

# Оптимальная медикаментозная терапия хронического коронарного синдрома: реальности и перспективы

Лебедев П.А.\*, Петрухина И.К., Гаранин А.А., Паранина Е.В.

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Комбинированная терапия является стандартом лечения фактически всех актуальных неинфекционных заболеваний, прежде всего хронической ишемической болезни сердца, в современной терминологии – «хронического коронарного синдрома» (ХКС), артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета. Необходимость в комбинации лекарственных средств еще больше возрастает при коморбидности, что является типичной ситуацией в клинической практике. Накопленный в последнее время материал требует пересмотра возможности методов чрескожного коронарного вмешательства и коронарного шунтирования в продлении жизни пациентов с ХКС, акцентируя внимание на обеспечении оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) для каждого пациента, основанной на длительном лечении антиагрегантами, статинами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента /блокаторами рецепторов к ангиотензину, бета-адреноблокаторами. ОМТ, направленная на предотвращение сердечно-сосудистых событий и купирование симптоматики у пациентов с ХКС, требует максимальной приверженности к лечению – ключевого фактора достижения терапевтических целей. Недостаточная приверженность пациентов к предписанной терапии и ее отсутствие – главные барьеры увеличения выживаемости пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в первичной и вторичной профилактике в России, о чем свидетельствуют многочисленные регистры. Стремление врача к индивидуализации лечения, неизбежно усложняющее схему применения препаратов, отодвигает на второй план обеспечение приверженности пациентов к лечению. В итоге, недостаточная приверженность пациента к каждому из лекарственных препаратов разрушает применимость концепции ОМТ. Большим достижением современного этапа развития клинической кардиологии и фарминдустрии является возможность предлагать пациентам оптимальные фиксированные комбинации (ФК) с точки зрения эффективности, переносимости, межлекарственных взаимодействий, удобства применения. В статье дано обоснование возможного решения этой ключевой проблемы путем применения ФК лекарственных средств, принадлежащих к различным фармакологическим группам (лизиноприл, амлодипин, розувастатин), каждый из которых обладает плеiotропными эффектами, обеспечивает мультитаргетный характер воздействия при однократном приеме, с возможностью индивидуализации терапии, которая обеспечивается различными вариантами их дозировок.

**Ключевые слова:** комбинированная терапия, фиксированные комбинации, мультитаргетные препараты, хронический коронарный синдром, вторичная профилактика, приверженность.

**Для цитирования:** Лебедев П.А., Петрухина И.К., Гаранин А.А., Паранина Е.В. Оптимальная медикаментозная терапия хронического коронарного синдрома: реальности и перспективы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(3):498-506. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-17.

## Optimal Medical Therapy for Chronic Coronary Syndrome: Realities and Prospects

Lebedev P.A.\*, Petrukhnina I.K., Garanin A.A., Paranina E.V.

Samara State Medical University, Samara, Russia

Combination therapy is the standard of treatment for virtually all current non-communicable diseases, primarily chronic coronary heart disease, in modern terminology – "chronic coronary syndrome" (CSS), arterial hypertension, chronic heart failure, diabetes mellitus. The need for a combination of drugs increases even more with comorbidity, which is a typical situation in clinical practice. The recently accumulated material requires a review of the possibility of percutaneous coronary intervention and coronary bypass surgery in prolonging the life of patients with CCS, focusing on providing optimal medical therapy (OMT) for each patient with CCS, based on long-term treatment with antiplatelet agents, statins, angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers, beta-blockers. OMT aimed at preventing cardiovascular events and relieving symptoms in patients with CCS requires maximum commitment – a key factor in achieving therapeutic goals. Insufficient adherence of patients to prescribed therapy and its absence are the main barriers to increasing the survival rate of patients with cardiovascular diseases in primary and secondary prevention in the Russian Federation, as evidenced by numerous registers. The desire of the doctor to individualize treatment, which inevitably complicates the use of drugs, pushes patient adherence to treatment into the background. As a result, the patient's lack of commitment to each of the pharmaceuticals destroys the applicability of the OMT concept. A great achievement of the current stage of development of clinical cardiology and the pharmaceutical industry is the ability to offer patients optimal single pill combinations (SPC) in terms of effectiveness, tolerability, drug interactions, and ease of use. The article substantiates the prospects for a successful solution of this key problem by using a new generation of SPC components belonging to different pharmacological groups. The combination of three components (lisinopril, amlodipine and rosuvastatin), each of which has pleiotropic effects, provides a multi-targeted effect with a single dose, with the possibility of individualization of therapy, which is provided by four dosage options within this SPC.

**Key words:** combination therapy, single pill combinations, multi-target drugs, chronic coronary syndrome, secondary prevention, adherence to treatment.

**For citation:** Lebedev P.A., Petrukhnina I.K., Garanin A.A., Paranina E.V. Optimal Medical Therapy for Chronic Coronary Syndrome: Realities and Prospects. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(3):498-506. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-17.

Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): palebedev@yahoo.com

Received/Поступила: 31.05.2021

Accepted/Принята в печать: 03.06.2021

## Введение

В соответствии с данными исследования по глобальному бремени заболеваний сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) ответственны за треть смертности в мире, при этом доминирующими причинами являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульты [1].

Хронический коронарный синдром (ХКС) – объединяет все формы хронической ИБС в противовес острому коронарному синдрому (ОКС). Это определение пришло на смену «стабильной ИБС» ввиду того, что ИБС, как хроническое заболевание, является динамическим процессом с различным сердечно-сосудистым риском (ССР). Поэтому появилась необходимость в выделении клинических состояний, отражающих этапы заболевания и различную степень риска пациента с хронической ИБС с целью формирования оптимального диагностического и терапевтического подхода в каждой из выделенных 6 групп. К общим подходам, применимым ко всем категориям пациентов, относится стратегия немедикаментозных воздействий на известные факторы риска, а также оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ). «ОМТ может быть обозначена как лечение, которое контролирует симптомы и предотвращает связанные с ХКС сердечные события при максимальной приверженности пациента и минимальных нежелательных явлениях» [2]. Это определение подчеркивает высокую приверженность пациента к лечению как необходимый элемент ОМТ. Профилактика ССЗ, включая острый инфаркт миокарда (ИМ) и смертность от ИБС, направлена, в первую очередь, на снижение частоты острых тромботических событий и развития дисфункции левого желудочка. Профилактика этих заболеваний является ключевой медико-социальной проблемой в России, в том числе обуславливающей значительные экономические потери. Артериальная гипертензия (АГ) и гиперхолестеринемия рассматриваются главными модифицируемыми факторами ССР в первичной и вторичной кардиоваскулярной профилактике. Анализ смертности в России демонстрирует существенный вклад гиперхолестеринемии в экономику страны с суммарными потерями в 1,3 трлн. руб. ежегодно, из которых 97,7% составляют потери вследствие преждевременной смертности и снижения производительности труда [3]. Тем не менее, в реальной отечественной клинической практике распространенность АГ и гиперхолестеринемии, отсутствие достижения целевых уровней, и сопряженная с ними частота осложнений и летальности остаются высокими без тенденции к заметным изменениям.

