

Семенова А. Е., Сергиенко И. В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, Москва

ЛИЗИНОПРИЛ, АМЛОДИПИН, РОЗУВАСТАТИН – НОВАЯ ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ В БОРЬБЕ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Ключевые слова: фиксированная комбинация, сердечно-сосудистые заболевания, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, лизиноприл, амлодипин, розувастатин.

Ссылка для цитирования: Семенова А. Е., Сергиенко И. В. Лизиноприл, амлодипин, розувастатин – новая фиксированная комбинация в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиология. 2017;57(10):73–79.

РЕЗЮМЕ

Частая потребность в многокомпонентной терапии при лечении сердечно-сосудистых заболеваний делает востребованным фиксированные комбинации препаратов. Фиксированная комбинация розувастатина с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента лизиноприлом и антагонистом кальция амлодипином позволяет эффективно контролировать два основных фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений: артериальную гипертензию и гиперхолестеринемию. Эффективность каждого из компонентов в отдельности и их сочетанного приема в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний была показана в клинических исследованиях. Удобство комбинации лекарств в одной таблетке повышает приверженность к терапии, способствуя регулярному приему всех компонентов лечения и снижая риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Semenova A. E., Sergienko I. V.

National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

LISINAPRIL, AMLODIPINE, ROSUVASTATIN AS A NOVEL FIXED COMBINATION IN THE FIGHT AGAINST CARDIOVASCULAR DISEASE

Keywords: fixed combination; polypill; cardiovascular disease; hypercholesterolemia; arterial hypertension; lisinopril; amlodipine; rosuvastatin.

For citation: Semenova A. E., Sergienko I. V. Lisinopril, Amlodipine, Rosuvastatin as a Novel Fixed Combination in the Fight Against Cardiovascular Disease. Kardiologiia. 2017;57(10):73–79.

SUMMARY

The prevalence of multicomponent therapy in treatment of cardiovascular diseases makes fixed combinations of drugs very useful. The fixed combination of rosuvastatin with ACE inhibitor lisinopril and calcium antagonist amlodipine allows to control effectively two main cardiovascular risk factors: hypercholesterolemia and arterial hypertension. The efficacy of each of the components and their combined administration in primary and secondary prevention of cardiovascular disease has been demonstrated in clinical studies. The convenience of several drugs combination in a single tablet increases adherence to therapy facilitating regular intake of all treatment components and reliably reducing the risk of cardiovascular complications.

Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в большинстве случаев обуславливают необходимость назначения комбинированной терапии, позволяющей влиять на различные звенья патогенеза. При назначении лекарственной терапии врач учитывает наличие факторов риска (ФР) развития заболевания. Контроль модифицируемых ФР развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), таких как артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия (ГХС), курение, ожирение, сахарный диабет (СД), является необходимым условием для снижения вероятности ССО атеросклеротического генеза. Поэтому

часто пациенты получают многокомпонентное лечение, включающее целый ряд лекарственных препаратов. Поскольку самыми распространенными из модифицируемых ФР развития ССЗ являются АГ и ГХС, многие пациенты имеют показания к приему гипотензивных препаратов и статинов. Кроме того, при наличии клинически значимого риска развития ССО статины назначаются и в отсутствие выраженной ГХС [1].

Однако, если течение АГ может быть объективно оценено пациентом в виде подъемов артериального давления (АД), которые часто сопровождаются дискомфортными ощущениями, то нарушения липидного обмена, как пра-

вило, проходят бессимптомно до момента возникновения такого грозного ССО, как инфаркт миокарда (ИМ), либо выявления тяжелого атеросклеротического поражения артерий. Опасность недооценки этого ФР подтверждают данные, представленные на сайте Федеральной службы государственной статистики, где в разделе оперативной информации размещена аналитическая записка «Современные проблемы медицинского обеспечения больных с кардиологическими заболеваниями», учитывающая данные за 2008–2009 гг. В этой записке указано, что среди больных с острым ИМ статины получали только 45% населения Саратовской области, 76 и 38% населения Челябинской области (город и село соответственно) и 84,5% населения Клинского района Московской области [2].

