



Оптимальные терапевтические стратегии у коморбидных пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией: роль фиксированных комбинаций

Соколова А. А., Напалков Д. А.

Публикация отражает современную стратегию и возможности применения различных фиксированных комбинаций у коморбидных пациентов с артериальной гипертензией и нарушением липидного обмена. На основе рекомендаций и ключевых рандомизированных исследований предложены алгоритмы назначения комбинированных препаратов в зависимости от клинических характеристик пациентов. В приоритете выбора находится как достижение целевых уровней артериального давления и липопротеидов низкой плотности, так и максимальное влияние на сердечно-сосудистый прогноз и исходы. Безусловно, данные алгоритмы не являются обязательными, и в конкретной клинической ситуации могут быть любые отклонения даже от стандартных схем лечения: альтернативное решение практикующего врача, непереносимость терапии, наличие особых показаний и многое другое. Однако идея дифференцированного подхода к использованию разного рода фиксированных комбинаций крайне полезна в тех случаях, когда необходимо быстрое принятие правильного решения для назначения оптимальной терапии артериальной гипертензии и дислипидемии в условиях недостатка времени для всестороннего взвешивания всех "за" и "против", лежащих в основе любых клинических рекомендаций.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированные комбинации, дислипидемия, статины, эзетимиб, периндоприла эрбумин, индапамид, амлодипин, розувастатин.

Отношения и деятельность: нет.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Соколова А. А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-5938-8917, Напалков Д. А.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-6241-2711.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ДЛП — дислипидемия, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, РКО — Российское кардиологическое общество, РФ — Российская Федерация, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ХС — холестерин.

Рукопись получена 15.11.2023

Рецензия получена 27.11.2023

Принята к публикации 30.11.2023



Для цитирования: Соколова А. А., Напалков Д. А. Оптимальные терапевтические стратегии у коморбидных пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией: роль фиксированных комбинаций. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5712. doi:10.15829/1560-4071-2023-5712. EDN KVDDTY

Optimal treatment strategies in comorbid patients with hypertension and dyslipidemia: the role of fixed-dose combinations

Sokolova A. A., Napalkov D. A.

The publication reflects the modern strategy and potential of various fixed-dose combinations in comorbid patients with hypertension and lipid metabolism disorders. Based on guidelines and key randomized studies, algorithms for prescribing combination drugs are proposed depending on the clinical characteristics of patients. The priority is both to achieve target blood pressure and low-density lipoprotein levels and to maximize the impact on cardiovascular prognosis and outcomes. Of course, these algorithms are not mandatory, and in a specific clinical situation there may be any deviations even from standard treatment regimens as follows: an alternative decision of a practitioner, intolerance to therapy, special indications, and much more. However, differentiated approach to fixed-dose combinations is extremely useful in cases where it is necessary to quickly make the right decision to prescribe optimal therapy for hypertension and dyslipidemia in lack of time to comprehensively weigh all the pros and cons underlying any clinical guidelines.

Keywords: hypertension, fixed-dose combinations, dyslipidemia, statins, ezetimibe, perindopril erbumine, indapamide, amlodipine, rosuvastatin.

Relationships and Activities: none.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Sokolova A. A. ORCID: 0000-0001-5938-8917, Napalkov D. A.* ORCID: 0000-0001-6241-2711.

*Corresponding author:
dminap@mail.ru

Received: 15.11.2023 **Revision Received:** 27.11.2023 **Accepted:** 30.11.2023

For citation: Sokolova A. A., Napalkov D. A. Optimal treatment strategies in comorbid patients with hypertension and dyslipidemia: the role of fixed-dose combinations. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5712. doi:10.15829/1560-4071-2023-5712. EDN KVDDTY

Среди мировых проблем здравоохранения сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему сохраняют одну из лидирующих позиций и относятся к основной причине инвалидизации и смертности в популяции. По данным эпидемиологических ис-

следований, профилактика ССЗ высокоэффективна и является значимым фактором, направленным на минимизацию и снижение числа сердечно-сосудистых событий. За последние 30 лет более половины случаев снижения смертности от ССЗ было связано с коррек-

цией факторов риска (ФР) среди населения, прежде всего, со снижением уровней **артериального давления (АД) и липидных фракций** [1, 2].