Целью работы является актуализация ОМТ у пациентов с ХКС, с обсуждением концепции мультитаргетных фиксированных комбинаций (ФК), как эффективного способа повышения приверженности пациентов к

лечению, которая должна рассматриваться как масштабное явление – главный барьер к достижению целей снижения сердечно-сосудистых исходов.

## Барьеры медикаментозной коррекции основных факторов сердечно-сосудистого риска во вторичной профилактике

Достижение целевых уровней сердечно-сосудистых факторов риска, минимизирующее их влияние на прогноз, является краеугольным камнем вторичной кардиоваскулярной профилактики. Параметрам липидного профиля и АД в существующих рекомендациях по ХКС отводится основное значение. Тем не менее, в реальной клинической практике в России применимость статинов и антигипертензивных препаратов не соответствует требованиям стандартов.

В регистре РЕКВАЗА, организованном в Рязанской области, выявлено несоответствие врачебных назначений клиническим рекомендациям. Из 2548 амбулаторных пациентов с ИБС статины назначены в 28,7%, перенесшим ИМ – в 42,3%, при повторном ИМ – в 50%, при перенесенном мозговом инсульте – в 9,8%, больным сахарным диабетом (СД) – в 18,9% [4].

Другой причиной отсутствия должной терапии является недостаточная приверженность пациентов к лечению, особенно в отношении приема статинов. В Российскую программу ЭФФОРТ включались пожилые ( $\geq 65$  лет) пациенты (с преобладанием возрастной категории 65-74 года – 81,1%) с атерогенной гиперхолестеринемией и документированной ИБС, которым однозначно показана терапия статинами. При этом каждый третий пожилой пациент перенес ИМ. У 93% пожилых имелась АГ. В тоже время реально активный прием статинов пожилыми пациентами осуществляется в первые 3 мес, далее по мере отдаления от визита инициации терапии приверженность к ней резко снижалась. После трех месяцев прием статинов прекратили 34,2% пациентов, в период с четырех месяцев до 1 года – 69,9%, между 1 и 5 годами – 72,7%, а после 5 лет практически большинство (93,1%) [5].

У больных ОКС, включенных в Федеральный регистр в 2015 г., определялась частота нарушений липидного обмена, применения статинов и достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП  $< 1,8$  ммоль/л) в соответствии с Европейскими Рекомендациями по дислипидемии 2016 г. Включено 924 пациента, 554 из них старше 60 лет (средний возраст  $65 \pm 12$  лет. Факторы риска атеросклероза распределились следующим образом: АГ выявлена у 85%, гиперхолестеринемия – у 48%, гипертриглицеридемия – 38%, СД 2 типа – 17%, курение в настоящем и прошлом – 44%. В среднем, общий холестерин крови –  $5,2 \pm 1,4$  ммоль/л, триглицериды –  $1,7 \pm 1,0$  ммоль/л, ХС ЛПНП –  $3,4 \pm 1,2$  ммоль/л.

Среди включенных 70% участников имели в прошлом указание на ССЗ, а 29% человек ранее перенесли ИМ. Только 20% из общего количества участников принимали статины на момент поступления в стационар и лишь треть больных с имеющимися ранее ССЗ [6]. Пациенты с подтвержденной ИБС рассматриваются как имеющие очень высокий риск ССЗ, и лечение статинами должно быть предусмотрено независимо от исходного уровня ХС ЛПНП. Последние редакции рекомендаций ESC/EAS для вторичной профилактики пациентам очень высокого риска ставят задачей снижение ХС ЛПНП, как минимум, на  $\geq 50\%$  от исходного уровня, а рекомендованные целевые показатели ХС ЛПНП составляют  $< 1,4$  ммоль/л ( $< 55$  мг/дл). Для пациентов, имеющих ССЗ атеросклеротического генеза, которые перенесли второе сосудистое событие в течение 2 лет (не обязательно того же характера, что и первое событие) на фоне приема максимальной переносимой дозы статина, целевым уровнем ХС ЛПНП может быть показатель  $< 1$  ммоль/л ( $< 40$  мг/дл) [7].

Целевые параметры АД у пациентов с ИБС также становятся более жесткими. В исследовании CLARIFY оптимальными оказались уровни 120-130 и 80-85 мм рт.ст. [8]. Новые рекомендации американских сообществ продекларировали новый целевой уровень для больных ИБС  $< 130/80$  мм рт.ст. [9]. ЕОК также рассматривает АД как мишень для применения антигипертензивных препаратов с похожими целевыми уровнями. Однако современные регистры в России фиксируют низкий уровень антигипертензивной терапии.

### Эволюция фиксированных комбинаций препаратов в кардиологии: от антигипертензивных к мультитаргетным

Фиксированные комбинации лекарственных препаратов создаются с целью улучшения клинических исходов, имея потенциальную пользу в сравнении с монотерапией в большей эффективности, быстром достижении целевых параметров, усиливая терапевтическую эффективность или уменьшая побочные эффекты. Другим важным преимуществом является более удобный способ применения для пациента [10]. Комбинированная терапия стала стандартом для лечения наиболее актуальных неинфекционных заболеваний: ИБС, АГ, СД, хронической сердечной недостаточности (ХСН). Если иметь ввиду частое сочетание этих заболеваний у одного пациента, то потребность в упрощении фармакотерапии очевидна. Количество назначаемых препаратов в значительной степени влияет на приверженность к их приему. Дополнительное назначение только лишь одного препарата сопровождается увеличением риска недостаточной приверженности к

лечению на 80% [11]. Меньшее количество сердечно-сосудистых осложнений при лечении ФК антигипертензивных препаратов в сравнении с их компонентами в виде отдельных лекарственных средств ассоциировано с большей приверженностью к лечению [12]. Подтверждена значительная эффективность ФК антигипертензивных препаратов при уменьшении на треть стоимости лечения [13].