Анализ российской популяции больных хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) недавно был проведен во всемирном регистре CLARIFY, начавшем свою работу в 2010 г., в котором приняли участие 45 стран. В Российской Федерации (РФ) были включены 2249 больных из 43 регионов. Результаты, опубликованные в 2013 г., показали, что по сравнению с другими странами российские больные были моложе и имели больше ФР (см. табл. 1) [3]. Отмечено несколько более редкое назначение гиполипидемической терапии в РФ по сравнению с другими странами: 88% против 93% [3]. Таким образом, широкая потребность в гиполипидемической и гипотензивной терапии не вызывает сомнений.

Фиксированные комбинации

Показано, что назначение препаратов в виде фиксированных комбинаций значительно повышает приверженность пациентов к лечению, а это делает терапию более эффективной [4]. При соединении нескольких компонентов в одну таблетку сохраняются все либо большинство ожидаемых эффектов [5, 6]. Высокая эффективность комбинированной терапии обеспечивается с учетом особенностей действия каждого из ее компонентов. В связи

Таблица 1. Данные всемирного регистра CLARIFY больных с хронической формой ИБС

Показатель	РФ (n=2 249)	Другие страны (n=31 034)	Р
Средний возраст, годы	59,2	64,5	<0,0001
Курение на момент включения в исследование, %	20,9	11,8	
ИМ в анамнезе, %	78,3	58,4	
Дислипидемия, %	77,8	74,6	
Артериальная гипертензия, %	79,6	70,3	
ОХС, ммоль/л	5,0	4,2	
ХС ЛНП, ммоль/л	3,0	2,3	0,08

ИБС – ишемическая болезнь сердца; РФ – Российская Федерация; ИМ – инфаркт миокарда; ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

с этим особое внимание заслуживает зарегистрированная в 2015 г. в РФ первая трехкомпонентная фиксированная комбинация розувастатина с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) лизиноприлом и антагонистом кальция амлодипином (эквамер, «Гедеон Рихтер», Венгрия). Данный препарат представлен в 4 вариантах с различным сочетанием доз амлодипина, лизиноприла и розувастатина: 5, 10 и 10 мг; 5, 10 и 20 мг; 10, 20 и 10 мг; 10, 20 и 20 мг, соответственно.

Выбор компонентов для фиксированной комбинации в препарате эквамер

Выбор в качестве гипотензивного компонента комбинации ингибитора АПФ с антагонистом кальция обоснован результатами проведенных ранее крупных клинических исследований.

Согласно современным клиническим рекомендациям к препаратам первого выбора при АГ относят 5 групп гипотензивных лекарственных препаратов: диуретики, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) [7]. Известно, что монотерапия при АГ эффективна лишь на начальных стадиях заболевания у ограниченного количества лиц, и большинству требуется комбинированная терапия [8]. Опубликованный в 2009 г. мета-анализ более 40 исследований показал высокую эффективность комбинации препаратов гипотензивных препаратов двух классов по сравнению с увеличением дозы одного препарата при монотерапии [9]. Преимуществами начала лечения с комбинированной гипотензивной терапии являются более быстрый ответ у большинства пациентов (что потенциально выигрышно у лиц из группы высокого риска), более высокая вероятность достижения целевых уровней у пациентов с высоким АД и большая приверженность к лечению. Недавно проведенный опрос показал большую приверженность к лечению у лиц на фоне комбинированной терапии по сравнению с теми, кто получает монотерапию [10]. Начало лечения с комбинированной терапии в наибольшей степени оправдано у лиц из группы высокого риска либо с исходно высоким АД [7].

Преимущество комбинации ингибиторов АПФ с антагонистами кальция над комбинацией β -адреноблокаторов с диуретиками в снижении частоты развития ССО у лиц с АГ и ФР было показано в исследовании ASCOT [11], хотя это различие и не было подтверждено в других исследованиях [12, 13]. Все же считается, что комбинация β -адреноблокаторов с диуретиками в большей степени способствует развитию СД у предрасположенных лиц [14]. У лиц с метаболическим синдромом предпочтение следует отдавать ингибиторам АПФ (либо АРА II) и антагонистам кальция в связи с их способностью повышать чувствительность к инсулину.