Основной стратегией лечения больных артериальной гипертензией (АГ) является максимальное снижение риска развития осложнений. Для достижения этой цели необходимо в первую очередь снижение АД до целевых уровней. Согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО) по диагностике и лечению больных с АГ 2020г, в качестве первого целевого уровня рекомендуется использовать значения АД <140/90 мм рт.ст. у большинства пациентов. При условии, что лечение хорошо переносится, следует стремиться снижать АД до значений 130/80 мм рт.ст. у большинства больных. Целевой уровень диастолического АД <80 мм рт.ст. рекомендован всем больным АГ, вне зависимости от степени риска и наличия сопутствующей патологии [1, 2].

В настоящее время существует 5 основных классов препаратов для лечения АГ: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы (антагонисты) рецепторов к ангиотензину II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК), диуретики и бета-адреноблокаторы.

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы являются наиболее часто используемыми классами препаратов для лечения АГ с большой доказательной базой в отношении кардио-, нефро- и церебропротекции. В рандомизированных клинических исследованиях показана их способность замедлять темпы развития и прогрессирования поражения органов-мишеней. Для иАПФ показана способность снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений, связанных с атеросклерозом [1, 2]. К дополнительным свойствам иАПФ и БРА относится их способность улучшать прогноз при хронической сердечной недостаточности [1, 2].

В клинических рекомендациях ЕОК/ЕОА по лечению больных с АГ 2018г, а также в клинических рекомендациях "Артериальная гипертензия у взрослых" РКО 2020г, сформулированы общие принципы антигипертензивной терапии. Начинать лечение рекомендовано с комбинации как минимум двух лекарственных препаратов (иАПФ/БРА+БКК или иАПФ/БРА+диуретик), предпочтительно в виде фиксированной комбинации для повышения приверженности к лечению. Согласно рекомендациям РКО по ведению пациентов с АГ, для лечения АГ и коррекции сопутствующих ФР требуется назначение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов и препаратов для коррекции других ФР, в частности, статинов (политаблетки, или полипилюли). Так называемые многоцелевые политаблетки содержат несколько препаратов различных групп в одной пероральной лекарственной форме,

что позволяет повысить приверженность к лечению, обеспечивая ежедневный прием эффективных комбинаций сразу нескольких препаратов в достаточных дозах. Таким образом, любой пациент с АГ уже на начальном этапе должен получать фиксированную комбинацию антигипертензивных препаратов, а при наличии дислипидемии (ДЛП) — многоцелевую политаблетку. Исключение составляют ослабленные пожилые пациенты, а также больные с низким риском и АГ 1 степени (особенно если систолическое АД <150 мм рт.ст.). У таких пациентов возможна монотерапия. Второй линией терапии для большинства пациентов является тройная комбинация препаратов: иАПФ/БРА+антагонист кальция+диуретик в 1 таблетке однократно в сутки. В случаях резистентной гипертонии рекомендуется проводить дополнительный диагностический поиск для уточнения причин гипертонии, добавлять к тройной комбинации спиронолактон (25–50 мг/сут.), α - или β -блокаторы, препараты центрального действия или петлевые диуретики [2].

Популяционные исследования в Российской Федерации (РФ) демонстрируют низкий охват населения лечением, недостаточный контроль АД и низкую приверженность проводимому лечению. В работе Шальной С. А. и др. [3], проведенной в рамках целевой Федеральной программы "Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации" в 7 Федеральных округах, было показано, что эффективно контролируют АД не >21% пациентов. Аналогичные результаты были получены и в ходе реализации программы ЭПОХА-АГ [4], продемонстрировавшей, во-первых, рост числа пациентов с АГ за последние 19 лет с 35,5 до 43,3% в популяции в сочетании с неадекватным контролем АД — не >34,9% среди всех леченных пациентов с АГ.

