

Поветкин С. В., Корнилов А. А.

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия

Возможности оптимизации фармакотерапии больных высокого сердечно-сосудистого риска с использованием фиксированных комбинаций лекарственных средств

В обзоре представлен анализ имеющихся в литературе данных о роли артериальной гипертензии и гиперлипидемии как наиболее важных факторов риска преждевременной инвалидизации и смерти. Демонстрируются факты, указывающие на отсутствие адекватного контроля артериального давления и атерогенных фракций липопротеидов сыворотки крови у значительного числа лиц с указанными факторами риска. В статье рассмотрены перспективы оптимизации фармакотерапии с использованием фиксированных комбинаций лекарственных средств, используемых для лечения больных с артериальной гипертензией и дислипидемией. 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 одной таблетке. Рассматривается реализация такой комплексной оптимизации лечения пациентов с помощью трехкомпонентной фиксированной комбинации.

Ключевые слова Артериальная гипертензия; дислипидемия; фиксированные комбинации; оптимизация терапии; приверженность лечению

Для цитирования Povetkin S.V., Kornilov A.A. Pharmacotherapy optimization opportunities using fixed combinations in patients with high cardiovascular risk. *Kardiologiia*. 2022;62(6):63–69. [Russian: Поветкин С.В., Корнилов А.А. Возможности оптимизации фармакотерапии больных высокого сердечно-сосудистого риска с использованием фиксированных комбинаций лекарственных средств. *Кардиология*. 2022;62(6):63–69]

Автор для переписки Корнилов Арсен Александрович. E-mail: kornilovaa@kursksmu.net

По данным Всемирной организации здравоохранения, артериальной гипертензией (АГ) страдают более 1 млрд человек во всем мире [1]. В 2015 г. АГ стала причиной более 10 млн утраченных жизней [2]. Имеющиеся в мировой литературе данные также указывают на значительный рост бремени, связанного с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ): ишемической болезнью сердца (ИБС), ишемическим и геморрагическим инсультом. Достоверно установлено, что оптимизация фармакотерапии больных АГ обладает весомым потенциалом как в снижении смертности от ССЗ, так и в снижении риска инвалидизации, связанной с этими заболеваниями [3].

Наряду с собственно АГ как причиной смерти дополнительное экспоненциальное увеличение смертности продемонстрировано у больных АГ с наличием других факторов риска (ФР): гиперлипидемии, гипергликемии, факторов образа жизни (ожирение, курение, малоподвижный образ жизни). Немаловажно, что хотя бы один из перечисленных дополнительных ФР имеется как минимум у 80% лиц с АГ [4]. По данным исследования ЭССЕ-РФ, почти 60% взрослых больных АГ имеют атерогенные нарушения состава липопротеидов сыворотки крови [5]. Результаты других российских эпидемиологических исследований подтвердили эту тенденцию и выявили у пациентов с АГ сразу несколько ФР; в частности, преобладали гиперлипидемия, курение и ожирение. По данным отечественного регистра, распространенность этих факторов достигала 76,5% среди лиц мужско-

го и 60,1% – среди лиц женского пола. Указанные факты свидетельствуют о важности своевременной оценки наличия этих ФР у пациентов и назначения им фармакотерапии в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. К сожалению, следует отметить, что в повседневной практике специалисты первичного звена здравоохранения не всегда имеют возможность провести адекватную диагностику и стратификацию риска у больных АГ, в том числе среди лиц, впервые обратившихся к врачу по этому поводу. Как следствие, зачастую этих больных относят к группе умеренного и низкого риска при наличии у них более высокой степени риска, при этом они не получают интенсивной фармакологической коррекции, которая им показана. Можно сделать вывод, что важнейшей задачей оптимизации терапии у таких больных является тщательное обследование с целью адекватной стратификации риска [6–9].