Недавно опубликованные результаты дополнительного анализа исследования ALLHAT показали снижение на 19% риска возникновения нарушений проводимости сердца (атриовентрикулярная блокада I степени, блокада ножек пучка Гиса, замедление внутрижелудочковой проводимости) на фоне приема ингибитора АПФ лизиноприла по сравнению с диуретиком хлорталидом у лиц старше 55 лет с АГ и другими ФР развития ССО, что предположительно объясняется противовоспалительными свойствами и способностью лизиноприла подавлять фиброз [15].

Преимущество комбинации ингибитора АПФ с антагонистом кальция в снижении числа ССО по сравнению с комбинацией того же ингибитора АПФ с тиазидным диуретиком (в отсутствие различия по АД) было продемонстрировано в исследовании ACCOMPLISH [16]. В дополнение ряд мета-анализов показал высокую эффективность антагонистов кальция в профилактике мозгового инсульта [17–19], хотя в настоящее время это не подтверждено. Ряд контролируемых исследований также продемонстрировал высокую эффективность антагонистов кальция по сравнению с β -адреноблокаторами в замедлении прогрессирования каротидного атеросклероза и гипертрофии левого желудочка.

Целесообразность включения в состав фиксированной комбинированной гипотензивной терапии статина в настоящее время не вызывает сомнений. Показания к назначению статинов рассматриваются у лиц с умеренным, высоким и очень высоким риском развития ССО в зависимости от уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) [1]. Преимущество добавления статинов к гипотензивной терапии было хорошо изучено в исследовании ASCOT-LLA, в котором снижение уровня общего ХС (ОХС) составило 20% [20]. Результаты мета-анализа 26 рандомизированных клинических исследований, в которых участвовали более 170 тыс. пациентов, опубликованные в 2010 г., показали, что снижение уровня ХС ЛНП на каждый 1 ммоль/л на фоне терапии статинами ведет к пропорциональному снижению риска смерти от ИБС на 20% и смерти от всех причин на 10%, а также снижению риска большого числа коронарных событий на 23% и риска развития мозгового инсульта на 17% [21]. При этом отсутствовало увеличение риска смерти от некардиальных причин на фоне приема статинов.

Клиническая эффективность гиполипидемической терапии определяется достигнутым уровнем ХС ЛНП [21]. Именно этим обусловлен выбор розувастатина в качестве гиполипидемического компонента в составе фиксированной комбинации – препарата с максимальным гиполипидемическим эффектом, позволяющим снижать уровень ХС ЛНП на 39–55% при дозах 5–40 мг/сут [22, 23]. В настоящее время это самый «сильный» статин по способности снижать уровень ОХС и ХС ЛНП, с доказанной

способностью также повышать уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП). Терапевтические дозы розувастатина позволяют достигать целевых уровней ОХС и ХС ЛНП у большинства пациентов, при сохранении хорошей переносимости лечения.

Фиксированная двухкомпонентная комбинация амлодипина с лизиноприлом

Опыт применения фиксированной комбинации лизиноприла с амлодипином (препарат экватор, «Гедеон Рихтер», Венгрия) ранее был изучен в открытой многоцентровой проспективной постмаркетинговой наблюдательной программе ЭКСПЕРТ, в которой участвовали 10 тыс. пациентов из 300 медицинских учреждений различных регионов РФ и 1005 врачей [24]. Для окончательного анализа были отобраны 4954 регистрационных карты. До начала лечения с использованием фиксированной комбинации только 76,6% больных получали требуемую гипотензивную терапию: ингибиторы АПФ – 60,56%, АРА II – 11%, β -адреноблокаторы – 41,9%, диуретики – 41,46%, антагонисты кальция – 21,42%. При этом лишь 43,9% больных лечились регулярно. Среди пациентов с исходно недостаточно эффективным гипотензивным лечением были лица из группы высокого и очень высокого риска развития ССО, которым была показана терапия статинами. Так, СД имели 13,4%, стенокардию – 35,59%, ИМ в анамнезе – 10,9%, инсульт – 4,5%, заболевания почек – 11,8%, ГХС >5,0 ммоль/л – 76,7%. Через 1 мес приема комбинированного препарата с фиксированной дозой лизиноприла и амлодипина целевого уровня АД <140/90 мм рт. ст. достигли 51,5% пациентов. У большинства пациентов АД перешло в более низкие градации, что сопровождалось улучшением качества жизни. Частота нежелательных явлений была низкой и составила 1,5%, при этом наиболее частыми были отеки на ногах, головная боль, головокружение и сухой кашель. Таким образом, по результатам наблюдения в медицинских учреждениях РФ, замена предшествующей терапии различными ингибиторами АПФ, АРА II и антагонистами кальция фиксированной комбинацией лизиноприла с амлодипином позволила достичь быстрого, выраженного и безопасного снижения АД и улучшения самочувствия у большинства пациентов с ранее не скорректированным АД.