Отсутствие приверженности к рекомендованной терапии АГ и дислипидемии связано со значительным увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений [14]. Низкая приверженность пациентов к назначенной терапии является ключевым фактором риска повторных сердечно-сосудистых событий. Концепция «полипилл», под которой понимают лечение ФК лекарственных средств (содержащимися в одной таблетке), принадлежащих к актуальным фармакологическим группам для решения терапевтической задачи, по сути может быть обозначена как применение мультитаргетных ФК с целью решения проблемы низкой приверженности пациентов к лечению.

В Швейцарии среди популяции жителей Лозанны 40-80 лет в проспективном исследовании изучалась частота возможного и действительного применения комбинированного лечения – аналога мультитаргетных ФК. Исследование проводилось в два периода – в 2009-2012 гг. и в 2014-2017 гг. Соответственно, в первом периоде наблюдалось 5038, во втором – 4956 человек. Потребность в мультитаргетных ФК определялась наличием высокого ССР у обследуемых по шкале SCORE  $> 5\%$ , или перенесенным ССЗ. Были оценены четыре эквивалента мультитаргетных ФК: А) статин+любой антигипертензивный препарат+аспирин; В) статин+любой антигипертензивный препарат без аспирина; С) статин + блокатор каналов кальция (БКК); Д) статин + БКК + ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). В первом периоде наблюдения потребность в любой из этих комбинаций составила 20,6% (95% доверительный интервал [ДИ] 19,5-21,8) от общего количества обследованных и 27,7% (95% ДИ 26,5-29,1) в течение второго периода наблюдения. Реальное использование эквивалентов мультитаргетных ФК выявлено всего у 29,5% (95% ДИ 26,7-32,3) в первом периоде и 30,4% (95% ДИ 27,9-33,0) во втором. Потребность в любом из эквивалентов мультитаргетных ФК была связана с возрастом, мужским полом, перенесенным ССЗ, факторами риска, особенно курением [12]. Сейчас в Швейцарии средняя продолжительность жизни составляет 83,6 лет и вопрос борьбы с ССЗ в этой стране не имеет такой выраженной актуальности, как в России. В нашей стране этот параметр на уровне 78 лет планируется достичь к 2030 г., поэтому в медицинской плоскости решение поставленной задачи вряд ли осуществимо без направленной,

интенсивной коррекции основных факторов риска на популяционном уровне, более жесткого отношения к нормативам должного АД, обязательного назначения статинов пациентам высокого и очень высокого риска. Популяционное применение концепции «полипилл», пожалуй, единственная эффективная стратегия, не конкурирующая, а дополняющая здоровый образ жизни. Исследования, проведенные в странах с различным уровнем жизни, позволяют оценивать этот подход как оптимальный в первую очередь для стран с развивающейся экономикой. В этой связи относительно низкая стоимость генерических препаратов – мульти-таргетных ФК имеет существенное значение.

В большом метаанализе обсервационных исследований, куда были включены 101 943 пациента на комбинированном лечении статинами и гипотензивными препаратами и 75 845 пациентов на комбинированной антигипертензивной терапии сравнивались приверженность к лечению и исходы в зависимости от раздельного применения или использования ФК. Приверженность к лечению оценивалась как отношение количества дней приема всех компонентов фармакотерапии к общему количеству дней. Через 6 мес терапии прием ФК ассоциировался с высокой приверженностью по параметру  $K \geq 80\%$ : отношение рисков (ОР) = 1,78, 95% ДИ (1,30-2,45), также как и через 12 мес: ОР=1,85 (95% ДИ 1,71-2,37). Применение ФК было связано со значительным улучшением контроля систолического АД (САД), что привело к тому, что меньшее число пациентов на раздельной терапии достигало целевых параметров АД (ОР=0,77;  $p < 0,001$ ). Посещения амбулаторных врачей, кабинетов неотложной помощи и госпитализации, как общие, так и связанные с АГ, наблюдались реже в группах ФК: госпитализация по всем причинам: 15,0% против 18,2%, ОР=0,79, 95% ДИ (0,67-0,94), посещений отделений неотложной помощи по всем причинам: 25,7% против 31,4%, ОР=0,75, 95% ДИ (0,65-0,87) и посещений отделений неотложной помощи, связанных с АГ: 9,7% против 14,1%, ОР=0,65, 95% ДИ (0,54-0,80) [15].

В трех одинаково спланированных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ: UMPIRE, IMPACT, CanyiniGAP) сравнивалось лечение на основе «полипилл» (аспирин 75 мг + симвастатин 40 мг + ателолол 50 мг или гидрохлоротиазид 12,5 мг) с обычным лечением у лиц с атеросклеротическими ССЗ или высоким расчетным ССР. Первичными результатами были самоотчеты о приверженности к комбинированной терапии (антиромбоцитарные препараты, статины и не менее двух препаратов для снижения АД), а также разница в среднем САД (по данным суточного мониторинга АД) и уровне ХС ЛПНП через 12 мес. В анализе использовались модели слу-

чайных эффектов. Среди 3140 пациентов из Австралии, Англии, Индии, Ирландии, Новой Зеландии и Нидерландов (75% мужчин, средний возраст 62 года) средний срок наблюдения составил 15 мес. Исходно 84%, 87% и 61% участников принимали соответственно статины, антиромбоцитарные препараты и, как минимум, два препарата для снижения АД. Через 12 мес, по сравнению с обычным лечением, участники, принимавшие «полипилл», имели более высокую приверженность к комбинированной терапии (80% против 50%, ОР=1,58; 95% ДИ [1,32-1,90];  $p < 0,001$ ), более низкое САД (-2,5 мм рт.ст.; 95% ДИ [-4,5 -0,4];  $p = 0,02$ ) и более низкий уровень ХС ЛПНП (-0,1 ммоль/л; 95% ДИ [-0,2-0,0];  $p = 0,04$ ). Эффект увеличения приверженности был наиболее заметным у пациентов с исходно ее низким уровнем и наиболее высоким исходном уровне САД ( $p < 0,0001$  и  $0,02$ , соответственно) [16]. В нашей стране мультитаргетная ФК, содержащая антиагрегантный препарат недоступна, хотя в Европе такой препарат зарегистрирован в 2014 г. для вторичной профилактики ССЗ [17]. В настоящее время в России уже доступны трехкомпонентные ФК (амлодипин, лизиноприл и розувастатин), показанием к назначению которых является АГ высокого риска (Эквимер). Соответственно, при наличии у этих пациентов и ХКС, они будут нуждаться в антиагрегантной терапии (аспирин отдельно, или в сочетании с клопидогрелом, также доступных в виде ФК). Таким образом, для части пациентов, весь спектр препаратов может быть обеспечен всего двумя таблетками в день.

