

Возможности применения комбинированной терапии у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и дислипидемии

Горохова Т. В.¹, Перепеч Н. Б.²

В настоящей статье представлен обзор имеющихся данных о роли артериальной гипертензии и дислипидемии как ведущих факторов, определяющих характер клинического течения заболеваний, связанных с атеросклерозом. Отмечена необходимость многофакторного подхода к терапии пациентов, имеющих множество факторов риска прогрессирования таких заболеваний. В статье описаны результаты проведенных крупных международных исследований, свидетельствующих о клинической пользе комбинированной антигипертензивной и гиполипидемической терапии. С точки зрения действующих клинических рекомендаций и имеющейся доказательной базы представлены возможности улучшения приверженности лечению за счет применения комбинации антигипертензивных и гиполипидемического лекарственных средств. В статье рассматриваются перспективы оптимизации терапии коморбидных пациентов с помощью тройной фиксированной комбинации лекарственных средств, включающей амлодипин, аторвастатин и периндоприл.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, фиксированные комбинации, приверженность лечению.

Отношения и деятельность. Материал подготовлен при поддержке АО Сервье.

¹Компания АО Сервье, Москва; ²ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия.

Горохова Т. В. — к.м.н., медицинский менеджер, ORCID: 0000-0003-3086-0493, Перепеч Н. Б.* — профессор, д.м.н., руководитель научно-клинического и образовательного центра «Кардиология», ORCID: 0000-0003-4057-5813.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
nikita_perepech@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛС — лекарственное средство, ОР — отношение рисков, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФК — фиксированная комбинация, ФР — фактор риска, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Рукопись получена 22.06.2022

Рецензия получена 29.06.2022

Принята к публикации 07.07.2022



Для цитирования: Горохова Т. В., Перепеч Н. Б. Возможности применения комбинированной терапии у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и дислипидемии. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5132. doi:10.15829/1560-4071-2022-5132. EDN ULBZBZ

Potential of combination therapy in patients with hypertension and dyslipidemia

Gorokhova T. V.¹, Perepech N. B.²

This article provides an overview of data on the role of hypertension and dyslipidemia as the leading factors determining the clinical course of atherosclerotic diseases. The need for a multifactorial approach to the treatment of patients with multiple risk factors for the progression of such diseases is noted. The article describes the results of large-scale international studies confirming the clinical benefits of combined antihypertensive and lipid-lowering therapy. From the point of view of current clinical guidelines and the available evidence base, the potential for improving adherence to treatment using a combination of antihypertensive and lipid-lowering drugs are presented. The article discusses the prospects for optimizing the therapy of comorbid patients using a triple fixed-dose combination, including amlodipine, atorvastatin and perindopril.

Keywords: hypertension, coronary artery disease, dyslipidemia, fixed-dose combination, compliance.

Relationships and Activities. The material was prepared with the support of JSC Servier.

¹JSC Servier, Moscow; ²St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia.

Gorokhova T. V. ORCID: 0000-0003-3086-0493, Perepech N. B.* ORCID: 0000-0003-4057-5813.

*Corresponding author:
nikita_perepech@mail.ru

Received: 22.06.2022 **Revision Received:** 29.06.2022 **Accepted:** 07.07.2022

For citation: Gorokhova T. V., Perepech N. B. Potential of combination therapy in patients with hypertension and dyslipidemia. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5132. doi:10.15829/1560-4071-2022-5132. EDN ULBZBZ

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из важнейших факторов риска (ФР) прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и играет решающую роль в клиническом течении ишемической

болезни сердца (ИБС), заболеваний периферических артерий, инсульта, хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек. По результатам Фрамингемского исследования (Framingham