Трехкомпонентная комбинация амлодипина с лизиноприлом и розувастатином

В 2014 г. были опубликованы результаты небольшого исследования, в котором фиксированная комбинация лизиноприла 10 мг и амлодипина 5 мг (препарат экватор) и розувастатина (препарат мертенил) была изучена у 50 пациентов с эссенциальной АГ и дислипидемией [25]. Средний возраст больных составлял 57,9 года, у 46% имелась стенокардия напряжения I или II функци-

онального класса. Среди больных без ИБС у 54% имелся атеросклероз брахиоцефальных артерий. Через 2 мес лечения средний уровень АД снизился с 164,26/99,38 до 127,14/80,20 мм рт.ст. ($p<0,001$), а также отмечено снижение уровня ОХС на 32,1% и ХС ЛНП на 47,6% ($p<0,001$), триглицеридов на 31,8% ($p=0,04$).

В 2015 г. опубликованы результаты российского исследования ТРИУМВИРАТ по оценке эффективности и безопасности трехкомпонентной комбинации: амлодипина с лизиноприлом (препарат экватор) и розувастатином (препарат мертенил) у больных с АГ и ГХС [26]. В исследование были включены 1165 больных АГ (41% мужчин и 59% женщин) с неконтролируемым АД из 31 региона РФ. Средний возраст участников составил 59,2 года. Критериями включения в исследование были возраст старше 18 лет, наличие эссенциальной АГ, как выявленной впервые с уровнем АД выше 160/100 мм рт.ст., так и установленной ранее на фоне терапии другими гипотензивными препаратами, но с недостаточным контролем АД (выше 140/90 мм рт.ст.). Пациентам назначали комбинацию амлодипина, лизиноприла и розувастатина в определенном дозовом режиме. Эффективность лечения оценивали после 3 мес лечения по достигнутой степени контроля АД и целевому уровню ХС ЛНП. Динамика уровня АД и показателей липидного состава крови представлена на рис. 1 и 2. Исходно, согласно опросу 85% пациентов получали гипотензивную терапию (44% из них лечились нерегулярно) и 0,2% – статины. Через 3 мес лечения целевой уровень АД 140/90 мм рт.ст. и менее был зарегистрирован у 80% больных, уровень ОХС снизился на 25%, уровень ХС ЛНП – на 39%. Отмечено также статистически значимое снижение частоты сердечных сокращений с 72,8 до 68,1 уд/мин. Число приверженных к терапии увеличилось и достигло 64,2% по сравнению с 31,3% больных до начала лечения.

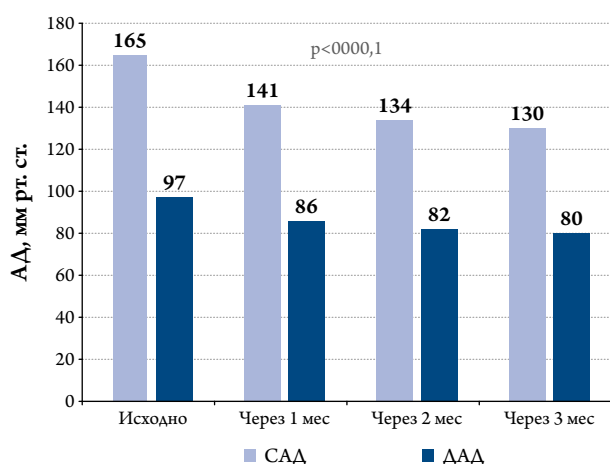


Рис. 1. Динамика АД на фоне приема фиксированной комбинации амлодипина с лизиноприлом.

