



Медикаментозная терапия артериальной гипертензии и дислипидемии: возможности препарата Липертанс (на примере клинического наблюдения)

Кашталап В. В.

В статье, проиллюстрированной клиническим наблюдением, представлены эпидемиологические данные о высокой распространенности коморбидности артериальной гипертензии и дислипидемии в общей популяции, показана ведущая роль этих ключевых факторов сердечно-сосудистого риска в развитии сердечно-сосудистых осложнений. При этом в рамках первичной профилактики приверженность пациентов к липидснижающему компоненту комплексной терапии остается низкой. Фиксированные комбинации медикаментозной терапии (Липертанс) на основе антигипертензивных (амлодипин, периндоприл) и липидснижающих препаратов (аторвастатин) могут значительно повысить эффективность терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дислипидемия, сердечно-сосудистый риск, коморбидность, фиксированные комбинации, политаблетки.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Кашталап В. В. — д.м.н., доцент, зав. отделом клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-3729-616X.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛНП — липопротеинов низкой плотности, РФ — Российская Федерация, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ФР — фактор риска.

Рукопись получена 01.11.2022

Рецензия получена 09.11.2022

Принята к публикации 14.11.2022



Для цитирования: Кашталап В. В. Медикаментозная терапия артериальной гипертензии и дислипидемии: возможности препарата Липертанс (на примере клинического наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5285. doi:10.15829/1560-4071-2022-5285. EDN DXSNGE

Therapy for hypertension and dyslipidemia: potential of Lipertans (on the example of a clinical observation)

Kashtalap V. V.

The article presents epidemiological data on the high prevalence of hypertension and dyslipidemia comorbidity in the general population, as well as shows the leading role of these key cardiovascular risk factors in the development of cardiovascular events. At the same time, within the primary prevention, the adherence of patients to the lipid-lowering therapy remains low. Fixed-dose combinations (Lipertans) based on antihypertensive (amlodipine, perindopril) and lipid-lowering drugs (atorvastatin) can significantly increase the effectiveness of therapy.

Keywords: hypertension, dyslipidemia, cardiovascular risk, comorbidity, fixed-dose combinations, polypills.

Relationships and Activities: none.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Kashtalap V.V. ORCID: 0000-0003-3729-616X.

Corresponding author: v_kash@mail.ru

Received: 01.11.2022 **Revision Received:** 09.11.2022 **Accepted:** 14.11.2022

For citation: Kashtalap V.V. Therapy for hypertension and dyslipidemia: potential of Lipertans (on the example of a clinical observation). *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5285. doi:10.15829/1560-4071-2022-5285. EDN DXSNGE

В современном мире артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемии являются глобальным вызовом для национальных систем здравоохранения развитых стран. Это ведущие по распространенности сильные и независимые факторы сердечно-сосудистого риска (ФР), приводящие к формированию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ассоциированных с атеросклерозом (ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярной болезни, атеросклероза нижних конечностей) [1, 2]. Установлено, что повышенное артериальное давление (АД) также тесно ассоцииру-

ется с риском развития хронической болезни почек и "почечных" неблагоприятных исходов, включая постоянную потребность в гемодиализе [3].

Распространенность АГ выросла за последние четыре десятилетия, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода на душу населения [4]. При этом уровни информированности о заболевании, лечении и необходимости контроля АД неприемлемо низкие во всем мире, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода на душу населения. В развитых странах мира с неконтролируемыми

Ключевые моменты

- Распространенность артериальной гипертензии в России достигает 44%, дислипидемии — >50%.
- Наличие этих двух факторов сердечно-сосудистого риска приводит к развитию сердечно-сосудистых событий (инфарктов миокарда и инсультов) и формированию почечной дисфункции.
- Улучшения приверженности пациентов к медикаментозной терапии в рамках первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний можно добиться с помощью широкого использования фиксированных комбинаций антигипертензивных и липидснижающих препаратов. Примером такой высокоэффективной комбинации является липертанс.