Сегодня в РФ уже проведены исследования по оценке эффективности фиксированных комбинаций. В многоцентровое наблюдательное исследование СИНЕРГИЯ было включено 24008 пациентов с АГ и ДЛП, которым проводилась комбинированная терапия, включающая один из трех препаратов периндоприла (монопрепарат или фиксированная комбинация с индапамидом либо амлодипином) в сочетании с розувастатином. Около 89–95% пациентов достигли целевых цифр систолического АД, и врачи отметили высокую удовлетворенность проводимой терапией. В проспективном исследовании АЛГОРИТМ, включавшем данные по 16788 пациентам из 104 городов РФ, была проведена оценка клинических исходов и переносимости антигипертензивной и гиполипидемической терапии препаратами индапамид/периндоприл, амлодипин/периндоприл, амлодипин/индапамид/периндоприл и розувастатин (воспроизведенные препараты компании КРКА

"Ко-Перинева®"¹, "Дальнева®"², "Ко-Дальнева®"³ и "Роксера®"⁴, соответственно) у пациентов с АГ высокого и очень высокого риска в реальной клинической практике. В нем было продемонстрировано, что применение комбинированной терапии, основанной на фиксированных комбинациях с периндоприлом, позволяет в течение 12 нед. достичь эффективного контроля АД у 93% пациентов с АГ высокого и очень высокого риска при хорошей переносимости лечения [5].

ДЛП является одним из основных ФР раннего развития атеросклероза и как следствие развития сердечно-сосудистых осложнений (ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и т.д.). Наиболее актуальные данные о распространенности нарушений липидного обмена в РФ получены в ходе многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ, проведенного в 13 регионах РФ с включением 21048 человек [6]. Распространенность гиперхолестеринемии (уровень общего холестерина (ХС) >5,0 ммоль/л) в среднем составила 58,4±0,34%. Кроме того, результаты исследования ЭССЕ-РФ показали, что в популяции 25-65-летних 23% имели выраженное повышение уровня общего ХС >6,2 ммоль/л, а повышение уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) >4,2 ммоль/л встречалось в 20,6% [6]. Достижение целевого уровня ХС ЛНП является не менее значимой целью современной стратегии снижения сердечно-сосудистых рисков у пациентов с АГ и ДЛП.

В настоящее время сохраняются проблемы приверженности пациентов не только к антигипертензивной, но и к терапии, направленной на снижение уровня ХС ЛНП. Применение политаблеток отчасти может помочь в решении этой проблемы, повышая не только приверженность пациентов, но и способствуя снижению врачебной инертности и обеспечивая удобство для врача и пациента для назначения длительной терапии. В связи с этим сегодня на фармацевтическом рынке появляется все больше разнообразных комбинаций антигипертензивных препаратов и гиполипидемических средств, которые включают три и более компонента. Как правило,

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ко-Перинева®, таблетки: 0,625 мг + 2 мг; 1,25 мг + 4 мг; 2,5 мг + 8 мг (периндоприл + индапамид + периндоприл) ЛСР-004327/10 от 17.05.2010.

² Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Дальнева®, таблетки: 5 мг + 4 мг; 10 мг + 4 мг; 5 мг + 8 мг; 10 мг + 8 мг (амлодипин + периндоприл) ЛП-001992 от 01.02.2013.

³ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ко-Дальнева®, таблетки: 5 мг + 0,625 мг + 2 мг; 5 мг + 1,25 мг + 4 мг; 5 мг + 2,5 мг + 8 мг; 10 мг + 2,5 мг + 8 мг (амлодипин + индапамид + периндоприл) ЛП-002958 от 16.04.2015.