АД – артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

После 3 мес лечения нежелательные явления наблюдались всего у 7,3% пациентов. Таким образом, фиксированная комбинация гипотензивных и липидснижающего препаратов позволила достигнуть оптимального контроля АД и стойкого гиполипидемического эффекта.

В связи с тем что розувастатин, лизиноприл и амлодипин не метаболизируются в печени, сочетанная терапия этими тремя препаратами была оценена в рандомизированном исследовании у 20 пациентов группы высокого риска развития ССЗ, с метаболическим синдромом и стеатозом печени (неалкогольной жировой болезнью печени) [27]. Стеатоз диагностировали ультразвуковым методом. Комбинированная гипотензивная терапия лизиноприлом и амлодипином была назначена 20 пациентам с АГ 2-й степени, дислипидемией, метаболическим синдромом и стеатозом печени. Из этих пациентов 50% также принимали розувастатин. Период наблюдения составил 6 мес. Через 6 мес терапии офисное АД снизилось с $153,4 \pm 2,9 / 83,3 \pm 2,5$ до $131,0 \pm 2,4 / 79,9 \pm 4,5$ мм рт.ст. ($p=0,001$ для систолического АД). По данным суточного мониторингирования, АД снизилось с $153,6 \pm 3,6 / 89,5 \pm 3,2$ до $127,1 \pm 3,0 / 73,5 \pm 2,9$ мм рт.ст. ($p=0,002$), нормализовалось у 85% пациентов. Прием розувастатина позволил снизить уровень ХС ЛНП до целевого $<2,5$ ммоль/л у всех больных, а у 45% из этих пациентов стал ниже 1,8 ммоль/л. Через 6 мес терапии розувастатином уровень печеночных трансаминаз был в пределах нормы, в том числе у 3 пациентов с исходно повышенным уровнем аланинаминотрансферазы (АлАТ). Активность АлАТ снизилась с $33,7 \pm 4,3$ до $23,2 \pm 3,5$ ед/л ($p=0,01$). Уровень щелочной фосфатазы снизился с $65,4 \pm 4,1$ до $51,1 \pm 6,9$ ед/л ($p=0,02$). Показатель фиброза печени (NAFLD Fibrosis) не изменился ($-0,9 \pm 0,2$ и $-0,9 \pm 0,2$; $p>0,05$). Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) снизился с $4,2 \pm 0,4$ до $2,9 \pm 0,4$ ($p=0,02$).

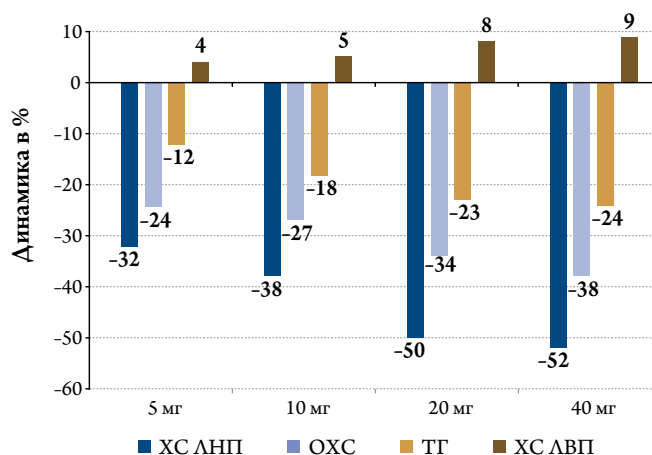


Рис. 2. Динамика липидных показателей через 3 мес приема розувастатина в дозах 5–40 мг/сут.

ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды.