Heart Study) >80% пациентов с АГ имеют дополнительные ФР. Нарушения липидного обмена играют ключевую роль в развитии атеросклероза и являются важнейшими предикторами сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ [1]. Дислипидемия, сопровождающаяся АГ, характеризуется ранним развитием окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и приводит к прогрессированию атеросклероза [2, 3]. Распространенность сочетания дислипидемии и АГ составляет от 15% до 31% [4, 5]. По сообщению Johnson ML, et al., сочетание дислипидемии и АГ, изолированная АГ и изолированная гиперхолестеринемия определяются, соответственно, у 30%, 47% и 18% лиц в общей популяции [6]. По результатам исследования EUROASPIRE III, включавшего >9 тыс. участников с ИБС из 22 стран, в т.ч. из России, гиперхолестеринемия ($\geq 4,5$ ммоль/л) была выявлена в 51% всех случаев [7]. Kannel WB отмечает, что ~40% пациентов с АГ имеют гиперхолестеринемия. Сопутствующее значительное повышение систолического артериального давления (АД) и уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) связано с повышенным риском серьезных сердечно-сосудистых событий в 10-летней перспективе [1]. Было четко показано, что у пациентов с сочетанием дислипидемии и АГ снижение уровня общего холестерина и АД на 10% приводит к уменьшению риска сердечно-сосудистых осложнений на 45% [8].

В исследовании INTERHEART показана прогностически модифицирующая роль таких ФР у больных АГ, как гипергликемия и гиперлипидемия, выражающаяся в двух-трехкратном увеличении сердечно-сосудистого риска (ССР) при наличии одного из дополнительных факторов, а наличие нескольких ФР у одного пациента приводило к более чем 20-кратному увеличению дополнительного риска ССЗ [9].

Комбинированная терапия пациента с сочетанием АГ и дислипидемии

Действующие российские и европейские рекомендации по лечению АГ определили целесообразным применение комбинированной антигипертензивной терапии уже со старта лечения для большинства пациентов с АГ (исключение составили пациенты низкого риска с АД <150/90 мм рт.ст., больные в возрасте 80 лет и старше, пациенты с синдромом старческой астении). В качестве базовой терапии для большинства больных предложены комбинации одного из блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина II — с блокатором кальциевых каналов (БКК) или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком [10, 11].

С целью подавления гиперактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в клинической практике наиболее широко применяются иАПФ.

Улучшение прогноза больных АГ, которое достигается путем применения препаратов этого класса, обусловлено не только снижением уровня АД, но и защитой органов-мишеней. Органопротективный эффект иАПФ связан, прежде всего, с ослаблением прямого повреждающего действия нейрогормонов за счет уменьшения содержания ангиотензина II в тканях и плазме, торможения синтеза альдостерона, снижения активности симпатoadренальной системы. Дополнительным следствием блокады ангиотензинпревращающего фермента является торможение деградации брадикинина [12]. Воздействуя на клетки эндотелия, брадикинин способствует усилению синтеза оксида азота, простациклина, фактора гиперполяризации, что вызывает вазодилатацию, предотвращает агрегацию тромбоцитов, препятствует активации моноцитов и их трансформации в макрофаги, а также тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток. Улучшение функции эндотелия, которое происходит в связи с накоплением брадикинина, рассматривается как главный компонент антиатеросклеротического действия иАПФ.

В метаанализе 26 рандомизированных клинических исследований с участием 146838 пациентов было показано, что риск развития сердечно-сосудистых событий у больных АГ на фоне терапии иАПФ снижается независимо от степени снижения АД [13].

Клинические преимущества комбинации иАПФ и БКК были продемонстрированы в исследовании ACCOMPLISH, в котором сравнивался эффект комбинации бенazeприл/амлодипин с комбинацией бенazeприл/гидрохлортиазид у 11506 пациентов с высоким ССР. Назначение комбинированной терапии иАПФ и БКК (бенazeприл/амлодипин) привело к снижению риска на комбинированной конечной точке, включавшей сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), нефатальный инсульт, госпитализацию по поводу стенокардии и реваскуляризации, на 19,6% по сравнению с терапией бенazeприлом и гидрохлортиазидом (отношение шансов 0,80, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,72-0,90, $p=0,001$).