В исследовании INTERHEART показана роль, модифицирующая прогноз у больных АГ, таких ФР, как гипергликемия и гиперлипидемия, выражающаяся в 2–3-кратном увеличении риска развития ССЗ и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при наличии одного из дополнительных факторов, а наличие нескольких ФР у одного пациента приводило к более чем 20-кратному увеличению дополнительного риска развития ССЗ. Эти результаты в очередной раз подчеркивают, что фармакотерапия у больных АГ должна заключаться как в адекватном контроле артериального давления (АД), так и в сни-

жении общего риска развития ССЗ и их осложнений с применением препаратов, влияющих на другие эндогенные факторы риска [10].

Действующие российские и европейские рекомендации по лечению АГ определили целесообразным применение комбинированной антигипертензивной коррекции уже в начале терапии для большинства пациентов с АГ (исключение составили пациенты из группы 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 (РААС) – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) – с блокатором кальциевых каналов или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком. При неэффективности двухкомпонентной терапии должен быть назначен третий антигипертензивный препарат. Применение комбинированной гипотензивной фармакотерапии позволяет обеспечивать эффективный контроль целевых уровней АД наряду с модифицирующим прогноз действием в отношении развития ССЗ и их осложнений [11, 12].

Как уже указывалось, высокая распространенность атеросклероза у больных АГ имеет свои патофизиологические механизмы. Ведущим среди них является дисфункция эндотелия, вследствие чего повышается проницаемость сосудистой стенки для атерогенных липопротеидов, нарушается баланс свертывающих и противосвертывающих компонентов системы гемостаза. Среди причин дисфункции эндотелия особо следует отметить роль гиперактивации РААС, возникающей на ранних этапах гипертонической болезни [13, 14]. Для подавления этой гиперактивации в клинической практике наиболее часто применяются ингибиторы АПФ. Описан ряд плеiotропных эффектов препаратов этого класса, в том числе за счет ингибирования биodeградации брадикинина, коррекции дисфункции эндотелия и антиатеросклеротического действия. Было продемонстрировано, что часть свойств ингибиторов АПФ, модифицирующих прогноз, обеспечивается независимо от снижения АД [15].

Российские рекомендации по дислипидемиям [16], рекомендации Европейского общества кардиологов/Европейского общества атеросклероза (ESC/EAS) по дислипидемии [17] указывают на важность адекватного контроля уровня атерогенных липопротеидов в сыворотке крови у пациентов, получающих лечение по поводу АГ, в первую очередь за счет фармакотерапии статинами на фоне диетологической коррекции. По данным отечественной литературы, даже пациенты из групп низкого и умеренного (по шкале SCORE) риска при более тща-

тельном обследовании, в частности, доплеровском сканировании брахиоцефальных артерий, имели субклинический атеросклероз в 59% случаев [18].

Важность многофакторного подхода к фармакотерапии больных АГ.

Роль приверженности лечению

При наличии у одного больного АГ и дислипидемии одновременно немаловажным является наличие у препаратов, назначаемых такому пациенту, плеiotропных эффектов, обеспечивающих многофакторное влияние на патогенез. В этом плане представляется перспективным то, что амлодипин наряду с гипотензивной эффективностью оказывает антиатеросклеротическое действие [19]. Так, в исследовании CAMELOT почти 2000 пациентов с коронарографически верифицированной ИБС в дополнение к основной терапии получали либо амлодипин по 5–10 мг/сут, либо эналаприл по 10–20 мг/сут, либо плацебо. По результатам двухлетнего исследования внутрисосудистая сонография выявила отсутствие прогрессирования атеросклеротического процесса в группе амлодипина, в то время как больные, получавшие эналаприл, имели тенденцию к такому прогрессированию [20].

В аналогичном по дизайну исследовании PREVENT амлодипин назначали больным ИБС в течение 3 лет. По завершении наблюдения было оценено воздействие препарата на прогрессирование атеросклеротического повреждения коронарных и сонных артерий и связанных с ним осложнений. Установлено, что прием терапии, содержащей амлодипин, статистически значимо снижал уровни критериев субклинического поражения сосудистой стенки, риск госпитализаций по поводу прогрессирования стенокардии и реваскуляризации [21].