Key messages

- The prevalence of hypertension in Russia reaches 44%, dyslipidemia — >50%.
- The presence of these two cardiovascular risk factors leads to cardiovascular events (myocardial infarctions and strokes) and renal dysfunction.
- Improving patient adherence to therapy in primary prevention of cardiovascular disease can be achieved through the widespread use of fixed-dose combinations of antihypertensive and lipid-lowering drugs. An example of such a highly effective combination is Lipertans.

высокими цифрами АД в популяции связано ежегодно более чем 7,6 млн смертей, в то же время снижение смертности от ИБС, достигнутое за последние годы, в значительной степени обусловлено улучшением контроля за параметрами АД на популяционном уровне [5].

По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ распространенность АГ в Российской Федерации (РФ) достигает 44%, при этом медикаментозный контроль уровня АД достигается не более чем у 23% пациентов (14,4% — у мужчин, 30,9% — у женщин) [6], при этом на первом месте по частоте назначения из всех медикаментозных антигипертензивных препаратов позиционированы ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). В 2017г в исследовании ЭССЕ-РФ-2 по распространенности АГ были получены схожие с 2013г результаты — 45,2% [7].

Исследование ЭССЕ-РФ также показало, что сердечно-сосудистая смертность в РФ определяется в наибольшей степени вкладом АГ (35%), при этом наибольший экономический ущерб от ФР также ассоциируется с АГ (869,9 млрд руб. — 1,01% валового внутреннего продукта) [8]. При этом наихудшие показатели по риску смерти имеют пациенты с АГ, принимающие лекарственную терапию, но не достигающие целевых значений АД [9], что постулирует необходимость тщательного контроля эффективности назначенной пациенту антигипертензивной терапии.

Дислипидемия традиционно понимается как заболевание и значимый атерогенный ФР, характеризующийся гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, сниженным уровнем липопротеинов высокой плотности, а также ненормальными значе-

ниями так называемых "новых" маркеров дислипидемии (например, липопротеид (а)). Повышенный уровень общего холестерина (≥ 5 ммоль/л) выявлен более чем у 50% взрослого населения обследованных в рамках исследования ЭССЕ-РФ, составив в среднем $57,6 \pm 0,4\%$, среди мужчин и женщин: $58,4 \pm 0,6\%$ и $56,3 \pm 0,5\%$, соответственно [10]. Распространенность повышенного уровня максимально атерогенной фракции холестерина — липопротеинов низкой плотности (ЛНП) в общей популяции РФ составила 32,3% (95% доверительный интервал (ДИ) 29,3-34,0) с тенденцией к росту в зависимости от возраста, достигая максимальных значений в популяции пожилого возраста — 54,7% [11]. При этом, если брать пациентов с АГ, то распространенность любого типа дислипидемии у них составляет 40% (95% ДИ 37,6-42,5) [12].

Дислипидемия, наряду с АГ, является сильным предиктором кардиоваскулярной заболеваемости и смертности, приводя к дисфункции эндотелия, системному сосудистому воспалению и прогрессирующему росту атеросклеротических бляшек [13]. На коморбидность АГ и дислипидемии давно обратили внимание ведущие эксперты в области медицины, поскольку этот "дуэт" вносит определяющий вклад в сердечно-сосудистую смертность в развитых странах и при этом оба этих значимых ФР могут эффективно подвергаться медикаментозной коррекции в рамках как первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий [14, 15]. В настоящее время принято различное наименование сочетания этих двух ФР — "дислипидемическая артериальная гипертензия" [16] или "липиптензия" [13], что подтверждает патофизиологическую общность формирования осложнений при АГ и дислипидемии. Установлено, что сочетание АГ и выраженной дислипидемии в 11 раз повышает риск развития сердечно-сосудистой смерти, в 8 раз риск развития ишемического инсульта, по сравнению с пациента-

ми с нормотонией и значениями общего холестерина <5 ммоль/л [17, 18]. Ключевыми патофизиологическими механизмами, объединяющими АГ и дислипидемию, являются окислительный стресс, дисфункция эндотелия и активация тромбоцитов, что приводит к формированию и прогрессированию атеросклероза и развитию атеротромботических осложнений [19].