⁴ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Роксера®, таблетки: 5 мг; 10 мг; 15 мг и 20 мг (розувастатин) ЛП-001450, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблица 1

Фиксированные комбинации компании КРКА

• Индапамид + периндоприл эрбумин (Ко-Перинева®)
• Амлодипин + периндоприл эрбумин (Дальнева®)
• Амлодипин + индапамид + периндоприл эрбумин (Ко-Дальнева®)
• Индапамид + периндоприл эрбумин + розувастатин (Роксатенз-инда)
• Амлодипин + периндоприл эрбумин + розувастатин (Роксатенз-амло)
• Розувастатин + эзетемиб (Роксера® плюс)

компании-производители стараются выпускать различные комбинации препаратов и различные сочетания доз, что позволяет гибко назначать терапию и иметь конкретную фиксированную комбинацию для каждой модели пациента, тем самым обеспечивая персонализированный подход. Реализация такого подхода может быть проиллюстрирована с помощью "линейки" препаратов компании КРКА. В нее входят различные фиксированные комбинации, ключевыми из которых, имеющими отношение к комбинациям с периндоприлом, являются индапамид, амлодипин и розувастатин (табл. 1).

Возможный дифференцированный выбор фиксированных комбинаций в разных клинических ситуациях

Учитывая степень риска, наличие коморбидности, уровень АД, можно достаточно легко составить портреты пациентов, которым рекомендована та или иная фиксированная комбинация. Ниже мы приводим один из вариантов алгоритмического подхода (рис. 1-4) назначения фиксированных комбинаций, который легко может быть внедрен в повседневную практику. Безусловно, данные алгоритмы не являются обязательными, и в конкретной клинической ситуации могут быть любые отклонения даже от стандартных схем лечения: альтернативное решение практикующего врача, непереносимость терапии, наличие особых показаний и многое другое. Однако идея дифференцированного подхода к использованию разного рода фиксированных комбинаций крайне полезна в тех случаях, когда необходимо быстрое принятие правильного решения для назначения оптимальной терапии АГ и ДЛП в условиях недостатка времени для всестороннего взвешивания всех "за" и "против", лежащих в основе любых клинических рекомендаций.

Обсуждение

Периндоприл эрбумин входит в состав 5 фиксированных комбинаций, которые упоминались нами выше. Он относится к липофильным иАПФ и блокирует не только циркулирующие, но и тканевые ренин-ангиотензин-альдостероновые системы. Липофильные свойства позволяют молекулам препарата проникать через фосфолипидный слой мембраны клеток и реализовывать внутриклеточные эффекты. Препарат значительно снижает в плазме и сосудах активность АПФ, в т.ч. фиксированного

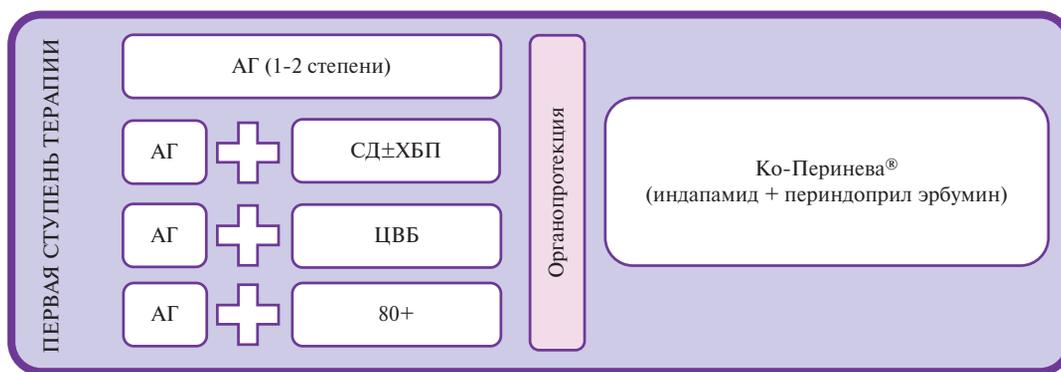


Рис. 1. Первая ступень терапии АГ 1-2 степени повышения АД, высокий риск и/или сопутствующая патология для нелеченых пациентов со старта терапии (или при недостижении целевых цифр АД на текущей терапии) — вариант терапии с помощью фиксированных комбинаций компании КРКА.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек, ЦВБ — цереброваскулярная болезнь.