Действующие российские и европейские рекомендации по лечению АГ, Российские клинические рекомендации по дислипидемии, рекомендации Европейского общества кардиологов/Европейского общества атеросклероза (ESC/EAS) предложили новые подходы к применению липидснижающей терапии у больных АГ. В частности, наряду с прежней позицией по применению статинов у больных из групп высокого и очень высокого риска, рекомендовано рассмотреть их назначение у пациентов с низким и умеренным риском (каждому больному АГ с 10-летним риском по шкале SCORE >5% рекомендуется начинать сопутствующую терапию статинами, а у больных с 10-летним риском SCORE <1% целесообразно применение статинов для достижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) менее 3 ммоль/л (115 мг/дл). Можно отметить, что такие нововведения расширяют спектр больных АГ, нуждающихся в фармакотерапии статинами. Несмотря на наличие показаний, частота назначе-

ния статинов у больных АГ остается низкой как в Европе, так и в России [11, 12, 16, 17].

Сложность состоит в том, что пациенты с АГ в отсутствие клинически значимых проявлений атеросклеротического процесса не мотивированы на гиполипидемическую терапию. Антигипертензивная терапия многими из них воспринимается как необходимость ввиду существенного ухудшения качества жизни при повышении АД; в то же время изменения показателей липидного состава крови ими не ощущаются, а следовательно, приверженность к липидснижающей терапии остается неудовлетворительной, в абсолютных цифрах ниже, чем к антигипертензивному лечению.

Так, в исследовании EUROASPIRE V была проведена оценка достижения целевых уровней ФР у больных ССЗ. В него включали пациентов из группы высокого риска развития ИБС. Примечательно, что 76% участников сообщили о полной приверженности лечению гипотензивными и/или гиполипидемическими препаратами; несмотря на это, 42% участников по-прежнему не достигли целевых уровней АД, у 71% не был достигнут целевой уровень ХС ЛНП. Одним из выводов, сделанных исследователями, является осознание того, что отсутствие адекватного контроля АД и уровня ХС ЛНП может быть связано как с терапевтической инерцией, так и с отсутствием адекватной приверженности лечению, несмотря на уверения пациентов о наличии последней [22].

В клинических рекомендациях по лечению дислипидемии отмечено, что низкая приверженность фармакотерапии отмечается более чем у 70% больных, принимавших терапию статинами в течение 2 лет [16, 17, 23].

Аналогичные данные продемонстрированы и для лечения АГ как таковой: больные с высокой приверженностью (более 80%) имели более низкий риск развития хронической сердечной недостаточности, ИБС, цереброваскулярных заболеваний, резистентной АГ по сравнению с таковым у лиц с низкой приверженностью [24–27].

Наряду с увеличением риска развития ССЗ при наличии множественных ФР, тенденция к его увеличению при низкой приверженности также имеет экспоненциальный характер. В исследовании K. Herttua и соавт. [28] одновременное несоблюдение режима приема гипотензивных и гиполипидемических лекарственных средств было ассоциировано с более чем 7-кратным увеличением риска развития цереброваскулярных осложнений.

С чем же связана низкая приверженность лечению? Исследователи выделяют в качестве основных факторов отсутствие должной коммуникации с врачом, отсутствие мотивации, социально-экономические причины, занятость; особенно следует выделить сложные схемы лечения, а также недостаточную информированность больного об особенностях его заболевания и преимуществах,

которые могут быть получены с применением адекватной лекарственной терапии [29].