Доказано, что комбинированное снижение уровня холестерина ЛНП на 1 ммоль/л и систолического АД (САД) на 10 мм рт.ст. снижает риск развития ССЗ на 80%, смертность от этих заболеваний — на 67%, а общую смертность — на 30% [20].

Возможность эффективного контроля ФР при сочетании АГ и дислипидемии была показана результатами рандомизированного клинического исследования Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) [21]. В это исследование были рандомизированы 19342 пациента с АГ без анамнеза ИБС в возрасте 40-79 лет с двумя режимами приема антигипертензивной терапии: на основе амлодипина (с иАПФ — периндоприлом), либо на основе атенолола (с тиазидным диуретиком) в ответвлении исследования для контроля АД (ASCOT BPLA). Из первичной выборки 10305 пациентов с общим холестерином $\leq 6,5$ ммоль/л были дополнительно рандомизированы в группы приема аторвастатина 10 мг или плацебо в ветви исследования для контроля липидов (ASCOT LLA). Первичной конечной точкой исследования были: нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) + смерть от ИБС. Вторичная конечная точка включала: общую смертность, сердечно-сосудистую смертность, фатальный и нефатальный инсульт, фатальная и нефатальная сердечная недостаточность, новые случаи сахарного диабета. Ветвь исследования ASCOT BPLA была досрочно остановлена через 5,5 лет в связи со значительным снижением смертности в группе амлодипин/периндоприл по сравнению с группой атенолол/тиазидный диуретик, в связи с чем формально первичная конечная точка в этой ветви не была достигнута (было достигнуто снижение на 10% риска нефатального ИМ и смерти от ИБС без статистической значимости ($p=0,1052$)). В липидснижающей ветви ASCOT LLA было достигнуто снижение относительного риска первичной конечной точки на 36% в группе аторвастатина, при этом эта ветвь также была остановлена досрочно через 3,3 года в связи с явным преимуществом группы приема аторвастатина. Расчетное снижение риска развития ИБС (фатальных и нефатальных событий) от исходного уровня на фоне приема антигипертензивной терапии амлодипином + периндоприл и липидснижающей терапии аторвастатином 10 мг составило 79% на 1 тыс. человек в год.

Согласно действующим клиническим рекомендациям большинству пациентов с АГ необходимо на-

значение комбинированной антигипертензивной терапии, при этом предпочтение следует отдавать фиксированным комбинациям уже со старта лечения для повышения приверженности пациентов к лечению [22, 23]. Периндоприл, как представитель класса иАПФ, является одним из лидеров по назначению среди антигипертензивных препаратов, в т.ч. в составе фиксированных комбинаций, поскольку эффективно блокирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, снижает проявления поражения органов-мишеней на клеточном и молекулярном уровнях путем угнетения клеточного апоптоза эндотелия и профилактики развития дисфункции эндотелия [24]. Сочетание в одной таблетке эффектов периндоприла и амлодипина, также хорошо изученного и мощного антигипертензивного препарата [25], снижающего риск развития сосудистого ремоделирования [26], характеризуется значимым синергизмом в отношении воздействия на молекулярные мишени антигипертензивной терапии и влиянием на "жесткие" клинические конечные точки (сердечно-сосудистые события и смертность) [27].

Дополнительный анализ данных из исследования ASCOT BPLA для оценки вариабельности САД показал, что у пациентов с АГ, получавших лечение амлодипином/периндоприлом на протяжении 5 лет исследования, были меньше вариабельность САД от визита к визиту и максимальное САД (известно, что оба показателя — доказанные предикторы сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности) [28].

В индийском проспективном наблюдательном многоцентровом исследовании STRONG ($n=1250$) повседневной амбулаторной практики с оценкой фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла у взрослых пациентов с впервые диагностированной или нелеченой АГ 2 степени, либо с АГ, не контролируемой на фоне монотерапии, либо АГ с неоптимальным лечением на фоне другой комбинированной терапии, были выявлены благоприятные эффекты этой комбинации по снижению САД в среднем на 41,9 мм рт.ст. и диастолического АД в среднем на 23,2 мм рт.ст. к 60 дню лечения ($p<0,001$ в обоих случаях) [29].