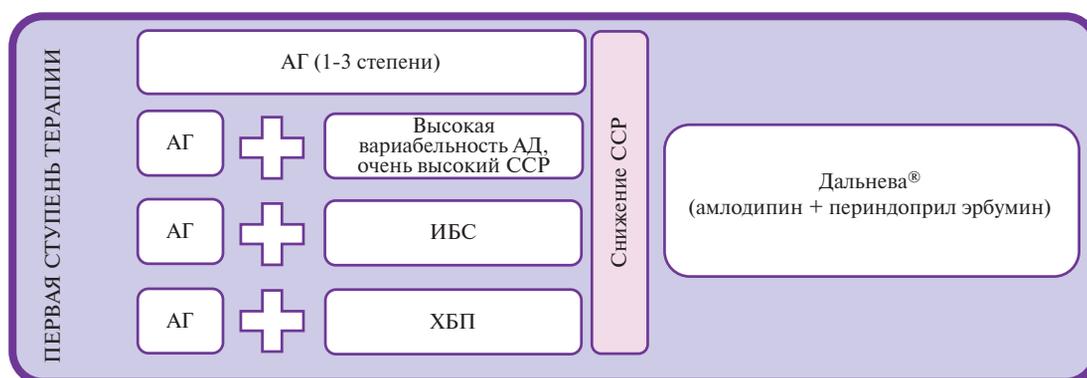


Рис. 2. Первая ступень терапии АГ 1-3 степени повышения АД с сопутствующими заболеваниями для нелеченых пациентов со старта терапии (или при недостижении целевых цифр АД на текущей терапии) с помощью фиксированных комбинаций компании КРКА.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХБП — хроническая болезнь почек.

на эндотелии и адвентиции. Способность периндоприла замедлять процессы повреждения сосудов и прогрессирования атеросклероза, а также корректировать дисфункцию эндотелия, доказана в ряде клинических исследований, в частности, в рамках дополнительных проектов исследования EUROPA (PERSPECTIVE, PERTINENT) [7-10].

Несколько хорошо известных рандомизированных клинических исследований повлияли на стратегию выбора варианта фиксированной комбинации периндоприла эрбумина с индапамидом у пациентов с АГ. В первую очередь это исследование ADVANCE у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, показавшее, что длительное применение комбинации периндоприла с индапамидом у пациентов с сахарным диабетом 2 типа не только влияет на контроль АД, но и снижает риски сердечно-сосудистых осложнений, а также замедляет прогрессирование нефропатии [11]. Данные исследования PROGRESS подтвердили эффективность и безопасность применения периндоприла в комбинации с индапамидом у больных, перенесших инсульт или транзиторную

ишемическую атаку: в сравнении с группой плацебо это сопровождалось достоверным снижением частоты повторных ишемических и геморрагических инсультов различной степени тяжести [12]. И, наконец, в единственном исследовании среди пациентов с АГ старше 80 лет (HYVET) было показано снижение общей смертности на 21%, числа смертельных и не смертельных инсультов на 30%, смертельной и не смертельной сердечной недостаточности — на 64%, смертельных инсультов — на 39% [13].

В основу выбора комбинации периндоприла эрбумина с амлодипином для пациентов с АГ и ИБС лег анализ крупного клинического исследования EUROPA. В подгруппе пациентов, получавших комбинацию периндоприла с амлодипином, было отмечено более выраженное снижение частоты первичной точки и других исходов ИБС, что отражало кардиопротективный эффект периндоприла в сочетании с антиишемическим и антиангинальным эффектами БКК [10].