Что может сделать практикующий врач для увеличения у пациента приверженности лечению? Поскольку частота применения и количество принимаемых таблеток напрямую определяют приверженность лечению, одной из наиболее перспективных технологий является тактика упрощения схемы лечения и использования фиксированных комбинаций лекарственных средств. Схемы, по которым требуется многократный прием дозы в день, имеют значительно более низкие показатели приверженности, чем схемы, включающие прием препаратов 1 или 2 раза в день. Сравнительные исследования фиксированных комбинаций по сравнению со свободными комбинациями показали более низкую приверженность к лечению пациентов, принимающих свободные комбинации, по сравнению с фиксированными комбинациями независимо от того, сколько дополнительных препаратов было назначено пациентам, что особенно важно при низкой приверженности у пациентов, получающих антигипертензивные и гиполипидемические лекарственные средства одновременно. К основным преимуществам фиксированных комбинаций относят синергичные фармакодинамические эффекты, хорошо зарекомендовавшие себя в реальных клинических исследованиях; сбалансированную органопroteкцию с учетом возможного множественного поражения органов-мишеней; минимизацию числа принимаемых таблеток или иных терапевтических форм; увеличение приверженности к лечению в связи с обеспечением низкой лекарственной нагрузки; снижение стоимости лечения с применением фиксированных комбинаций по сравнению с покупкой каждого из компонентов комбинации в отдельности и др. [30, 31].

В связи с изложенным действующие международные и отечественные руководства [11, 12, 16, 17] рекомендуют упрощение режима приема препаратов и использование фиксированных комбинаций с целью решения проблемы низкой приверженности у больных АГ из группы высокого риска, в том числе с дислипидемией. Немаловажно то, что применение фиксированных комбинаций позволяет не только задать высокую приверженность на старте терапии, но и обеспечить такую приверженность в долгосрочной перспективе: усредненное повышение приверженности в исследованиях, посвященных этому вопросу, составило 44% по сравнению с приверженностью приему свободных комбинаций [32–34].

Отдельным аспектом комбинированной фармакотерапии является ее безопасность. В исследованиях показано, что вопреки опасениям практикующих врачей в отношении применения фиксированных комбинаций, использование «тактики одной таблетки», в которую в виде рациональной комбинации включены лекарственные средства со взаимодополняющими механизмами действия, сопро-

воздавалось меньшей частотой развития побочных эффектов. Полученные данные могут быть объяснены как возможностью применения меньших доз компонентов, так и синергическим фармакокинетическим и фармакодинамическим взаимодействием [35–37].

Назначая фармакотерапию больному АГ, врач строит выбор с учетом фармакологической активности препаратов, наличия у них органопротективных и плейотропных эффектов, достаточного профиля безопасности, а самое главное – наличия убедительной доказательной базы в улучшении прогноза заболевания. Важность рационального выбора компонентов особенно очевидна при назначении фиксированной комбинации, содержащей гипотензивные и холестеринснижающие препараты одновременно. Вместе с тем не для всех комбинаций гипотензивных лекарственных средств и статинов доказано положительное влияние на снижение риска развития ССО. В этом плане перспективными представляются результаты исследования ASCOT: 19257 больных АГ получали лечение амлодипином и периндоприлом или ателололом и бендрофлуметиазидом. Из них 10 305 пациентов с уровнем общего холестерина $\leq 6,5$ ммоль/л были дополнительно рандомизированы в подгруппу с добавлением 10 мг аторвастатина в сутки или плацебо. В подгруппе, принимавшей аторвастатин, исследователи выявили снижение относительного риска первичной конечной точки в виде несмертельного инфаркта миокарда (ИМ) и фатальной ИБС на 36% (отношение рисков – ОР 0,64; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,50–0,83; $p=0,0005$), общее число ССО на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,69–0,90; $p=0,0005$) и инсультов на 27% (ОР 0,73; 95% ДИ 0,56–0,96; $p=0,024$) [38]. Добавление аторвастатина к комбинации амлодипина и периндоприла по сравнению с плацебо статистически значимо снижало частоту развития ИМ на 53%, в то время как у пациентов, получавших аторвастатин в дополнение к комбинации ателолола и бендрофлуметиазида, такой закономерности не выявили [38]. Данные долгосрочного наблюдения за пациентами, принимавшими участие в исследовании ASCOT-LLA, собранные через 16 лет после рандомизации, продемонстрировали сохраняющиеся преимущества схемы с использованием периндоприла, амлодипина и аторвастатина: снижение риска смерти от ССЗ по сравнению с подгруппой ателолола и бендрофлуметиазида составило 21% [39].