Преимущество комбинированной терапии иАПФ и БКК по сравнению с другой сочетанной антигипертензивной терапией было показано в метаанализе, включавшем 20451 пациента с АГ [14]. Полученные результаты подтверждают, что несмотря на достижение схожих цифр АД на фоне применения различных схем антигипертензивной терапии, именно комбинация иАПФ и БКК ассоциирована со снижением на 20% относительного риска комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смертность, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт ($p=0,0007$) и снижение риска развития серьезных нежелательных явлений на 15% ($p=0,03$) по сравнению с другими схемами терапии.

Результаты крупного англо-скандинавского исследования ASCOT показали, что у больных АГ и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений антигипертензивная терапия амлодипином в комбинации с периндоприлом имеет значимые преимущества по сравнению с “традиционным” подходом, предполагавшим назначение атенолола и присоединение при необходимости тиазидного диуретика (бендрофлюметиазида). У пациентов, рандомизированных в группу лечения амлодипин + периндоприл, отмечена тенденция к снижению частоты развития нефатального ИМ и фатальной ИБС на 10% (отношение рисков (ОР) 0,90, 95% ДИ 0,78-1,03, $p=0,12$) и статистически значимое снижение следующих показателей: уровня общей смертности на 14% (ОР 0,86, 95% ДИ 0,78-0,96, $p=0,005$), всех коронарных событий на 14% (ОР 0,86, $p=0,0048$), всех сердечно-сосудистых событий и процедур на 16% (ОР 0,84, $p<0,0001$), инсульта на 23% (ОР 0,77, $p=0,0007$) и сердечно-сосудистой смертности на 24% (ОР 0,76, $p=0,0017$) [15].

Выгода от назначения статинов в дополнение к антигипертензивной терапии была продемонстрирована в ветви исследования ASCOT — ASCOT-LLA [16]. Пациентам с АГ и не менее чем тремя факторами ССР (при уровне общего холестерина в крови $\leq 6,5$ ммоль/л) в дополнение к комбинированной антигипертензивной терапии назначался аторвастатин в дозе 10 мг/сут. или плацебо. Средняя продолжительность наблюдения составляла 3,3 года. В группе больных, получавших аторвастатин, отмечалось статистически значимое снижение частоты событий первичной конечной точки (нефатальный ИМ и смерть от ИБС) на 36% ($p=0,0005$), всех сердечно-сосудистых событий на 21% ($p=0,0005$), всех коронарных событий на 29% ($p=0,0005$), фатальных и нефатальных инсультов на 27% ($p=0,02$). При анализе результатов между группами исходной рандомизации в зависимости от стратегии антигипертензивной терапии было показано, что у пациентов, которым аторвастатин назначался в дополнение к комбинации амлодипина и периндоприла, относительный риск развития событий первичной конечной точки статистически значимо снижался на 53% (ОР 0,47, 95% ДИ 0,32-0,69), чего не наблюдалось при включении в схему терапии аторвастатина у пациентов в рукаве атенолола с тиазидным диуретиком. Также, добавление аторвастатина к комбинации амлодипина с периндоприлом сопровождалось статистически и клинически значимым снижением относительного риска развития всех сердечно-сосудистых событий и вмешательств по поводу сердечно-сосудистых событий на 27% (ОР 0,73, 95% ДИ 0,60-0,88), в то время как терапия аторвастатином в комбинации с атенололом и тиазидным диуретиком не сопровождалась значимым снижением указанного риска (ОР 0,85,

95% ДИ 0,71-1,02) [17]. Кроме того, в ветви исследования ASCOT — ASCOT LLA были получены интересные данные относительно репортируемой частоты нежелательных явлений, часто ассоциируемых со статинотерапией. Так, оказалось, что пациенты и лечащие врачи сообщают о появлении мышечных симптомов значительно чаще в тех случаях, когда они знали о наличии статина в составе комбинированной терапии, т.е. отмечался так называемый ноцебо эффект [18].