Исследование реальной клинической практики с анализом случайной выборки из австралийской популяции пациентов с АГ, получающих фиксированную комбинацию амлодипина и периндоприла ($n=9340$) или свободную комбинацию амлодипина и периндоприла ($n=3093$) на протяжении почти 4 лет наблюдения, показало, что прием фиксированной комбинации за счет повышения приверженности ассоциируется с дополнительным снижением фактической смертности на 10%, по сравнению с приемом лекарственных препаратов в виде свободной комбинации [30]. Другие данные реальной клинической практики показывают, что приверженность лечению

фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла может составлять >98% за счет хорошей переносимости, улучшения качества жизни и незначительного числа побочных эффектов [31].

Практическая реализация концепции оптимизации приверженности пациентов лечению за счет использования трехкомпонентной фиксированной комбинации доказала свою эффективность у пожилых пациентов после ИМ в исследовании SECURE [32]. В нем 2499 пожилых пациентов после ИМ прошли рандомизацию и наблюдались в среднем 36 мес. Пациенты были рандомизированы в группу мультикомпонентной политаблетки (ацетилсалициловая кислота + иАПФ + аторвастатин), либо в группу стандартной терапии. Первичной комбинированной конечной точкой были: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ 1 типа, нефатальный ишемический инсульт или экстренная реваскуляризация. Первичная комбинированная конечная точка развилась у 118 из 1237 пациентов (9,5%) в группе политаблетки и у 156 из 1229 (12,7%) в группе обычной терапии (отношение рисков 0,76; 95% ДИ 0,60-0,96; $P=0,02$). Приверженность к лечению, о которой сообщили пациенты, была выше в группе политаблетки, чем в группе обычной терапии, при этом различий по достижению основных параметров, характеризующих эффекты терапии после ИМ, между группами не было.

В исследовании SECURE использовалась доза аторвастатина 20-40 мг, поскольку все пациенты подходили для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. Неслучайным выглядит использование именно аторвастатина — он хорошо изучен как эффективный медикаментозный препарат для улучшения прогноза пациентов как в рамках первичной профилактики (ASCOT LLA), так и во вторичной профилактике [33, 34]. При этом максимальные позитивные эффекты в отношении увеличения продолжительности жизни после первичного сердечно-сосудистого события были достигнуты при назначении высокодозного режима статинов, аторвастатина 80 мг/сут., в частности [35].

Известно, что режим высокодозной статинотерапии ассоциируется также с увеличением риска побочных эффектов, таких как миалгии, миопатии (частота 9,1% [36]), новые случаи сахарного диабета 2 типа (увеличение риска на 10% [37]), что может приводить к отказу от приема статинов пациентами [38]. По результатам проведенного регистра DA VINCI выявлено, что даже у пациентов очень высокого риска статины в средних дозах применялись у 43,5% больных, а статины в высоких дозах — у 37,5% пациентов [39].

Сложности при назначении статинов в рамках первичной профилактики связаны с наличием времени у врача для беседы с пациентом и формирова-

нием у него устойчивой мотивации. В особенности это касается пациентов, которые еще не переносили сердечно-сосудистого события и которых необходимо убедить в необходимости неопределенно долгого приема лекарственных препаратов, эффекта которых он субъективно не может оценить. При развитии любых побочных эффектов терапии пациент будет склонен отменить "непонятный" для него лекарственный препарат. Все это также негативно ассоциируется с приверженностью больного приему именно статинов. Нередко практикующий врач, сталкиваясь с развитием побочных эффектов на фоне назначения статинов в высоких дозах, вынужден ограничиться назначением статина в низкой или средней дозе, а для достижения целевых уровней ЛНП назначать дополнительную липидснижающую терапию (эзетимиб, ингибиторы PCSK9, инклисиран). Тем более, что в исследовании ESTABLISH [40] стабилизация атеросклеротической бляшки и замедление их прогрессирования у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, были достигнуты при приеме аторвастатина в дозе 20 мг/сут. Таким образом, регулярный прием статина в низкой/средней дозе — лучше, чем отсутствие приема липидснижающей терапии. Следует отметить, что при гипотетической оценке риска с помощью недавно предложенной европейскими кардиологами шкалы SCORE-2 в популяции исследования ЭССЕ-РФ количество пациентов 40-64 лет без ССЗ, сахарного диабета и хронической болезни почек с показаниями к липидснижающей терапии для первичной профилактики увеличивается в 14 раз по сравнению с использованием традиционной шкалы SCORE [41], и эту проблему необходимо будет решать в ближайшее время, равно как и повышать эффективность антигипертензивной терапии в неорганизованной популяции высокого риска [42].