У пациентов с хронической болезнью почек недиабетического генеза применение комбинации периндоприла с амлодипином может быть ассоци-

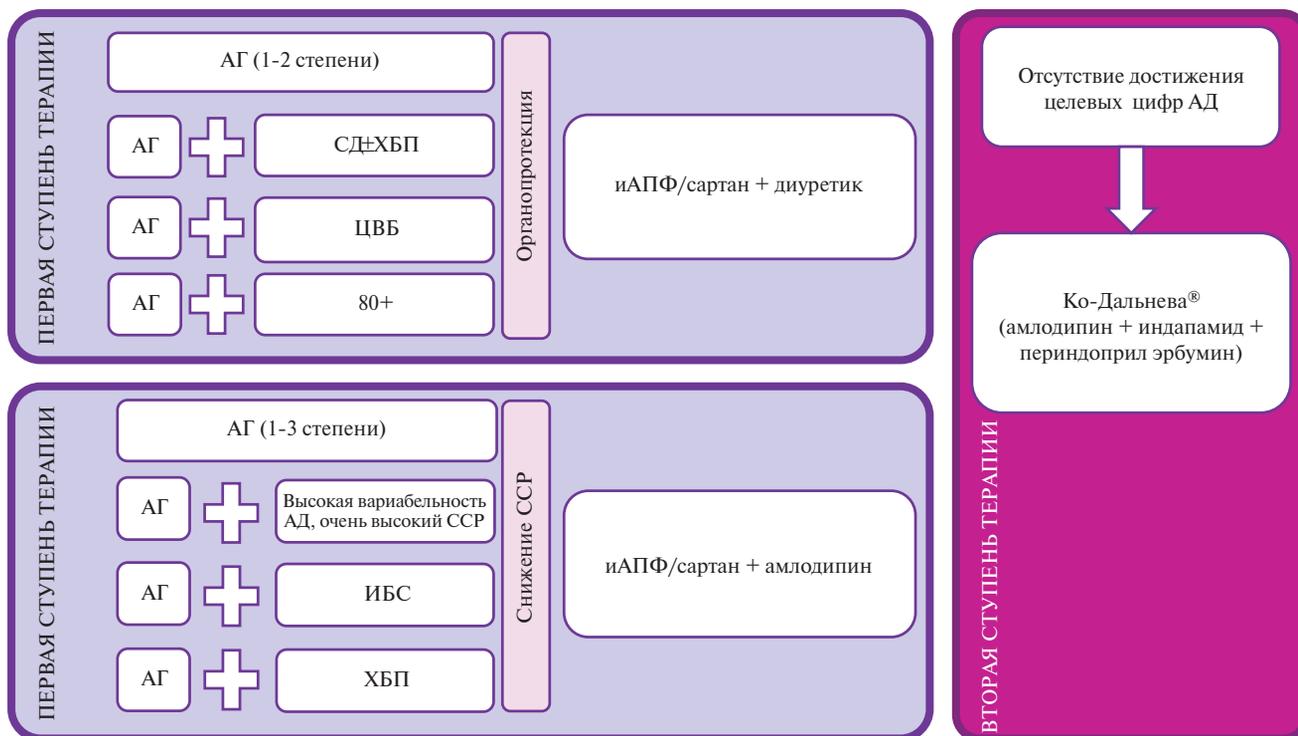


Рис. 3. Переход на вторую ступень терапии АГ (пациенты, не добившиеся целевых цифр АД на двойной терапии).
Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХБП — хроническая болезнь почек, ЦВБ — цереброваскулярная болезнь.