Доказательства клинической целесообразности комбинированной антигипертензивной и гиполипидемической терапии были получены и в других исследованиях. Так, в исследовании HOPE-3 [19] оценивалось влияние антигипертензивной и липидснижающей терапии на прогноз пациентов умеренного риска без клинически выраженных ССЗ. На момент включения в исследование среднее АД у рандомизированных пациентов составляло 138,1/81,9 мм рт.ст., средний уровень ХС ЛНП в крови — 3,3 ммоль/л. Антигипертензивная терапия была представлена комбинацией кандесартана 16 мг/сут. и гидрохлортиазида 12,5 мг/сут., липидснижающая терапия — розувастатином 10 мг/сут. Средняя продолжительность наблюдения за участниками исследования составляла 5,6 года. Сопоставление результатов, полученных в группах вмешательства и плацебо, показало, что применение розувастатина значимо снижает риск сердечно-сосудистых событий, входящих в состав двух комбинированных первичных конечных точек, на 24% ($p=0,002$) и на 25% ($p<0,001$), в то время как терапия комбинацией кандесартана и гидрохлортиазида не сопровождалась значимым влиянием на риск развития указанных событий обеих комбинированных первичных конечных точек [19]. Однако у пациентов с исходным систолическим АД >143 мм рт.ст., доля которых составляла ~38% в каждой из выделенных групп, влияние гипотензивной терапии на риск сердечно-сосудистых событий было статистически значимым и сопоставимым с эффектом липидснижающей терапии. Наилучшие результаты были получены у пациентов, которым назначалась одновременно как антигипертензивная, так и липидснижающая терапия.

Результаты *post hoc* анализа исследования EUROPA подтвердили, что добавление к терапии БКК и статинном периндоприла приводит к снижению совокупной вероятности сердечно-сосудистой смерти, ИМ и остановки сердца у пациентов с ИБС на 46% по сравнению с монотерапией периндоприлом ($p=0,023$). Кроме того, отмечено значимое снижение относительного риска общей (58%, $p=0,027$) и сердечно-сосудистой смертности (71%, $p=0,028$) и тенденция к снижению относительного риска ИМ (28%, $p=0,28$) и сердечной недостаточности (41%, $p=0,66$) [20].

В исследовании GREek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation изучалось назначение аторва-

статины 1600 пациентам с ИБС и гиперхолестеринемией. Было показано, что применение аторвастатина по сравнению со стандартной терапией приводит [21] к снижению относительного риска сердечно-сосудистой смерти на 47% ($p=0,0017$) и риска нефатального ИМ на 59% ($p=0,0032$). *Post hoc* анализ исследования был выполнен с участием пациентов, которые получали иАПФ в комбинации со статином или без него (включено 460 и 371 пациент, соответственно). Добавление статины к терапии иАПФ у пациентов с ИБС сопровождалось снижением относительного риска сердечно-сосудистой смерти и нефатального ИМ у пациентов с ИБС на 63% (95% ДИ -78 — -38, $p<0,0001$) [22]. Те же авторы сравнили группы пациентов, получавших статинотерапию в комбинации с иАПФ или без него (460 и 420 пациентов, соответственно). Оказалось, что комбинация иАПФ и статины сопровождается значимым снижением относительного риска развития событий комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ и реваскуляризация) на 38% ($p=0,02$), по сравнению с монотерапией статином. Несмотря на то, что это был исходно не запланированный *post hoc* анализ, полученные результаты подтверждают большую целесообразность комбинированного назначения иАПФ и статины для снижения риска неблагоприятного сердечно-сосудистого события по сравнению с монотерапией указанными классами лекарственных препаратов [22].

Таким образом, у пациентов с АГ применение статинов в дополнение к антигипертензивной терапии позволяет улучшить результаты как вторичной, так и первичной профилактики ССЗ.

В соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению нарушений липидного обмена [23], при отсутствии противопоказаний статины следует назначать всем больным с ССЗ атеросклеротического генеза. С целью первичной профилактики статины рекомендуются прежде всего пациентам очень высокого и высокого ССР, но могут назначаться лицам умеренного и даже низкого риска в зависимости от исходного уровня ХС ЛНП. Доза статины для постоянной терапии подбирается индивидуально с учетом целевого значения ХС ЛНП, которое определяется степенью ССР конкретного пациента, и динамики величины этого показателя в ходе лечения.