### Значение оптимальной медикаментозной терапии и операций реваскуляризации для прогноза у пациентов с ХКС

В последнее время пересматриваются представления о возможности методов коронарной реваскуляризации в продлении жизни пациентов с ХКС. Среди пациентов с ОКС проведение первичной коронароангиографии увеличилось с 9% в 1995 г. до 60% в 2015 г., а использование чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) увеличилось с 12,5% до 67%. Эти изменения были связаны со снижением 6-месячной смертности с 17,2% до 6,3%. Новые рекомендации развивают эту необыкновенную траекторию успеха [18].

Наряду с высокой эффективностью ЧКВ у пациентов с ОКС независимо от наличия подъема сегмента ST, позволившей снизить смертность в несколько раз и уменьшить последствия в виде ХСН, жизнеугрожающих аритмий, возможности хирургической реваскуляризации повлиять на прогноз у пациентов с ХКС по результатам исследования ISCHEMIA не так очевидны. В этом крупном РКИ не выявлено увеличения выживаемости у пациентов с ХКС и стенокардией получавших

в дополнение к ОМТ коронарное шунтирование (КШ) и ЧКВ в сравнении с изолированной ОМТ. Исследование не включало пациентов со стенозом ствола левой коронарной артерии и ХСН [19]. В исследовании Decision-CTO (Drug eluting stent implantation versus optimal medical treatment in pts with Chronic Total Obstruction) оценивалась польза ЧКВ у пациентов с хронической тотальной обструкцией, по крайней мере, одной крупной коронарной артерии в сравнении с ОМТ [20]. Группу комбинированной терапии ЧКВ+ОМТ составили 417 пациентов, группу ОМТ – 398 пациентов. Стабильная стенокардия была у 73%, многососудистое поражение у 73%. ЧКВ оказалось успешной в 91% случаев. Частота основных сердечно-сосудистых событий (общая смертность, ИМ, инсульт, повторная реваскуляризация) в группе ЧКВ+ОМТ статистически значимо не различалась по сравнению с группой только ОМТ как в течение 3 лет (20,6% против 19,6%), так и через 5 лет наблюдения (26,3% против 25,1%). Частота спонтанного ИМ составила 1,8% в группе ЧКВ+ОМТ против 1,8% при только ОМТ. Отличия в частоте сердечно-сосудистых событий были статистически незначимыми: 1,9% против 3,6%, соответственно, при одинаковом качестве жизни. Все приведенные выше данные свидетельствуют о том, что для каждого пациента с ХКС ОМТ – многолетняя ежедневная фармакотерапия, выполняемая в полном объеме, не имеет альтернативы, а показания к реваскуляризации не бесспорны и должны обсуждаться.

С другой стороны, потребность в ЧКВ и КШ в ведении пациентов с ХКС уменьшается в связи со снижением распространенности стенозов крупных коронарных артерий, которые являются точкой приложения хирургического пособия [21]. Например, из 42 000 пациентов с симптоматикой, предполагавшей ИБС, направленных на компьютерную коронарную ангиографию, коронарные стенозы 50% и более диаметра коронарной артерии выявлены только у 8,8% [22]. Таким образом, при необструктивных формах ХКС оптимальная медикаментозная терапия – фактически единственный способ обеспечения качества жизни и снижения сердечно-сосудистых осложнений.

В отечественном регистре РИКОШЕТ исследовалась распространенность факторов риска, назначаемая медикаментозная терапия с целью соответствия рекомендациям и исходы у пациентов (n=300, преобладающий возраст 60-64 лет, 3 региона России, 2012 г.), подвергнутых КШ [23]. Перенесенный ИМ отмечен у 73% мужчин и 90% женщин. Частота выявленной АГ (83% пациентов), гиперлипидемии (75%) и поражения сонных артерий (45%) соответствовала распространенности, отмеченной в международном регистре REACH [24]. До операции комбинацию антиагрегантов, ИАПФ и статинов принимали

лишь 55,2% пациентов. Из прооперированных 43% пациентов имели инвалидность, причем проведение операции в течение последующего года не изменило профиль трудоспособности. Авторами установлена значительная частота рецидивов стенокардии после КШ: II ФК – у 32% пациентов, III ФК – у 18%. Пациентами, а нередко и врачами проведение реваскуляризации рассматривается фактически как альтернатива ОМТ, по крайней мере как процедура, после проведения которой уменьшается необходимость в долгосрочной медикаментозной терапии. Если в отношении антиангинальных препаратов вероятность отмены или уменьшения потребности вполне реальна, то в отношении препаратов с профилактическим эффектом в отношении осложнений ситуация диаметрально противоположна. Выполнение КШ само по себе является травматичной процедурой, сопровождающейся воспалительным ответом, со значимым увеличением частоты непосредственно связанных коронарных осложнений, как показано в РКИ ISCHEMIA [19], для профилактики которых приверженность к дезагрегантам и статинам критична.

### Клиническое значение приверженности к лечению у пациентов, перенесших инфаркт миокарда

Перенесенный ИМ в значительной степени ухудшает непосредственный и отдаленный прогноз. Например, в течение 7-летнего периода повторный ИМ встречается у половины пациентов моложе 45 лет и у 38% старше 75 лет [25]. Смертность в отдаленном периоде (через 2,5 года) после перенесенного ИМ у 292 пациентов выписанных из сосудистого центра г. Хабаровск составила 15,4% [26].