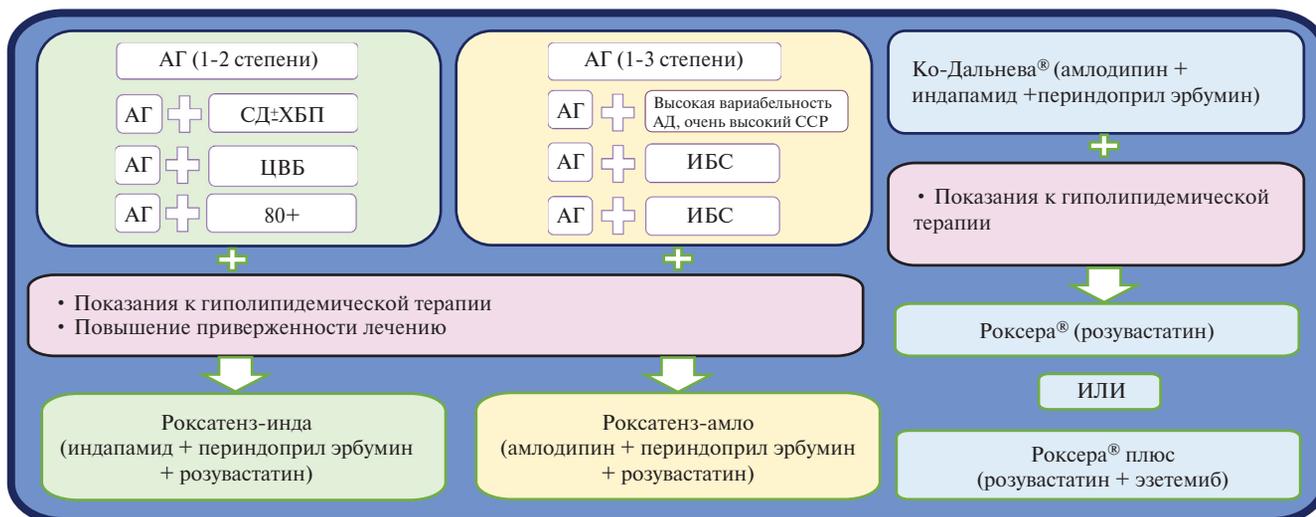


Рис. 4. Терапия "липидензии" — сочетания АГ и ДЛП с помощью многоцелевой политаблетки (на примере препаратов компании КРКА).
Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХБП — хроническая болезнь почек, ЦВБ — цереброваскулярная болезнь.

ировано с нефропротективным эффектом периндоприла. В исследовании ACCOMPLISH комбинация иАПФ с амлодипином более эффективно предотвращала повышение уровня сывороточного креатинина и прогрессирующее снижение функции почек [14].

Антигипертензивные препараты разных классов и разные комбинации антигипертензивной терапии

по-разному влияют на вариабельность АД. Так, в исследовании ASCOT-BLA, которое считают краеугольным с точки зрения изучения влияния вариабельности АД на конечные точки, было показано, что комбинация амлодипина с периндоприлом достоверно в большей степени уменьшает вариабельность АД (на визите, суточную и между визитами) по сравнению

с комбинацией бета-адреноблокаторов с диуретиком, что внесло существенный вклад в различия по влиянию на риск развития инфаркта миокарда и инсульта в пользу комбинации периндоприл+амлодипин [15]. Также в исследовании ACCOMPLISH оценивалась отдаленная эффективность комбинации амлодипин/иАПФ в сравнении с иАПФ/гидрохлоротиазидом у пациентов с систолической АГ [14].

Назначение трехкомпонентной терапии (периндоприл+индапамид+амлодипин) соответствует второй ступени антигипертензивной терапии, при недостижении целевых цифр АД на фоне любого варианта двойной комбинации, как было показано в исследовании PIANIST, среди пациентов, ранее получавших иАПФ/гидрохлоротиазид или БРА/гидрохлоротиазид и не достигавших целевых значений уровня АД, перевод на трехкомпонентную терапию в составе периндоприл/индапамид/амлодипин позволил скорректировать АД, у 81% и 91% пациентов, соответственно [16].