АМЛОДИПИН | ЛИЗИНОПРИЛ | РОЗУВАСТАТИН

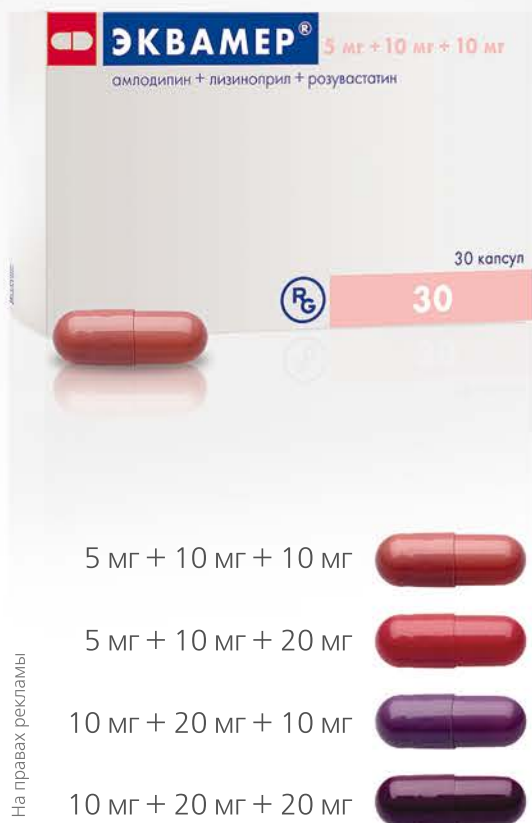
1 капсула 1 раз в день
**УВЕРЕННОСТЬ ВРАЧА,
УДОБСТВО ПАЦИЕНТА!**

Эквaмер® – единственная
тройная фиксированная
комбинация для комплекс-
ной терапии пациентов
с артериальной гипертонией
и дислипидемией^{1,2}



ВЕСОМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

- ◆ Суточный контроль артериального давления и холестерина²⁻⁴
- ◆ Благоприятный профиль безопасности⁴
- ◆ Увеличение приверженности к терапии благодаря однократному приему⁵



5 мг + 10 мг + 10 мг

5 мг + 10 мг + 20 мг

10 мг + 20 мг + 10 мг

10 мг + 20 мг + 20 мг

На правах рекламы

1. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS>

2. См. инструкцию по медицинскому применению препарата Эквaмер®.

3. Карпов Ю.А. Кардиология. 2015; 55(9): 10–15.

4. Карпов Ю.А. ПМЖ. 2015; 27: 1581–83.

5. Mancia G. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2013; 34: 2194.

В 2016 г. были опубликованы результаты проспективного наблюдения, проведенного в Венгрии, длительностью 6 мес [28]. Участвовали пациенты с легкой и умеренной АГ и ГХС, имеющие высокий и очень высокий риск развития ССО и принимавшие фиксированные комбинации лизиноприла и амлодипина (10/5, 20/5 или 20/10 мг/сут) с розувастатином (10 или 20 мг/сут). Через 6 мес лечения 91% больных из 2241 достигли целевого уровня АД <140/90 мм рт. ст., при этом целевой уровень ХС ЛНП <3, <2,5 и 1,8 ммоль/л был достигнут у 67, 49 и 40% пациентов соответственно. Частота развития побочных эффектов была невысока (4,4%). Таким образом, были продемонстрированы высокая эффективность и хорошая переносимость данной комбинации.

Способность данной трехкомпонентной комбинации (амлодипин, лизиноприл и розувастатин) повышать эластичность артерий была подтверждена в исследовании у 66 пациентов старше 40 лет с АГ и атеросклерозом брахиоцефальных артерий [29]. За 6 мес наблюдения на фоне снижения уровня ОХС с 6,2 до 4,2 ммоль/л, ХС ЛНП с 4,1 до 2,2 ммоль/л ($p < 0,001$) отмечено достоверное улучшение параметров жесткости артериальной стенки как на плечелодыжечном, так и на каротидно-фemorальном сегменте: снижение скорости пульсовой волны и индекса аугментации (табл. 2). Как видно по исходно повышенному уровню ХС, большинство больных в данном исследовании, несмотря на наличие атеросклероза брахиоцефальных артерий (что автоматически относит пациентов к группе высокого и очень высокого риска развития ССО [1]), не получали адекватную гиполипид-