Влияние приверженности лечению на исходы после перенесенного ИМ предпринято в популяционном исследовании с использованием базы данных 90 869 застрахованных Medicare в возрасте  $\geq 65$  лет, которым были назначены ИАПФ/ блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА), бета-адреноблокаторы и статины и которые прожили  $\geq 180$  дней после госпитализации по поводу ИМ в 2008-2010 гг. Приверженность к лечению измерялась долей дней, в течение которых принимались лекарственные препараты (PDC) в течение 180 дней после выписки из больницы. Наблюдение за смертностью продолжалось до 18 мес после этого периода. Использовалась модель Кокса для оценки смертности в группах, придерживающихся двух, одно или ни одного из перечисленных препаратов, по сравнению с группой, придерживающейся всех трех медикаментов. В результате, только 49% пациентов придерживались (приверженность  $\geq 80\%$ ) приема всех трех групп препаратов. По сравнению с этой группой, скорректированные с учетом множественных пе-

ременных коэффициенты риска для смертности составили  $OR=1,12$  (95% ДИ 1,04-1,21) для группы, придерживающейся только ИАПФ/БРА и бета-адреноблокаторов;  $OR=0,98$  (95% ДИ 0,91-1,07) для ИАПФ/БРА и статинов;  $OR=1,17$  (95% ДИ 1,10-1,25) для бета-адреноблокаторов и статинов  $OR=1,19$  (95% ДИ 1,07-1,32) – только ИАПФ/БРА,  $OR=1,32$  (95% ДИ 1,21-1,44) – только бета-адреноблокаторы;  $OR=1,26$  (95% ДИ 1,15-1,38) – только статины. У неприверженных ( $PDC < 80\%$ ) ко всем трем видам терапии  $OR$  составил 1,65 (95% ДИ 1,54-1,76). Таким образом, пациенты, придерживающиеся приема только ИАПФ/БРА и статинов, имели такую же смертность, как и те, кто придерживался всех трех видов терапии, что говорит об ограниченной дополнительной пользе бета-адреноблокаторов для пациентов, которые привержены лечению статинами и ИАПФ/БРА. Отсутствие приверженности к лечению ИАПФ/БРА и/или статинами было связано с более высокой смертностью [27].

В крупном РКИ MI FREEE изучалось влияние полного возмещения затрат на лечение пациентам, перенесшим ИМ (ИАПФ, статины, бета-адреноблокаторы) на главные сердечно-сосудистые события, а также комплаентность. В группе пациентов рандомизированных на частичное погашение расходов (обычная практика) приверженность составила 36-49%, в группе с полным покрытием расходов была выше на 4-6%. В результате существенного влияния на частоту главных сердечно-сосудистых осложнений и общие расходы, связанные со здоровьем не выявлено [28]. Во вторичном анализе этого РКИ оценивалась связь между приверженностью к приему лекарств и неблагоприятными коронарными событиями после ИМ. Пациенты были разделены на три группы: с хорошей приверженностью ( $>80\%$ ) к комбинированной терапии статинами, бета-адреноблокаторами или ИАПФ/БРА, не приверженные к такой терапии ( $<60\%$ ), а также с частичной приверженностью (60-79%). Среди приверженных к лечению пациентов главные сердечно-сосудистые осложнения встречались статистически значимо реже ( $OR$  от 0,64 до 0,81). В отличие от них, пациенты, не придерживающиеся плана лечения, не получили никакой пользы. У пациентов с частичной приверженностью к любому препарату, а также к их сочетанию не произошло снижения числа клинических исходов, хотя достигнутый ими уровень приверженности был выше, чем в контрольной группе. Достижение высокого уровня приверженности ко всем рекомендованным руководством препаратами вторичной профилактики после ИМ связано с улучшением выживаемости без сердечно-сосудистых событий. Значение этой работы в том, что она предоставляет обоснование уровню приверженности в 80% как ориентиру, ниже которого лечение теряет эффективность, а также в том, что имеет значение привер-

женность к каждому из препаратов, а также к их комбинациям [29]. Различия в отношении эффективности бета-адреноблокаторов с предыдущим исследованием, очевидно, объясняются меньшим сроком наблюдения и частотой левожелудочковой дисфункции и ХСН [30].

В недавнем итальянском ретроспективном исследовании также подтверждена недостаточная приверженность к лечению в течение 6 мес после первого ИМ у 25779 пациентов. В целом, хорошей приверженностью по крайней мере к трем из четырех препаратов, относящимся к 1) дезагрегантам, 2) ИАПФ/БРА, 3) бета-адреноблокаторам и 4) статинам, характеризовались 60% пациентов. У пациентов с ИМ, развившимся в ходе госпитализации, приверженность к лечению была хуже на 46%, что было ассоциировано с полиморбидностью, женским полом, возрастом, ментальными расстройствами и назначением дополнительных лекарственных средств [31]. Приверженность к приему аспирина среди пациентов, перенесших ИМ (по данным регистра г. Хабаровска) в отдаленном периоде была высокой в 87,8% случаях, к ИАПФ – в 76%, статинов – лишь в 65,1%, а лечение в рекомендуемых высоких дозах лишь 24%. Полностью приверженными оказались 47,6% пациентов [26]. Через год одна треть пациентов, перенесших ОКС прекращают прием рекомендованных препаратов [32]. Среди пациентов, перенесших ОКС, приверженность к рекомендованным препаратам уменьшалась в интервале 6-12 мес: через 12 мес приверженность к ИАПФ составила 83,6%, двойной дезагрегантной терапии – 80%, бета-адреноблокаторам – 88%, статинам – 62% [33]. Представленные данные свидетельствуют об особенно низкой приверженности к статинам – препаратам препятствующим прогрессированию атеросклероза, модифицирующим прогноз болезни.

### Клинические и фармакокинетические преимущества розувастатина в составе комбинированной терапии ХКС

В рамках современной парадигмы ИБС хронические стабильные коронарные атероматозные бляшки внезапно становятся нестабильными после разрыва или эрозии поверхности, манифестируя как ОКС [34]. Механизмы, лежащие в основе такого обострения, остаются неясными, хотя получены доказательства роли локального или системного воспаления как предикторов сердечно-сосудистых исходов [35]. Также доказан противовоспалительный эффект статинов, например розувастатина, который рассматривается как важное плейотропное качество, реализуемое независимо от липидснижающей функции путем уменьшения активности инфламасом-сенсорных цитоплазматических комплексов рецепторов врожденной иммунной системы [36-38].

Противовоспалительные свойства розувастатина в дозе 10 мг/сут, обеспечивающие ему преимущества стабилизации атеросклеротической бляшки, продемонстрированы в высокотехнологичном исследовании в сравнении с аторвастатином в суточной дозе 20 мг [39].

Чрезвычайно привлекательным является не столько большая эффективность розувастатина, сколько достижение очень высокого процента целевых параметров ХС ЛПНП для розувастатина уже в дозе 10 мг/сут, что минимизирует необходимость титрования дозы, по результатам большого РКИ STELLAR [40]. В сравнении с ближайшим конкурентом аторвастатином, розувастатин в дозе 10 мг/сут обеспечивал снижение ХС ЛПНП на 45,8% (36,8%),  $p < 0,001$ , в дозе 20 мг – 52,4% (42,6%),  $p < 0,001$ . Согласно критериям АТPIII целевые уровни ХС ЛПНП через 6 нед достигнуты при лечении розувастатином в дозе 10 мг у 82% пациентов, вплоть до 89% в дозе 40 мг/сут. При применении аторвастатина с 10 мг/сут, цель достигнута у 69% пациентов, а в максимальной дозе – у 85%.