Некоторое время назад на зарубежном фармацевтическом рынке, а затем и в России появилась фиксированная комбинация периндоприла, амлодипина и аторвастатина. Одним из исследований, посвященных оценке эффективности такой фиксированной комбинации в клинической практике, стало обсервационное исследование CORAL [40], в которое были включены более 5 800 больных АГ с повышенными уровнями ХС ЛНП. Среди участников 92% больных не имели контролируемых целевых

уровней АД на момент включения в исследование. Трехмесячная фармакотерапия с применением указанной фиксированной комбинации способствовала снижению средних уровней АД с 158,5/91,7 до 132,2/80,1 мм рт. ст. ($p<0,0001$) и обеспечивала достоверное улучшение показателей липопротеидов сыворотки крови: снижение уровня ХС ЛНП с 3,41 до 2,80 ммоль/л ($p<0,0001$). Следует отметить хорошую переносимость фармакотерапии: из всей выборки наблюдения нежелательные лекарственные реакции были зарегистрированы у 24 больных.

В аналогичном по дизайну исследовании, но с включением больных АГ и ИБС (PAPA-CAD), также были достигнуты положительные результаты. Фармакотерапия с применением фиксированной комбинации периндоприла, амлодипина и аторвастатина в течение 6 мес обеспечивала статистически значимое снижение АД, уменьшение функционального класса стенокардии, увеличение толерантности к физической нагрузке [41, 42].

Заключение

Результаты представленного обзора подтверждают, что фармакотерапия современными сердечно-сосудистыми лекарственными средствами позволяет снизить смертность у больных артериальной гипертензией. Растет количество доказательств того, что комплексное воздействие на факторы риска, в том числе гиполипидемическая терапия статинами, позволяет дополнительно улучшать исходы у таких больных. Сочетание немедикаментозного лечения, антигипертензивной терапии и применения статинов у более широкого круга пациентов позволяет обеспечить раннюю профилактику сердечно-сосудистых заболеваний. В отдаленном прогнозе такой подход может оказаться более эффективным, чем дальнейшая интенсификация фармакотерапии.

Одна из важнейших проблем современной терапии артериальной гипертензии состоит в низкой приверженности назначаемому врачом лечению. Одним из возможных решений проблемы является применение фиксированных комбинаций, содержащих гипотензивные препараты и статины. Имеющиеся в мировой литературе доказательства свидетельствуют о высоком модифицирующем прогноз потенциале и безопасности применения фиксированной комбинации периндоприла, амлодипина и аторвастатина у пациентов с артериальной гипертензией и высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Статья подготовлена при информационной поддержке компании «Сервье», что никоим образом не повлияло на мнение авторов и материал статьи.

Статья поступила 20.03.2022

Время действовать!

Контролируйте АД
и баланс липидов
одной таблеткой¹⁻⁶

[illegible]