Одним из перспективных решений проблемы низкой приверженности пациентов к назначению статинов для длительной терапии при первичной профилактике является использование многоцелевых (с антигипертензивной и липидснижающей активностью) политаблеток. Такой политаблеткой является Липертанс, содержащий в одной таблетке амлодипин (5 мг для всех режимов доз других препаратов), аторвастатин (10 и 20 мг) и периндоприла аргинат (5 и 10 мг). В наблюдательном исследовании CORAL оценивалась эффективность фиксированной комбинации амлодипина, аторвастатина и периндоприла для лечения пациентов с АГ и дислипидемией ($n=5869$) в течение 3 мес. Было выявлено значимое снижение среднего офисного САД и диастолического АД на $26,3 \pm 16,6$ и на $11,6 \pm 9,9$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$), а также снижение уровня холестерина ЛНП с $3,41 \pm 1,01$ до $2,80 \pm 0,82$ ммоль/л и уровня триглицеридов с $2,26 \pm 1,17$ до $1,82 \pm 0,83$ ммоль/л ($p < 0,0001$) [43].

Таким образом, внедрение в клиническую практику фиксированной комбинации амлодипина, аторвастатина и периндоприла для лечения пациентов с АГ и дислипидемией — это возможность повысить эффективность контроля одновременно двух самых распространенных факторов сердечно-сосудистого риска для улучшения прогноза у большой когорты пациентов, при лечении которых у врачей традиционно появляются сложности с назначением липидснижающей терапии [44].

В завершение приводим собственное клиническое наблюдение для иллюстрации значимости использования поликомпонентных фиксированных комбинаций (политаблеток).

Пациент Б., пенсионер, 65 лет. Жалобы на периодическое повышение АД до 155/100 мм рт.ст. на фоне приема лекарственной терапии, что сопровождается головной болью, слабостью, одышкой. Пациент длительно (>15 лет) страдает АГ с максимальными цифрами повышения АД до 170/100 мм рт.ст., по поводу чего назначена свободная комбинация лекарственных препаратов: принимает периндоприла аргинин 10 мг утром (первоначально был назначен в дозе 5 мг/сут., в течение 2 мес. стабильно фиксировалось повышение АД >140/90 мм рт.ст. при измерении в вечернее время, поэтому доза препарата была увеличена до 10 мг/сут.), амлодипина бесилат 5 мг вечером. Пациент отмечает, что часто пропускает вечерний прием лекарственных препаратов из-за забывчивости. Утренний прием препаратов стабилен. По результатам ранее проведенных исследований у пациента имеется гипертрофия левого желудочка, утолщение комплекса интима-медиа внутренних сонных артерий — 1,3 мм. Гликемия в пределах нормы. Креатинин крови — 75 мкмоль/л, альбумин-креатининовое отношение в разовой порции мочи: 25 мг/г креатинина, мочевая кислота — 250 мкмоль/л. Наследственность по ССЗ отягощена (у брата в 49 лет ИМ и коронарное стентирование). Не курит. В течение 5 лет у пациента выявлена дислипидемия (общий холестерин — 4,6 ммоль/л; холестерин ЛНП — 3,2 ммоль/л). Пациенту рекомендован прием аторвастатина 10 мг/сут., однако пациент принимал препарат эпизодически, самостоятельно его отменяя. В настоящее время не принимает статины.