Таблица 2. Динамика показателей артериальной жесткости у лиц с артериальной гипертензией и атеросклерозом брахиоцефальных артерий через 6 мес приема тройной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина

Параметр	Исходно	Через 6 мес	p
СПВпл, м/с	13,6 (12,5; 15,9)	12,9 (11,8; 14,2)	<0,001
СПВкф, м/с	11 (9; 12,2)	9,4 (8,4; 10,2)	
ИА	31 (25; 35)	26 (21; 32)	<0,05

СПВпл – скорость пульсовой волны на плече-лодыжечном сегменте; СПВкф – скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте; ИА – индекс аугментации; данные представлены как медиана (25% перцентиль; 75% перцентиль).

демическую терапию. Авторы объясняют это возможной недооценкой тяжести риска развития ССО и низкой приверженностью пациентов к приему статинов, что позволяет нивелировать назначение статинов в составе фиксированной комбинации.

Заключение

Появление препаратов с фиксированными комбинациями открывает новые перспективы в повышении эффективности лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями за счет лучшей приверженности к нему и гарантированности воздействия. Результаты клинических исследований показывают, что трехкомпонентная комбинация амлодипина, лизиноприла и розувастатина в составе препарата эквамер может успешно применяться у лиц из группы высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, положительно влияя на прогноз.

Сведения об авторах:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, Москва

Отдел проблем атеросклероза

Семенова А. Е. – к.м.н., мл.н.с. отдела.

Сергиенко И. В. – д.м.н., вед.н.с. отдела.

E-mail: an.sem@mail.ru

Information about the author:

National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Igor V. Sergienko – MD, PhD, DMSc.

E-mail: an.sem@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Diagnosis and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian guidelines. VI revision. Moscow: 2017;44p. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. Москва: 2017;44с).
2. Federal Service of State Statistics. Modern problems of medical care for patients with cardiac diseases. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rossstat/ru/materials/news/doc_1275037076672. Accessed July 19, 2017. Russian (Федеральная служба государственной статисти-

ки. Современные проблемы медицинского обеспечения больных с кардиологическими заболеваниями. 19 июля 2017).

3. Shal'nova S. A., Oganov R. G., Steg P. G., Ford I. Coronary artery disease in Russia: today's reality evidenced by the international CLARIFY registry. *Kardiologiia* 2013;53 (8):28–33. Russian (Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стэг Ф.Г., Форд И. от имени участников регистра CLARIFY. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. *Кардиология* 2013;53 (8):28–33).
4. Gupta A. K., Arshad S., Poulter N. R. Compliance, safety and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents:

