectiveness and Adherence to Treatment with Perindopril/Indapamide/Amlodipine Single-Pill Combination in a Greek Population with Hypertension. *Clin Drug Investig* 2019; 9 (4): 385–93. <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00761-0>
14. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31 (7): 1281–357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
15. Belsey JD. Optimizing adherence in hypertension: a comparison of outcomes and costs using single tablet regimens vs individual component regimens. *J Med Econ* 2012; 15: 897–905.

## Информация об авторах / Information about the authors

**Адашева Татьяна Владимировна** – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: adashtv@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3763-8994>

**Саморукова Елена Ивановна** – канд. мед. наук, ассистент каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: wlrad@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8912-1348>

**Задонченко Владимир Семенович** – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: z7vladimir@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2377-5266>

**Ларичева Кристина Андреевна** – канд. мед. наук, ассистент каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: pochтакты@mail.ru

**Tatiana V. Adasheva** – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: adashtv@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3763-8994>

**Elena I. Samorukova** – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: wlrad@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8912-1348>

**Vladimir S. Zadonchenko** – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: z7vladimir@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2377-5266>

**Kristina A. Laricheva** – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: pochтакты@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.12.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.12.2019