При осмотре: повышенного питания. Индекс массы тела — 32 кг/м² (ожирение I степени). Внешний осмотр не выявил признаков, говорящих в пользу проявлений семейной гиперхолестеринемии. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет, частота дыхания — 16 в мин. Границы сердца на 1,5 см расши-

рены влево от средне-ключичной линии. Тоны сердца ритмичные, частота сокращений сердца 67 в мин. Шумов в проекции сердца нет, акцент второго тона в точке Боткина. При измерении АД на обеих руках через 5 мин отдыха, сидя 158/99 мм рт.ст. Живот увеличен за счет подкожной клетчатки, печень выстоит из-под края реберной дуги на 1,5 см. Отеков нет. Физиологические отправления не нарушены.

При оценке риска на основании наличия АГ — риск высокий с учетом наличия поражения органа-мишени (гипертрофии левого желудочка), дислипидемии, расчетный риск по шкале SCORE — высокий (9%), что необходимо учитывать при оформлении диагноза, в т.ч. для определения целей липидснижающей терапии.

Диагноз: основное заболевание — гипертоническая болезнь II стадии (гипертрофия левого желудочка, дислипидемия), риск 3 (высокий). Неконтролируемая АГ. Целевой уровень АД <140/90 мм рт.ст. Ожирение I степени.

Целевым уровнем ЛНП для этого пациента необходимо считать значение <1,8 ммоль/л и снижение ЛНП на ≥50% от исходного уровня.

Пациенту рекомендована следующая медикаментозная терапия: амлодипин 5 мг в сут., аторвастатин 20 мг в сут. и периндоприл 10 мг в сут. С учетом исходно низкой приверженности пациента к приему как антигипертензивной, так и липидснижающей терапии в дальнейшем может быть принято решение воспользоваться возможностями многоцелевой фиксированной комбинации: амлодипина 5 мг + аторвастатина 20 мг + периндоприла 10 мг (Липертанс) однократно утром, что объективно будет способствовать достижению контроля АД и повысит приверженность к липидснижающему компоненту медикаментозной терапии.

Заключение

Многоцелевые фиксированные комбинации на основе антигипертензивных и липидснижающих лекарственных препаратов значительно расширяют возможность управления сердечно-сосудистым риском пациентов с сочетанием АГ и дислипидемии за счет значительного повышения приверженности к назначенной терапии в одной таблетке. Хорошим примером, иллюстрирующим возможности такой терапии, является применение Липертанса в представленном клиническом случае.