- a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55:399–407. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816.
5. Indian Polycap Study (TIPS), Yusuf S., Pais P., Afzal R. et al. Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double blind, randomised trial. *Lancet* 2009;373:1341–1351. DOI: 10.1016/S0140-6736 (09) 60611-5.
6. Yousefpour A., Modarress H., Goharpey F., Amjad-Iranagh S. Combination of anti-hypertensive drugs: a molecular dynamics simulation study. *J Mol Model* 2017;23 (5):158. DOI: 10.1007/s00894-017-3333-9.
7. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34 (28):2159–2219. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs151.
8. Mancia G., DeBacker G., Dominiczak A. et al., 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25 (6):1105–1187. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3281fc975a.
9. Wald D.S., Law M., Morris J.K. et al. Combination therapy vs. mono-therapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290–300. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.09.038.
10. Corrao G., Parodi A., Zambon A. et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010;28 (7):1584–1590. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328339f9fa.
11. Dalhof B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs. atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906. DOI: 10.1016/S0140-6736 (05) 67185-1.
12. ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–2997.
13. Hansson L., Hedner T., Lund-Johansen P. et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359–365.
14. Mancia G., Grassi G., Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006;24 (1):3–10.
15. Dewland T.A., Soliman E.Z., Davis B.R. et al. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) Collaborative Research Group. Effect of the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) on Conduction System Disease. *JAMA Intern Med* 2016;176 (8):1085–1092. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.2502.
16. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359 (23):2417–2428. DOI: 10.1056/NEJMoa0806182.
17. Verdecchia P., Reboldi G., Angeli F. et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Calcium Channel Blockers for Coronary Heart Disease and Stroke Prevention. *Hypertension* 2005;46 (2):386–392.
18. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338: b1665. DOI: 10.1136/bmj.b1665.
19. Turnbull F., Neal B., Algert C. et al.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165 (12):1410–1419. DOI: 10.1001/archinte.165.12.1410.
20. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. ASCOT Investigators. 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;361:1149–1158.
21. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Emberson J. et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376 (9753):1670–1681. DOI: 10.1016/S0140-6736 (10) 61350-5.
22. Barter P.J., Brandrup-Wognsen G., Palmer M.K., Nicholls S.J. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res* 2010;51 (6):1546–1553. DOI: 10.1194/jlr.P002816.
23. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al.; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003;92 (2):152–160.
24. Glezer M.G., Vygodin V.A., Avakian A.A., Prokof'eva E.B. Results of the Russian EKSPERT program: post-marketing supervision over efficacy and influence of the preparation Ekvator on quality of life at out-patients with arterial hypertension. *Kardiologiya* 2014;54 (3):15–22. Russian (Глезер М.Г., Выгодин В.А., Авакян А.А., Прокофьева Е.Б., от лица участников исследования. Результаты российской Программы ЭКСПЕРТ (Постмаркетинговое наблюдение за Эффективностью и влиянием Препарата Экватор на качество жизни у пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторной практике). *Кардиология* 2014;54 (3):15–22).
25. Galeeva Z.M., Galiavich A.S. A fixed-dose lisinopril and amlodipine combination in conjunction with rosuvastatin in patients with hypertensive disease and coronary heart disease. *Ter Arkh* 2014;86 (9):71–76. Russian (Галеева З.М., Галиевич А.С. Фиксированная комбинация лизиноприла с аmlодипином в сочетании с розувастатином у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив* 2014;86 (9):71–76).
26. Karpov Y.A. Study TRIUMVIRATE: Reducing the Risk of Cardiovascular Events in Hypertensive Patients Using Triple Combination Antihypertensive and Lipid-Lowering Drugs. *Kardiologiya* 2015;55 (9):10–15. Russian (Карпов Ю.А. от имени врачей-участников программы. Исследование ТРИУМВИРАТ: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией с помощью трехкомпонентной комбинации антигипертензивных и липидснижающих препаратов. *Кардиология* 2015;55 (9):10–15).
27. Baranova E.I., Berezhina A.V., Melioranskaya E.I., Polyakova E.A. Safety and Efficacy of Amlodipine, Lisinopril and Rosuvastatin Therapy in Patients With Metabolic Syndrome and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Kardiologiya* 2015;55 (10):68–75. Russian (Баранова Е.И., Березина А.В., Мелиоранская Е.И., Полякова Е.А. Эффективность и безопасность аmlодипина, лизиноприла и розувастатина у пациентов с метаболическим синдромом и стеатозом печени. *Кардиология* 2015;55 (10):68–75).
28. Konyi A., Sarszegi Z., Hild G., Gaszner B. Safety and effectiveness of combined antihypertensive and cholesterol-lowering therapy in high-/very high-risk patients. *J Comp Eff Res* 2016;5 (4):355–364. DOI: 10.2217/ce-2016-0003.
29. Blankova Z.N., Aslanian N.S., Smolianinova N.G., Ageev F.T. Treatment of patients with high cardiovascular risk: a modern view on combined therapy. *Systemic Hypertension* 2017;14 (1):12–16. Russian (Бланкова З.Н., Асланян Н.С., Смолянинова Н.Г., Агеев Ф.Т. Современный подход к лечению больных высокого сердечно-сосудистого риска: возможности комбинированной терапии. *Системные гипертензии* 2017;14 (1):12–16).

Поступила 15.06.17 (Received 15.06.17)