Другим преимуществом розувастатина является отсутствие эффектов межлекарственного взаимодействия, например, с БКК, как это было показано в крупном популяционном исследовании в Тайване [41]. Совместное назначение статинов, метаболизируемых ферментом СYP3A4 (аторвастатин, симвастатин и ловастатин), и БКК, ингибирующих СYP3A4, имело место у 5857 пациентов. Частота острого почечного повреждения (ОР=2,12; 95% ДИ 1,35-3,35), гиперкалиемии (скорректированное ОР=2,94; 95% ДИ 1,36-6,35), острого ИМ (ОР=1,55; 95% ДИ 1,16-2,07) и острого ишемического инсульта (ОР=1,35; 95% ДИ 1,08-1,68) была существенно выше у пациентов получавших статины, метаболизирующиеся СYP3A4, в сравнении с теми, кто принимал статины, не метаболизирующиеся СYP3A4 (флувастатин, розувастатин и питавастатин). Таким образом, это крупное обсервационное исследование представляет доказательства безопасности розувастатина в комбинации с амлодипином – широко известным антиангинальным и антигипертензивным препаратом. Амлодипин – хорошо изученный препарат при ИБС (CAMELOT, PREVENT, CAPARES) с доказанными антиатеросклеротическими эффектами [42].

### Перспективы применения мультитаргетных фиксированных комбинаций

В настоящее время в России не зарегистрировано ни одного препарата с показанием к лечению ХКС, который мог быть отнесен к мультитаргетным ФК или «полипилл». Доступный в России препарат Эквамер (Гедеон Рихтер, Венгрия) содержит в своем составе лизиноприл, амлодипин и розувастатин, занимающие

лидирующие позиции по количеству выписанных рецептов в США [43].

Клинические исследования данной ФК у пациентов с ХКС не проводились, но его гипотензивные и гиполипидемические эффекты вполне отражают исследования у пациентов с АГ высокого риска. Например, в условиях реальной клинической практики в 31 регионе России были включены в исследование ТРИУМВИРАТ 1165 больных АГ с неконтролируемым АД. Средний возраст пациентов составил 59 лет, срок наблюдения – 3 мес. На фоне терапии САД снизилось с 164,7 до 129,8 мм рт.ст. ( $p < 0,00001$ ), диастолическое АД (ДАД) – с 97,3 до 80,4 мм рт.ст. ( $p < 0,00001$ ). Целевые значения АД (САД < 140 и ДАД < 90 мм рт.ст.) достигли 73% пациентов с ранее неконтролируемой АГ. Уровень общего холестерина снизился с 6,33 до 4,69 ммоль/л ( $p < 0,00001$ ), ХС ЛПНП – с 3,80 до 2,32 ммоль/л ( $p < 0,00001$ ) [44]. Препарат Эквамер был исследован у пациентов с АГ высокого ССР и признаками каротидного нестенозирующего атеросклероза. В течение 12 мес терапия ФК лизиноприла, амлодипина и розувастатина сопровождалась не только ожидаемой нормализацией АД, ХС ЛПНП, но и статистически значимым снижением общего ССР наряду с уменьшением специфических факторов риска сосудистых осложнений – маркеров фиброза и артериальной жесткости [45].

В открытом многоцентровом исследовании у 60 пациентов с АГ, до этого принимавших двойную комбинацию антигипертензивных средств, перевод пациентов на препарат Эквамер сопровождался дополнительным снижением плечевого и центрального АД, с уменьшением уровней ХС ЛПНП на 44%, триглицеридов на 36%, а также высокочувствительного С-реактивного белка [46].

Накопленный опыт использования компонентов данной мультитаргетной ФК в кардиологии, результаты, подтверждающие клиническую ценность препарата Эквамер, удобство применения для пациента, обосновывают необходимость его применения для преодоления недостаточной приверженности к лечению. В условиях реальной клинической практики отсутствие приверженности или недостаточная приверженность, обусловленные главным образом субъективными факторами, плохо корректируемые финансовым возмещением затрат на лечение, являются основным препятствием осуществления ОМТ. Недостаточная приверженность к лечению не компенсируется доступностью сердечно-сосудистых препаратов, существованием системы льготного обеспечения граждан, и в связи с высокой распространенностью, может рассматриваться как основная причина негативного сердечно-сосудистого прогноза в первичной и вторичной кардиоваскулярной профилактике в России, обуслов-

ливая медико-социальные и экономические последствия. Очевидно, что решение этой проблемы видится в упрощении многокомпонентных схем лечения, в создании и внедрении ФК из наиболее эффективных молекул, относящихся к разным фармакологическим классам, в том числе для реализации мультитаргетного воздействия. Примером этого инновационного подхода является препарат Эквамер, в котором каждый из компонентов безоговорочно может быть охарактеризован как эффективный, с плейотропным действием и широким спектром влияния на патогенез ССЗ с целью первичной и вторичной профилактики. Четыре доступные дозировки препарата способны упростить достижение гипотензивного, антиангинального и гиполипидемического эффектов терапии при однократном приеме.

## Заключение

Современная оптимальная медикаментозная терапия ХКС, в том числе в сочетании с АГ, является комбинированной, включая антиагреганты, статины, антиангинальные и антигипертензивные средства.