Отношения и деятельность: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4):3235. (In Russ.) Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.
2. Vilkov VG, Shalnova SA. Thirty-year dynamics of the prevalence of cardiometabolic risk factors in populations of the Russian Federation and the United States of America. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(8):3304. (In Russ.) Вилков В.Г., Шальнова С.А. Тридцатилетняя динамика распространенности кардиометаболических факторов риска в популяциях Российской Федерации и Соединенных Штатов Америки. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(8):3304. doi:10.15829/1728-8800-2022-3304.
3. Huang Y, Wang S, Cai X, et al. Prehypertension and incidence of cardiovascular disease: a meta-analysis. BMC Medicine. 2013;11:177. doi:10.1186/1741-7015-11-177.
4. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. Nat Rev Nephrol. 2020;16(4):223-37. doi:10.1038/s41581-019-0244-2.
5. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the Decrease in U.S. Deaths from Coronary Disease, 1980-2000. The New England Journal of Medicine. 2007;356:237:2388-98.
6. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. on behalf of the ECCD-RF workgroup. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
7. Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
8. Kontsevaya AV, Shalnova SA, Drapkina OM. ESSAY-RF Study: Epidemiology and Public Health Promotion. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):2987. (In Russ.) Концевая А.В., Шальнова С.А., Драпкина О.М. Исследование ЭССЕ-РФ: эпидемиология и укрепление общественного здоровья. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2987. doi:10.15829/1728-8800-2021-2987.
9. Balanova YuA, Shalnova SA, Kutsenko VA, et al. on behalf of the participants in the ESSAY-RF study. Contribution of arterial hypertension and other risk factors to survival and mortality in the Russian population. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):3003. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Куценко В.А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Вклад артериальной гипертонии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3003. doi:10.15829/1728-8800-2021-3003.
10. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. on behalf of the ECVD-RF study The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
11. Boytsov SA, Drapkina OM, Shlyakhto EV, et al. ESSAY-RF study (Epidemiology cardiovascular diseases and their risk factors in the regions of the Russian Federation). Ten years later. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):3007. (In Russ.) Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шлякhto Е.В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3007. doi:10.15829/1728-8800-2021-3007.
12. Grinshtein YU, Shabalin VV, Ruf RR, et al. Prevalence of a combination of arterial hypertension and dyslipidemia among adults in the major East Siberian region. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(4):2865. (In Russ.) Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В., Руф Р.Р. и др. Распространенность сочетания артериальной гипертонии и дислипидемии среди взрослого населения крупного Восточносибирского региона. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(4):2865. doi:10.15829/1728-8800-2021-2865.
13. Dalal JJ, Padmanabhan TN, Jain P, et al. LIPITENSION: Interplay between dyslipidemia and hypertension. Indian J Endocrinol Metab. 2012;16(2):240-5. doi:10.4103/2230-8210.93742.
14. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. 2016;387(10022):957-67. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
15. Balanova YuA, Kontsevaya AV, Myrzamatova AO, et al. Economic Burden of Hypertension in the Russian Federation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(3):415-23. (In Russ.) Баланова Ю.А., Концевая А.В., Мырзаматова А.О. и др. Экономический ущерб от артериальной гипертонии, обусловленный ее вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020;16(3):415-23. doi:10.20996/1819-6446-2020-05-03.
16. Williams RR, Hunt SC, Hopkins PN, et al. Familial dyslipidemic hypertension. Evidence from 58 Utah families for a syndrome present in approximately 12% of patients with essential hypertension. JAMA. 1988;259(24):3579-86. doi:10.1001/jama.259.24.3579.
17. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region. Circulation. 2005;112(22):3384-90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537472.
18. Erhardt L, Moller R, Puig JG. Comprehensive cardiovascular risk management—what does it mean in practice? Vasc Health Risk Manag. 2007;3(5):587-603. Erratum in: Vasc Health Risk Manag. 2008;4(3):741.
19. Hurtubise J, McLellan K, Durr K, et al. The Different Facets of Dyslipidemia and Hypertension in Atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep. 2016;18(12):82. doi:10.1007/s11883-016-0632-z.
20. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, et al. Association of Genetic Variants Related to Combined Exposure to Lower Low-Density Lipoproteins and Lower Systolic Blood Pressure With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease. JAMA. 2019;322(14):1381-91. doi:10.1001/jama.2019.14120.
21. Sever PS, Poulter NR, Mastroantonakis S, et al.; ASCOT Investigators. Coronary heart disease benefits from blood pressure and lipid-lowering. Int J Cardiol. 2009;135(2):218-22. doi:10.1016/j.ijcard.2009.01.036.
22. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
23. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертония у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
24. Dinicolantonio JJ, Lavie CJ, O'Keefe JH. Not all angiotensin-converting enzyme inhibitors are equal: focus on ramipril and perindopril. Postgrad Med. 2013;125(4):154-68. doi:10.3810/pgm.2013.07.2687.
25. Kes S, Caglar N, Canberk A, et al. Treatment of mild-to-moderate hypertension with calcium channel blockers: a multicentre comparison of once-daily nifedipine GITS with once-daily amlodipine. Curr Med Res Opin. 2003;19(3):226-37. doi:10.1185/030079903125001677.
26. Flack JM, Nasser SA. Benefits of once-daily therapies in the treatment of hypertension. Vasc Health Risk Manag. 2011;7:777-87. doi:10.2147/VHRM.S17207.
27. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, et al.; EUROPA Investigators. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. Am Heart J. 2010;159(5):795-802. doi:10.1016/j.ahj.2009.12.042.
28. Watson S, Gupta A, Poulter NR. Visit-to-visit variability of systolic blood pressure in hypertensive patients treated exclusively with a combination treatment in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-BPLA. J Hypertens. 2014;32(e-suppl 1):e125.9C.06.
29. Bahl VK, Jadhav UM, Thacker HP. Management of hypertension with the fixed combination of perindopril and amlodipine in daily clinical practice: results from the STRONG prospective, observational, multicenter study. Am J Cardiovasc Drugs. 2009;9(3):135-42. doi:10.1007/BF03256570.
30. Simons LA, Chung E, Ortiz M. Long-term persistence with single-pill, fixed-dose combination therapy versus two pills of amlodipine and perindopril for hypertension: Australian experience. Curr Med Res Opin. 2017;33(10):1783-7. doi:10.1080/03007995.2017.1367275.
31. Vlachopoulos C, Grammatikou V, Kallistratos M, Karagiannis A. Effectiveness of perindopril/amlodipine fixed dose combination in everyday clinical practice: results from the EMERALD study. Curr Med Res Opin. 2016;32(9):1605-10. doi:10.1080/03007995.2016.1193481.
32. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, et al.; SECURE Investigators. Poly-pill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. N Engl J Med. 2022;387(11):967-77. doi:10.1056/NEJMoa2208275.
33. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al.; TNT (Treating to New Targets) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. J Am Coll Cardiol. 2008;51(15):1448-54. doi:10.1016/j.jacc.2007.11.072.
34. Berwanger O, Santucci EV, de Barros E Silva PGM, et al.; SECURE-PCI Investigators. Effect of Loading Dose of Atorvastatin Prior to Planned Percutaneous Coronary