1. Al-Makki A, DiPette D, Whelton PK, Murad MH, Mustafa RA, Acharya S et al. Hypertension Pharmacological Treatment in Adults: A World Health Organization Guideline Executive Summary. *Hypertension*. 2022;79(1):293–301. DOI: 10.1161/HYPERTENSION-NAHA.121.18192
2. Stanaway JD, Afshin A, Gakidou E, Lim SS, Abate D, Abate KH et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392(10159):1923–94. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32225-6
3. Vos T, Barber RM, Bell B, Bertozzi-Villa A, Biryukov S, Bolliger I et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2015;386(9995):743–800. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4
4. Teo KK, Rafiq T. Cardiovascular Risk Factors and Prevention: A Perspective From Developing Countries. *Canadian Journal of Cardiology*. 2021;37(5):733–43. DOI: 10.1016/j.cjca.2021.02.009
5. Muromtseva G.A., Kontseva A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G.V., Gatagonova T. M., Duplyakov D.V. et al. The prevalence of non-infectious disease risk factors in the Russian population in 2012–2013. Results of the ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4–11. [Russian: Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4–11]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
6. Oganov R.G., Maslennikova G.Ya., Koltunov I.E., Kalinina A.M. Conditions necessary for effective prevention of cardiovascular and other non-communicable disease in the Russian Federation. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2010;9(6):4–9. [Russian: Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Колтунов И.Е., Калинина А.М. Необходимые условия для профилактики сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9(6):4–9]
7. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshepkova E.V., Shal'nova S.A., Yarovaia E.B., Konradi A.O. et al. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Russian Population of Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiia*. 2014;54(10):4–12. [Russian: Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Конради А.О. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014;54(10):4–12]
8. Posnenkova O.M., Kiselev A.P., Gridnev V.I., Schwartz V.A., Dovgalevskiy P.Ya., Oshchepkova E.V. Blood pressure control in primary care patients with arterial hypertension: analysing the Hypertension Register data. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(3):4–11. [Russian: Посненкова О.М., Киселев А.П., Гриднев В.И., Шварц В.А., Довгалеvский П.Я., Ощепкова Е.В. Контроль артериального давления у больных гипертензией в первичном звене здравоохранения. Анализ данных регистра артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(3):4–11]. DOI: 10.15829/1728-8800-2012-3-4-11
9. Chazova I.E., Oshchepkova E.V. Results of the implementation of the program to combat arterial hypertension in Russia in 2002–2012. *Therapeutic Archive*. 2013;85(1):4–10. [Russian: Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Результаты реализации программы по борьбе с артериальной гипертензией в России в 2002–2012 годах. Терапевтический архив. 2013;85(1):4–10]
10. Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. 2004;364(9438):937–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
12. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):149–218. [Russian: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149–218]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
13. Chowdhury JA, Nessa A, Nessa W, Jerin IA, Tasnim N. Association of Hypertension and Hypercholesterolemia in Patients with Type-2 Diabetes Mellitus. *Mymensingh medical journal*. 2021;30(3):651–6. PMID: 34226451
14. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017;956:511–40. DOI: 10.1007/5584_2016_90
15. Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, Kostis J, Algert C, Moodward M et al. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin–angiotensin system. *Journal of Hypertension*. 2007;25(5):951–8. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3280bad9b4
16. Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Bubnova M.G., Balakhonova T.V. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;1(38):7–40. [Russian: Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7–40]. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
17. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020;41(1):111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
18. Boytsov S.A., Kukharchuk V.V., Karpov Yu.A., Sergienko I.V., Drapkina O.M., Semenova A.E. et al. Subclinical atherosclerosis as a risk factor of cardiovascular events. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(3):82–6. [Russian: Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А., Сергиенко И.В., Драпкина О.М., Семенова А.Е. и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(3):82–6]. DOI: 10.15829/1728-8800-2012-3-82-86
19. Sever PS, Poulter NR, Matorantonakis S, Chang CL, Dahlof B, Wedel H. Coronary heart disease benefits from blood pressure and lipid-lowering. *International Journal of Cardiology*. 2009;135(2):218–22. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.01.036
20. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D et al. Effect of Antihypertensive Agents on Cardiovascular Events in Patients With Coronary Disease and Normal Blood Pressure: The CAMELOT Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2004;292(18):2217–25. DOI: 10.1001/jama.292.18.2217
21. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GBJ, Miller ME et al. Effect of Amlodipine on the Progression of Atherosclerosis and the Occurrence of Clinical Events. *Circulation*. 2000;102(13):1503–10. DOI: 10.1161/01.CIR.102.13.1503
22. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;26(8):824–35. DOI: 10.1177/2047487318825350
23. Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, Virani SS, Lin S, Heidenreich PA. Association of Statin Adherence With Mortality in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiology*. 2019;4(3):206–13. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.4936