Роль приверженности лечению

Сложность терапии пациентов с сочетанием АГ и нарушением липидного обмена заключается в недостаточной их мотивации на соблюдение врачебных рекомендаций по лекарственной терапии и модификации факторов ССР. В Российской Федерации, по данным ряда исследований, около половины пациентов с АГ не соблюдают режим назначенной терапии [24]. При этом до 60% пациентов прекращает прием антигипертензивной терапии в течение первого года,

а в перспективе 5-10 лет только 40% пациентов продолжают принимать антигипертензивные средства [25]. По данным некоторых авторов, среди не приверженных к терапии больных АГ риск госпитализаций, повторных госпитализаций и преждевременной смерти выше в 5,4 раза [26].

По данным исследования SERPHEUS II, только 17,4% пациентов с дислипидемией в Российской Федерации достигают целевых значений ХС ЛНП [27]. Эффективного контроля АГ в нашей стране достигают <20% пациентов [28].

Российские клинические рекомендации “Артериальная гипертензия у взрослых от 2020 года” и рекомендации ESC/ESH по ведению пациентов с АГ 2018г [10, 11] подчеркивают важное значение приверженности к проводимой фармакотерапии, которая играет ключевую роль в достижении целей первичной и вторичной профилактики ССЗ и их осложнений и которая повышается при переходе на режим терапии фиксированными комбинациями (ФК) лекарственных средств (ЛС). Использование ФК ЛС, которые позволяют сократить количество одновременно принимаемых ЛС, позволяет улучшить приверженность больного к лечению и тем самым повысить его эффективность. ФК антигипертензивных ЛС получают все более и более широкое распространение в клинической практике.

Преимущества ФК были продемонстрированы в большом метаанализе, включившем данные 32331 пациентов, страдающих АГ: в нём было показано не только повышение приверженности на 29%, но и повышение эффективности антигипертензивной терапии на 30%, а также снижение количества побочных явлений на 20% [29].

Липертанс представляет собой тройную комбинацию хорошо изученных, обладающих доказанной самостоятельной эффективностью и синергичных в плане воздействия на АГ и гиперхолестеринемии ЛС — периндоприла, амлодипина и аторвастатина.

В открытом проспективном наблюдательном исследовании PAPA-CAD был продемонстрирован положительный клинический эффект ФК периндоприла и амлодипина у пациентов с сочетанием АГ и ИБС. Через 6 мес. терапии произошло значимое снижение АД, улучшение функционального класса стенокардии, повышение переносимости физической нагрузки по данным стресс-теста [30]. Анализ результатов, полученных в подгруппе пациентов, которым в дополнение к комбинации периндоприла и амлодипина назначался аторвастатин, по сравнению с пациентами, не получавшими липидснижающую терапию, выявил большую частоту достижения целевого АД (<140/90 мм рт.ст.) — 82,5% и 78,8% пациентов, соответственно, а также значимые положительные изменения показателей липидного спектра крови. Полученные

данные позволили авторам сделать заключение о благоприятном синергизме периндоприла, амлодипина и аторвастатина.

Клиническая эффективность ФК периндоприл/амлодипин/аторвастатин оценивалась в открытом проспективном наблюдательном исследовании CORAL [31]. В исследование были включены 5869 пациентов с АГ и гиперхолестеринемией. До включения в исследование его участники получали антигипертензивную терапию (но у 92% из них не достигался целевой уровень АД <140/90 мм рт.ст.), а также терапию статинами. После 3 мес. лечения тройной ФК среднее офисное АД значительно снизилось с 158,5/91,7 до 132,2/80,1 мм рт.ст. ($p<0,0001$), а среднее 24-ч АД — с 146,0/82,5 до 132,1/75,6±9,9 мм рт.ст. ($p<0,0001$). Отмечалось и значимое снижение основных показателей липидного спектра крови: общего ХС — с 6,18 до 5,16, ХС ЛНП — с 3,41 до 2,80 и уровня триглицеридов — с 2,26 до 1,82 ммоль/л (для всех показателей $p<0,0001$). Следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев соотношение доз ЛС тройной ФК, выбранное лечащим врачом при инициации терапии ФК, не менялось на протяжении всего времени проспективного наблюдения. Так, комбинацию 5 мг периндоприла, 5 мг амлодипина и 20 мг аторвастатина на 1-м, 2-м и 3-м визитах получали, соответственно, 39,3%, 35,3% и 35,8% участников исследования, а комбинацию 10 мг периндоприла, 10 мг амлодипина и 20 мг аторвастатина — соответственно, 26,8%, 29,4% и 28,9% пациентов. За время наблюдения было зарегистрировано 27 нежелательных явлений у 24 пациентов. Наиболее распространенным побочным эффектом терапии был отек лодыжек (6%), реже отмечались головная боль и головокружение.