- Intervention on Major Adverse Cardiovascular Events in Acute Coronary Syndrome: The SECURE-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(13):1331-40. doi:10.1001/jama.2018.2444.
35. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1495-504. doi:10.1056/NEJMoa040583.
 36. Bytyci I, Penson PE, Mikhallidis DP, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2022;ehac015. doi:10.1093/eurheartj/ehac015.
 37. Galicia-Garcia U, Jebari S, Larrea-Sebal A, et al. Statin Treatment-Induced Development of Type 2 Diabetes: From Clinical Evidence to Mechanistic Insights. *Int J Mol Sci*. 2020;21(13):4725. doi:10.3390/ijms21134725.
 38. Cai T, Abel L, Langford O, et al. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. *BMJ*. 2021;374:n1537. doi:10.1136/bmj.n1537.
 39. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al.; DA VINCI study. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(11):1279-89. doi:10.1093/eurjpc/zwaa047.
 40. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. *Circulation*. 2004;110(9):1061-8. doi:10.1161/01.CIR.0000140261.58966.A.
 41. Erina AM, Usoltsev DA, Boyarinova MA, et al. Appointment of lipid-lowering therapy in the Russian population: comparison of SCORE and SCORE2 (according to the ESSE-RF study). *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(5):5006. (In Russ.) Ерина А. М., Усольцев Д. А., Бояринова М. А. и др. Потребность в назначении гиполипидемической терапии в российской популяции: сравнение шкал SCORE и SCORE2 (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(5):5006. doi:10.15829/1560-4071-2022-5006. EDN HBBGKQ.
 42. Kaveshnikov VS, Serebryakova VN, Trubacheva IA. Determinants of arterial hypertension control in the hypertensive population receiving medical therapy. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(1):26-35. (In Russ.) Кавешников В. С., Серебрякова В. Н., Трубачева И. А. Детерминанты контроля артериальной гипертензии в гипертензивной популяции, получающей медикаментозную терапию. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(1):26-35. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-1-26-35.
 43. Simon A, Dézsi CA. Treatment of Hypertensive and Hypercholesterolaemic Patients with the Triple Fixed Combination of Atorvastatin, Perindopril and Amlodipine: The Results of the CORAL Study. *Adv Ther*. 2019;36(8):2010-0. doi:10.1007/s12325-019-01002-8.
 44. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Existing problems and new possibilities in the treatment of dyslipidemia. Joint Conclusion Based on the Results of the Expert Council. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(1):169-72. (In Russ.) Езов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В. и др. Существующие проблемы и новые возможности в лечении дислипидемий. Совместное заключение по итогам Экспертного совета. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(1):169-72. doi:10.20996/1819-6446-2021-02-02.