24. Williams B, Masi S, Wolf J, Schmieder RE. Facing the Challenge of Lowering Blood Pressure and Cholesterol in the Same Patient: Report of a Symposium at the European Society of Hypertension. *Cardiology and Therapy*. 2020;9(1):19–34. DOI: 10.1007/s40119-019-00159-1
25. Perreault S, Dragomir A, Roy L, White M, Blais L, Lalonde L et al. Adherence level of antihypertensive agents in coronary artery disease. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2010;69(1):74–84. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03547.x
26. Peacock E, Krousel-Wood M. Adherence to Antihypertensive Therapy. *Medical Clinics of North America*. 2017;101(1):229–45. DOI: 10.1016/j.mcna.2016.08.005
27. Parati G, Kjeldsen S, Coca A, Cushman WC, Wang J. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2021;77(2):692–705. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15781
28. Herttua K, Martikainen P, Batty GD, Kivimäki M. Poor Adherence to Statin and Antihypertensive Therapies as Risk Factors for Fatal Stroke. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(13):1507–15. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.044
29. Simon ST, Kini V, Levy AE, Ho PM. Medication adherence in cardiovascular medicine. *BMJ*. 2021;374:n1493. DOI: 10.1136/bmj.n1493
30. Gerbino PP, Shoheiber O. Adherence patterns among patients treated with fixed-dose combination versus separate antihypertensive agents. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2007;64(12):1279–83. DOI: 10.2146/ajhp060434
31. Moreno Juste A, Gimeno Miguel A, Poblador Plou B, González Rubio F, Aza Pascual-Salcedo MM, Menditto E et al. Adherence to treatment of hypertension, hypercholesterolaemia and diabetes in an elderly population of a Spanish cohort. *Medicina Clínica*. 2019;153(1):1–5. DOI: 10.1016/j.medcli.2018.10.023
32. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, Bansilal S, Fernández-Ortiz A, Alvarez L et al. A Polypill Strategy to Improve Adherence: results from the FOCUS project. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(20):2071–82. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.08.021
33. Düsing R, Waeber B, Destro M, Santos Maia C, Brunel P. Triple-combination therapy in the treatment of hypertension: a review of the evidence. *Journal of Human Hypertension*. 2017;31(8):501–10. DOI: 10.1038/jhh.2017.5
34. Macaulay TE, Sheridan E, Ward S. Reconsidering the Polypill for Management of Cardiovascular Risk Factors in Underserved Patients. *Current Cardiology Reports*. 2021;23(3):19. DOI: 10.1007/s11886-021-01448-9
35. Kobalava Zh.D., Troitskaya E.A., Tolkacheva V.V. Combined Therapy of Arterial Hypertension With Triple Fixed-Dose Combination of Amlodipine/Indapamide/Perindopril Arginine in Real Clinical Practice: the Organization and the Main Results of the DOKAZATEL'STVO (Proof) Study. *Kardiologiia*. 2018;58(9):21–30. [Russian: Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А., Толкачева В.В. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием трехкомпонентной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина в клинической практике: организация и основные результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО. *Кардиология*. 2018;58(9):21–30]. DOI: 10.18087/cardio.2018.9.10170
36. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003;326(7404):1427. DOI: 10.1136/bmj.326.7404.1427
37. Bennett A, Chow CK, Chou M, Dehbi H-M, Webster R, Salam A et al. Efficacy and Safety of Quarter-Dose Blood Pressure–Lowering Agents: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hypertension*. 2017;70(1):85–93. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09202
38. Sever P, Dahlof B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *European Heart Journal*. 2006;27(24):2982–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl403
39. Gupta A, Mackay J, Whitehouse A, Godec T, Collier T, Pocock S et al. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. *The Lancet*. 2018;392(10153):1127–37. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31776-8
40. 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. *Advances in Therapy*. 2019;36(8):2010–20. DOI: 10.1007/s12325-019-01002-8
41. 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. *Advances in Therapy*. 2016;33(10):1771–81. DOI: 10.1007/s12325-016-0392-8
42. Dézsi CA. Treatment with triple combination of atorvastatin, perindopril, and amlodipine in patients with stable coronary artery disease: A subgroup analysis from the PAPA-CAD study. *Journal of International Medical Research*. 2018;46(5):1902–9. DOI: 10.1177/0300060518760158