Добавление к вышеописанным комбинациям розувастатина в одной таблетке позволит повысить приверженность к терапии статинами и в большем числе клинических ситуаций приведет к достижению целе-

вых цифр ЛНП. Данная стратегия отражена в рекомендациях ESH 2023 (Рабочая группа Европейского общества по артериальной гипертензии), где рекомендуется с целью первичной профилактики у пациентов с АГ рассмотреть вопрос о применении фиксированных мультикомпонентных комбинаций, содержащих 2 антигипертензивных препарата и статина (с целью снижения ХС ЛНП) — "политаблетки" [17]. А в случае недостижения целевых уровней ЛНП на монотерапии переход на фиксированную комбинацию с эзетимибом позволит усилить гиполипидемический эффект [18].

Заключение

Наличие максимально широкого выбора фиксированных комбинаций компании КРКА (в т.ч. основанных на периндоприле) делает доступной реализацию оптимальных терапевтических стратегий у коморбидных пациентов с АГ и ДЛП в РФ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786
- Shalnova SA, Balanova YuA, Konstantinov VV, et al. Arterial hypertension: prevalence, awareness, antihypertensive pharmaceutical treatment, treatment effectiveness in Russian population. *Russian Journal of Cardiology*. 2006;(4):45-50. (In Russ.) Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2006;(4):45-50.
- Badin YuV, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. ЕРОСНА-АН 1998-2017. Dynamics of prevalence, awareness of arterial hypertension, treatment coverage, and effective control of blood pressure in the European part of the Russian Federation. *Kardiologiya*. 2019;59(15):34-42. (In Russ.) Бадин Ю.В., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. ЭПОСНА-АГ 1998-2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в Европейской части РФ. *Кардиология*. 2019;59(15):34-42. doi:10.18087/cardio.2445.
- Napalkov DA. Russian Trial ALGORITHM: Implementation of Combined Antihypertensive and Hypolipidemic Treatment for Clinical Efficacy Achievement in Routine Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(6):779-88. (In Russ.) Напалков Д.А. от имени участников наблюдательной программы АЛГОРИТМ. Российская наблюдательная программа АЛГОРИТМ: реализация идеи комбинированной антигипертензивной и гиполипидемической терапии для достижения клинического результата в рутинной клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(6):779-88. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-6-779-788.
- Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *Profilakticheskaya Meditsina*. 2016;19(1):15-23. (In Russ.) Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеидов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина*. 2016;19(1):15-23. doi:10.17116/profmed201619115-23.
- Calder JA. Mechanism of antihypertensive action of thiazide diuretics and related drugs: direct vascular effects. *J Drug Dev*. 1992;4(4):189-98.
- Bataillard A, Schiavi P, Sassard J. Pharmacological properties of indapamide: rationale for use in hypertension. *Clin. Pharmacokinet*. 1999;37(Suppl. 1):7-12.
- Campbell DB, Brackman F. Cardiovascular protective properties of indapamide. *Am J Cardiol*. 1990;65:11-27H.
- Fox KM; EUROpean trial. On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362(9386):782-8. doi:10.1016/s0140-6736(03)14286-9.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, 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;370:829-40.
- Chalmers J, Neal B, MacMahon S; PROGRESS Management Committee. PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study): regional characteristics of the study population at baseline. *PROGRESS Management Committee. J Hypertens Suppl*. 2000;18(1):S13-9.
- Peters R, Beckett N, Burch L, et al. The effect of treatment based on a diuretic (indapamide) +/- ACE inhibitor (perindopril) on fractures in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *Age Ageing*. 2010;39(5):609-16. doi:10.1093/ageing/afq071.
- Jamerson K, Bakris GL, Dahlöf B, et al. Exceptional early blood pressure control rates: the ACCOMPLISH trial. *Blood Press*. 2007;16(2):80-6. doi:10.1080/08037050701395571.
- Aalbers J. Reduced blood pressure variability in ASCOT-BPLA trial favours use of amlodipine/perindopril combination to reduce stroke risk. *Cardiovasc J Afr*. 2010;21(2):115.
- Tóth K; PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(2):137-45. doi:10.1007/s40256-014-0067-2. Erratum in: *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(3):239.
- Mancia G, Kreuzer R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023*. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471. EDN VVZOWJ.