Заключение

Одной из предпочтительных комбинаций антигипертензивных препаратов является сочетание иАПФ и БКК. Накопленная обширная доказательная база свидетельствует о том, что клиническая эффективность контроля АГ и снижения риска развития сердечно-сосудистых событий, достигаемая использованием комбинации периндоприла и амлодипина, может быть значимо усилена при дополнительном назначении липидснижающей терапии, в частности, аторвастатина. Комбинированная терапия, включающая три перечисленных ЛС, показана широкому кругу больных, у которых АГ сочетается с ССЗ атеросклеротического генеза или гиперхолестеринемией. Начинать такое лечение при наличии показаний следует как можно раньше, т.к. у лиц молодого и среднего возраста увеличение риска сердечно-сосудистых событий по мере повышения систолического АД выражено сильнее, чем у пациентов пожилого и старческого возраста [32]. Кроме того, доказано повышение эффективности антигипертензивной терапии за счет улучшения приверженности на фоне назначения лекарственных препаратов в составе ФК [29].

Липертанс представляет собой ФК амлодипина, аторвастатина и периндоприла. С учетом фармакокинетики этих лекарственных соединений, Липертанс рекомендуется принимать 1 раз в сутки. Трехкомпонентный состав, удобство применения, хорошая переносимость препарата создают предпосылки для достижения оптимального лечебного эффекта и могут способствовать повышению приверженности пациентов назначенному лечению.

Отношения и деятельность. Материал подготовлен при поддержке АО Сервье.

Литература/References

- Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am. J. Hypertens.* 2000;13(1 Pt. 2):3S-10S. doi:10.1016/s0895-7061(99)00252-6.
- Mason RP Atheroprotective effects of long-acting dihydropyridine-type calcium channel blockers: evidence from clinical trials and basic scientific research. *Cerebrovasc. Dis.* 2003;16 Suppl. 3:11-7. doi:10.1159/000070272.
- Kaplan M, Aviram M. Oxidized low density lipoprotein: atherogenic and proinflammatory characteristics during macrophage foam cell formation. An inhibitory role for nutritional antioxidants and serum paraoxonase. *Clin. Chem. Lab. Med.* 1999;37(8):777-87. doi:10.1515/CCLM.1999.118.
- Eaton CB, Feldman HA, Assaf AR, et al. Prevalence of hypertension, dyslipidemia, and dyslipidemic hypertension. *J. Fam. Pract.* 1994;38(1):17-23.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee 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):2560-72. doi:10.1001/jama.289.19.2560.
- Johnson ML, Pietz K, Battleman DS, Beyth RJ. Prevalence of comorbid hypertension and dyslipidemia and associated cardiovascular disease. *Am. J. Manag. Care.* 2004;10(12):926-32.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE Study Group EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2009;16(2):121-37. doi:10.1097/HJR.0b013e3283294b1d.
- Emberson J, Whincup P, Morris R, et al. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. *Eur. Heart J.* 2004;25(6):484-91. doi:10.1016/j.ehj.2003.11.012.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364:937-52. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
- Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Ferrari R, Pasanisi G, Notarstefano P, et al. Specific properties and effect of perindopril in controlling the renin-angiotensin system. *AJH.* 2005;18:142S-154S. doi:10.1016/j.amjhyper.2005.05.037.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration, Turnbull F, Neal B, Pfeiffer M, et al. Blood pressure-dependent and independent effect of agents that inhibit renin-angiotensin system. *Hypertens.* 2007;25(5):1524-31. doi:10.1097/HJH.0b013e3280bad9b4.
- Chi C, Tai C, Bai B, et al. Angiotensin system blockade combined with calcium channel blockers is superior to other combinations in cardiovascular protection with similar blood pressure reduction: a meta-analysis in 20,451 hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2016;18(8):801-8. doi:10.1111/jch.12771.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre

- randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895-906. doi:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
16. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9364):1149-58. doi:10.1016/S0140-6736(03)12948-0.
17. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J*. 2006;27(24):2982-8. doi:10.1093/eurheartj/ehl403.
18. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet*. 2017;389:2473-8. doi:10.1016/S0140-6736(17)31075-9.
19. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Diseases. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2021-31. doi:10.1056/NEJMoa1600176.
20. Bertrand M, Mourad J-J. Combining perindopril with a calcium channel blocker and a lipid lowering agent significantly decreases mortality: a subgroup analysis of EUROPA. *Circulation*. 2013;128:A18906.
21. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin*. 2002;18:220-8. doi:10.1185/030079902125000787.
22. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. Effect of statins and ACE inhibitors alone and in combination on clinical outcome in patients with coronary heart disease. *J Hum Hypertens*. 2004;18:781-8. doi:10.1038/sj.jhh.1001748.
23. Diagnosis and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian guidelines. VII revision. *Journal of atherosclerosis and dislipidaemias*. 2020;1(38):7-40. (In Russ.) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-40.
24. Ionov MV, Yudin YuS, Avdonina NG, et al. Patient-oriented approach to the assessment of effectiveness of BP telemonitoring and remote consultancy in arterial hypertension: pilot project. *Arterial hypertension*. 2018;24(1):15-28. (In Russ.) Ионов М.В., Юдина Ю.С., Авдонина Н.Г. и др. Пациент-ориентированный подход к оценке эффективности телемониторирования артериального давления и дистанционного консультирования при артериальной гипертензии: пилотный проект. Артериальная гипертензия. 2018;24(1):15-28. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-15-28.
25. Oshpekova EV. Low adherence to the treatment in patients with arterial hypertension: ways to improve it. *Atmosphere. News in cardiology*. 2003;3:33-6. (In Russ.) Ощепкова Е.В. Низкая приверженность больных артериальной гипертензией к лечению: подходы к ее улучшению. Атмосфера. Новости кардиологии. 2003;3:33-6.
26. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001;23(8):1296-310. doi:10.1016/S0149-2918(01)80109-0.
27. Boytsov S, Logunova N, Khomitskaya Y, et al. Suboptimal control of lipid levels: results from the non-interventional Centralized Pan-Russian Survey of the Undertreatment of Hypercholesterolemia II (CEPHEUS II). *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16:158. doi:10.1186/s12933-017-0641-4.
28. Rotar OP, Tolkunova KM, Solntsev VN, et al. May Measurement Month 2019: adherence to treatment and hypertension control in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3745. (In Russ.) Ротарь О.П., Толкунова К.М., Солнцев В.Н. и др. Приверженность к лечению и контроль артериальной гипертензии в рамках российской акции скрининга MMM19 РКЖ, 2020;25(3):3745. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3745.
29. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55(2):399-407. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816.
30. Forster T, Dézsi CA. Short-Term Cardioprotective Effects of the Original Perindopril/Amlodipine Fixed-Dose Combination in Patients with Stable Coronary Artery Disease: Results of the PAPA-CAD Study. *Adv Ther*. 2016;33(10):1771-81. doi:10.1007/s12325-016-0392-8.
31. Simon A, Dézsi CA. Treatment of Hypertensive and Hypercholesterolaemic Patients with the Triple Fixed Combination of Atorvastatin, Perindopril and Amlodipine: The Results of the CORAL Study. *Adv Ther*. 2019;36(8):2010-20. doi:10.1007/s12325-019-01002-8.
32. Rapsomaniki A, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383(9932):1899-911. doi:10.1016/S0140-6736(14)60685-1.