## References / Литература

1. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(1):1-25. DOI:10.1016/j.jacc.2017.04.052.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
3. Kontsevaya AV, Balanova YuA, Imaeva AE, et al. Economic burden of hypercholesterolemia in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(3):393-401 (In Russ.) [Концевая А.В., Баланова Ю.А., Имаева А.Э. и др. Экономический ущерб от гиперхолестеринемии на популяционном уровне в Российской Федерации. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2018;14(3):393-401]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-3-393-401.
4. Zagrebely AV, Martsevich SYu, Lukyanov MM, et al. The quality of lipid-lowering therapy in outpatient practice: data from the REKVAZA register. *Preventive Medicine.* 2016;19(1):9-14 (In Russ.) [Заргельный А.В., Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М., и др. Качество гиполипидемической терапии в амбулаторно-поликлинической практике: данные регистра РЕКВАЗА. *Профилактическая Медицина.* 2016;19(1):9-14]. DOI:10/17116/profmed20161919-14.
5. Bubnova MG, Aronov DM, Deev AD. Statin therapy in real clinical practice in elderly patients with hyperlipidemia and coronary heart disease. *Russian program EFFORT. Atherosclerosis and Dyslipidemia.* 2018;1(30):5-16 (In Russ.) [Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Деев А.Д. Терапия статинами в реальной клинической практике у пожилых пациентов с гиперлипидемией и коронарной болезнью сердца. *Российская программа ЭФФОРТ. Атеросклероз и Дислипидемии.* 2018;1(30):5-16].
6. Ezhov MV, Lazareva NV, Sagaidak OV, et al. Frequency of lipid metabolism disorders and the use of statins in acute coronary syndrome (according to the Federal Register of Acute Coronary Syndrome). *Atherosclerosis and Dyslipidemia.* 2018;1(30):47-58 (In Russ.) [Ежов М.В., Лазарева Н.В., Сарайдак О.В., и др. Частота нарушений липидного обмена и применение статинов при остром коронарном синдроме (по данным Федерального Регистра острого коронарного синдрома). *Атеросклероз и Дислипидемии.* 2018;1(30):47-58].
7. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.
8. Jennings GL. A New Guideline on Treatment of Hypertension in Those with Coronary Artery Disease: Scientific Statement From the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension About Treatment of Hypertension in Patients with Coronary Artery Disease. *Heart Lung Circ.* 2015;24(11):1037-40. DOI:10.1016/j.hlc.2015.05.022.
9. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6):1269-324. DOI:10.1161/HYP.0000000000000066.
10. 2017 Committee for Human Medicinal Products (CHMP) Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products [cited by May 20, 2020]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-fixed-combination-medicinal-products-revision-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-fixed-combination-medicinal-products-revision-2_en.pdf).
11. Gupta P, Patel P, Strauch B, et al. Risk factors for nonadherence to antihypertensive treatment. *Hypertension* 2017;69(6):1113-20. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08729.
12. Verma AA, Khuu W, Tadrous M, et al. Fixed-dose combination antihypertensive medications, adherence, and clinical outcomes: a population-based retrospective cohort study. *PLoS Med.* 2018;15(6):e1002584. DOI:10.1371/journal.pmed.1002584.
13. Kumagai N, Onishi K, Hoshino K, et al. Improving drug adherence using fixed combinations caused beneficial treatment outcomes and decreased health-care costs in patients with hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2013;35(5):355-60. DOI:10.3109/10641963.2012.732644.
14. Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, et al. Assessing the impact of medication adherence on long-term cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:789-801. DOI:10.1016/j.jacc.2016.06.005.
15. Weisser B, Predel HG, Gillessen A, et al. Single Pill Regimen Leads to Better Adherence and Clinical Outcome in Daily Practice in Patients Suffering from Hypertension and/or Dyslipidemia: Results of a Meta-Analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020;27(2):157-64. DOI:10.1007/s40292-020-00370-5.
16. Webster R, Anushka P, Selak V, et al. Effectiveness of fixed dose combination medication ('polypills') compared with usual care in patients with cardiovascular disease or at high risk: A prospective, individual patient data meta-analysis of 3140 patients in six countries. *Int J Cardiol.* 2016;205:147-56. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.12.015.
17. Morozova TE, Yudina IYu, Karnoukh KI, Shatskiy DA. Polypill in the prevention of cardiovascular diseases: evidence base, limitations and perspectives (based on the report of the European Society of Hypertension). *Consilium Medicum.* 2017;19(10):8-12 (In Russ.) [Морозова Т.Е., Юдина И.Ю., Карноух К.И., Шацкий Д.А. Политаблетка в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: доказательная база, ограничения и перспективы (по материалам доклада Европейского общества по артериальной гипертензии). *Consilium Medicum.* 2017;19(10):8-12]. DOI:10.26442/2075-1753\_19.10.8-12.
18. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289-367. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa575.
19. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. ISCHEMIA Research Group. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1395-407. DOI:10.1056/NEJMoa1915922.
20. Lee SW, Lee PH, Ahn JM, et al. Randomized Trial Evaluating Percutaneous Coronary Intervention for the Treatment of Chronic Total Occlusion: The DECISION-CTO Trial. *Circulation* 2019;139(14):1674-83. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031313.

Предполагается, что большинство этих препаратов могут приниматься неопределенно долго в подобранной (фиксированной) дозе. Низкая приверженность пациентов к процедуре титрования доз, к долговременной терапии является широкомасштабным явлением в России. В результате фиксируется крайне низкая частота достижения целевых уровней основных показателей у данной категории пациентов: АД и ХС ЛПНП. Авторы считают, что использование мультитаргетных фиксированных комбинаций, позволит получить синергический эффект на факторы патогенеза атеросклероза, упрощая схему лечения, способствуя повышению приверженности лечению, и как следствие, – эффективности лечебных мероприятий.

**Отношения и Деятельность:** публикация статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что не повлияло на результаты исследования и собственное мнение авторов.

**Relationships and Activities:** the publication was supported by Gedeon Richter, which did not affect the study results and the authors' own opinions.

21. Crea F. Guidelines on myocardial infarction, novel therapeutic targets in post-infarction remodelling, and a debate on the ISCHEMIA trial. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1277-80. DOI:10.1093/eurheartj/ehab173.
22. Winther S, Schmidt SE, Rasmussen LD, et al. Validation of the European Society of Cardiology pre-test probability model for obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1401-11. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa755.
23. Panov AV, Abesadze IT, Alugishvili MZ, et al. Register of patients with stable coronary artery disease underwent coronary artery bypass grafting surgery (RICOCHET program). *Arterial Hypertension.* 2014;20(6):568-77 (In Russ.) [Панов А.В., Абесадзе И.Т., Алугишвили Н.З., и др. Регистр больных, перенесших операцию коронарного шунтирования при ишемической болезни сердца стабильного течения (программа Рикошет). *Артериальная Гипертензия.* 2014;20(6):569-77]. DOI:10.18705/1607-419X-2014-20-6-568-577.
24. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. Reach registry investigators: international prevalence, recognition and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA.* 2006;295(2):180-9. DOI:10.1001/jama.295.2.180.
25. Andres E, Cordero A, Magan P, et al. Long-term mortality and hospital readmission after acute myocardial infarction: an eight-year follow-up study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012;65(5):414-20. DOI:10.1016/j.recresp.2011.09.009.
26. Davidovich IM, Malay LN, Kutishenko NP. The analysis of long-term outcomes and adherent to treatment in patients after myocardial infarction: Khabarovsk register data. *The Clinician.* 2017;11(1):36-44 (In Russ.) [Давидович И.М., Малай Л.Н., Кутишенко Н.П. Отдаленные результаты и приверженность терапии у пациентов после острого инфаркта миокарда: данные регистра (г. Хабаровск). *Клиницист.* 2017;11(1):36-44]. DOI:10.17650/1818-8338-2016-10-4-36-44.
27. Korhonen MJ, Robinson JG, Annis IE, et al. Adherence Tradeoff to Multiple Preventive Therapies and All-Cause Mortality After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(13):1543-54. DOI:10.1016/j.jacc.2017.07.783.
28. Choudhry NK, Avorn J, Glynn RJ, et al. Full coverage for preventive medications after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2011;365(22):2088-97. DOI:10.1056/NEJMs1107913.
29. Choudhry NK, Glynn RJ, Avorn J, et al. Untangling the relationship between medication adherence and post-myocardial infarction outcomes: medication adherence and clinical outcomes. *Am Heart J.* 2014;167(1):51-58.e5. DOI:10.1016/j.ahj.2013.09.014.
30. Dondo TB, Hall M, West RM, et al.  $\beta$ -Blockers and Mortality After Acute Myocardial Infarction in Patients Without Heart Failure or Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(22):2710-20. DOI:10.1016/j.jacc.2017.03.578.
31. Soldati S, Di Martino M, Castagno D, et al. In-hospital myocardial infarction and adherence to evidence-based drug therapies: a real-world evaluation. *BMJ Open.* 2021;11(2):e042878. DOI:10.1136/bmjopen-2020-042878.
32. Puchin'yan NF, Dovgalevskiy YaP, Dolotovskaya PV, Furman NV. The adherence to recommended therapy in patients after acute coronary syndrome, and risk of cardiovascular complications within a year after hospital admission. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2011;7(5):567-73 (In Russ.) [Пучиньян Н.Ф., Довгалеvский Я.П., Долотовская П.В., Фурман Н.В. Приверженность рекомендованной терапии больных, перенесших острый коронарный синдром, и риск развития сердечно-сосудистых осложнений в течение года после госпитализации. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2011;7(5):567-73]. DOI:
33. Khaisheva LA, Glova SE, Suroedov VA, et al. Evaluation of Drug Therapy and Adherence to It in Patients after Acute Coronary Syndrome in Real Clinical Practice (Results of One Year Observation). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(6):852-7 (In Russ.) [Хайшева Л.А., Глова С.Е., Суроедов В.А., и др. Оценка медикаментозной терапии и приверженности ей у пациентов после острого коронарного синдрома в реальной клинической практике (результаты годового наблюдения). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(6):852-7]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-852-857.
34. Steg PG, Ducrocq G. Future of the Prevention and Treatment of Coronary Artery Disease. *Circ J.* 2016;80(5):1067-72. DOI:10.1253/circj.CJ-16-0266.
35. Ridker PM, Lüscher TF. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2014;35(27):1782-91. DOI:10.1093/eurheartj/ehu203.
36. Koushki K, Shahbaz SK, Mashayekhi K, et al. Anti-inflammatory Action of Statins in Cardiovascular Disease: the Role of Inflammasome and Toll-Like Receptor Pathways. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;60(2):175-199. DOI:10.1007/s12016-020-08791-9.
37. Zhu J, Wu S, Hu S, et al. NLRP3 inflammasome expression in peripheral blood monocytes of coronary heart disease patients and its modulation by rosuvastatin. *Mol Med Rep.* 2019;20(2):1826-36. DOI:10.3892/mmr.2019.10382.
38. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature.* 2010;464(7293):1357-61. DOI:10.1038/nature08938.
39. Thondapu V, Kurihara O, Yonetsu T, et al. Comparison of Rosuvastatin Versus Atorvastatin for Coronary Plaque Stabilization. *Am J Cardiol.* 2019;123(10):1565-71. DOI:10.1016/j.amjcard.2019.02.019.
40. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, 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):152-60. DOI:10.1016/s0002-9149(03)00530-7.
41. Wang YC, Hsieh TC, Chou CL, et al. Risks of adverse events following coprescription of statins and calcium channel blockers: A nationwide population-based study. *Medicine (United States).* 2016;95(2):e2487. DOI:10.1097/MD.0000000000002487.
42. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. CAMELOT Investigators. 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.
43. The top 300 drugs of 2021 provided by the ClinCalc drugstats Database [cited by May 20, 2020]. Available from: <https://clincalc.com/DrugStats/Top300Drugs.aspx>.
44. Karpov Yu A. Triple combination of antihypertensive and lipid-lowering drugs - effective reduction of the risk of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension. *Russian Medical Journal.* 2015;27:1580-83 (In Russ.) [Карпов Ю.А. Тройная комбинация антигипертензивных и липид-нижающих препаратов – эффективное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертонией. *Русский Медицинский Журнал.* 2015;27:1580-83].
45. Blankova ZN, Aslanyan NS. The effect of combined therapy on the properties of the vessel wall in patients at high risk of cardiovascular complications. *Systemic Hypertension.* 2017;14(2):51-55 (In Russ.) [Бланкова З.Н., Асланян Н.С. Влияние комбинированной терапии на состояние сосудистой стенки у больных высокого сердечно-сосудистого риска. *Системные Гипертензии.* 2017;14(2):51-55].
46. Nedogoda SV, Chumachek EV, Ledyeva AA, et al. Optimal organoprotection, control of blood pressure and metabolic disorder with the fixed combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin in systemic hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;4(4):49-55 (In Russ.) [Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А. и др. Оптимизация контроля артериального давления, органопroteкции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией. *Российский Кардиологический Журнал.* 2018;4(156):49-55. DOI:10.15829/1560407120184.

About the Authors / Сведения об авторах

**Лебедев Петр Алексеевич** [Petr A. Lebedev]

eLibrary SPIN 8085-3904, ORCID 0000-0003-3501-2354

**Петрухина Ирина Константиновна** [Irina K. Petrukhina]

eLibrary SPIN 3642-4547, ORCID 0000-0001-6207-5575

**Гаранин Андрей Александрович** [Andrei A. Garanin]

eLibrary SPIN 9976-3085, ORCID 0000-0001-6665-1533

**Паранина Елена Владимировна** [Elena V. Paranina]

eLibrary SPIN 9256-8661, ORCID 0000-0001-7021-4061